

НАУЧНЫЙ ЦЕНТР БИОМЕДИЦИНСКИХ  
ТЕХНОЛОГИЙ ФМБА РОССИИ

# ОЧЕРКИ СПОРТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ



ПОД РЕДАКЦИЕЙ Н.Н.КАРКИЩЕНКО И В.В.УЙБА

Том 1. • ВЕКТОРЫ  
• ЭКСТРАПОЛЯЦИИ

**НАУЧНЫЙ ЦЕНТР БИОМЕДИЦИНСКИХ  
ТЕХНОЛОГИЙ ФМБА РОССИИ**

**ОЧЕРКИ  
СПОРТИВНОЙ  
ФАРМАКОЛОГИИ**

---

**ТОМ 1**

---

**ВЕКТОРЫ  
ЭКСТРАПОЛЯЦИИ**

---

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

Москва, Санкт-Петербург  
2013

УДК 613.72:615.015:616.092.6:57.084.1

ББК 52.8+75.0

О 952

**ОЧЕРКИ СПОРТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**  
**ТОМ 1. ВЕКТОРЫ ЭКСТРАПОЛЯЦИИ**  
под редакцией Н.Н. Каркищенко и В.В. Уйба

**ISBN 978-5-91753-071-0**

**Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Очерки спортивной фармакологии. Том 1. Векторы экстраполяции / под редакцией Н.Н.Каркищенко и В.В.Уйба. М., СПб.: Айсинг, 2013, – 288 с. 1500 экз.**

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

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

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

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

© ФГБУН НЦБМТ ФМБА России

© Каркищенко Н.Н.

# ПРЕДИСЛОВИЕ

## Уважаемые читатели!

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ ТЕРМИНЫ

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>cAMP</b>              | циклический Аденозинмонофосфат                              |
| <b>cGMP</b>              | циклический Гуанозинмонофосфат                              |
| <b>DAG</b>               | диацилглицерин  |
| <b>GCP</b>               | международный стандарт надлежащей клинической практики      |
| <b>GLP</b>               | международный стандарт надлежащей лабораторной практики     |
| <b>GMP</b>               | международный стандарт надлежащей производственной практики |
| <b>GPCRs</b>             | рецепторы к серпентинным ГТФ-связывающим белкам             |
| <b>G-белок</b>           | белок, связанный с ГТФ                                      |
| <b>HSP</b>               | белки теплового шока  |
| <b>IP3</b>               | инозинтрифосфат   |
| <b>NLP</b>               | нейролингвистическое программирование                       |
| <b>NMDA-рецептор</b>     | рецептор к возбуждающим аминокислотам (N-метил-D-аспартат)  |
| <b>PWC<sub>170</sub></b> | физическая работоспособность при пульсе 170 уд/мин          |
| <b>pH</b>                | водородный показатель, показатель кислотности среды         |
| <b>pKa</b>               | константа диссоциации                                       |
| <b>SPF</b>               | животные особого статуса - свободные от патогенной флоры    |
| <b>tail-flick-тест</b>   | тест отдергивания хвоста                                    |

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>WADA</b>              | Всемирное Антидопинговое Агентство  |
| <b>агонист</b>           | действующий также, имитирующий действие естественного лиганда на receptor |
| <b>АДД</b>               | артериальное давление диастолическое                                      |
| <b>антагонист</b>        | блокирующий действие естественного лиганда на receptor                    |
| <b>антиацидотический</b> | уменьшающий кислотность (ацидоз)  |
| <b>антиоксиданты</b>     | вещества, препятствующие перекисному окислению липидов                    |
| <b>АТФ</b>               | аденозин-трифосфорная кислота   |
| <b>БПС</b>               | биологический паспорт спортсмена  |
| <b>ВИК</b>               | вегетативный индекс Кердо   |
| <b>ГАМК</b>              | гамма-аминомасляная кислота   |
| <b>ГПС</b>               | гематологический паспорт спортсмена                                       |
| <b>ГГБ</b>               | гистогематический барьер, барьер «кровь - ткань»                          |
| <b>гепатопротекторы</b>  | вещества, оказывающие защитную функцию по отношению к печени              |
| <b>гетерогенный</b>      | разнородный, демонстрирующий широту разнообразия                          |
| <b>гипоксия</b>          | кислородное голодание, состояние дефицита кислорода                       |
| <b>гликолиз</b>          | распад глюкозы  |
| <b>глюконеогенез</b>     | синтез глюкозы из «шлаков обмена»   |
| <b>гнотобиоты</b>        | животные особого статуса - стерильные, не имеющие микроорганизмов         |
| <b>ГТФ</b>               | гуанозин-трифосфорная кислота   |
| <b>ГЭБ</b>               | гематоэнцефалический барьер, барьер «кровь - мозг»                        |

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>детоксикация</b>        | процесс удаления (выведения) из организма токсинов, в том числе - эндогенных   |
| <b>ДМПК</b>                | должное максимальное потребление кислорода   |
| <b>ДНК</b>                 | дезоксирибонуклеиновая кислота   |
| <b>ДНКаза</b>              | фермент, разрушающий ДНК   |
| <b>допинг</b>              | запрещенное, в соответствии с требованиями Всемирного антидопингового кодекса, лекарственное вещество или метод, позволяющее добиться улучшения спортивного результата |
| <b>ЖКТ</b>                 | желудочно-кишечный тракт   |
| <b>ИГСТ</b>                | индекс Гарвардского степ-теста   |
| <b>ИН</b>                  | индекс напряжения регуляторных систем  |
| <b>инбредный</b>           | происходящий от скрещивания родственных животных   |
| <b>индифферентный</b>      | не действующий, не активный  |
| <b>catecholамины</b>       | общее название адреналина, норадреналина, дофамина   |
| <b>Ke</b>                  | константа элиминации (удаления) вещества из организма  |
| <b>кинезогидродинамика</b> | раздел механики, изучающий закономерности перемещения объекта во встречном ламинарном потоке воды  |
| <b>КМС</b>                 | кандидат в мастера спорта  |
| <b>кофакторы</b>           | витамины, микроэлементы, и другие естественные для организма соединения, облегчающие протекание химических реакций в организме (но не вступающие в них)                |

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>КПД</b>          | коэффициент полезного действия  |
| <b>Кспм</b>         | коэффициент спектральной плотности мощности УЗВ, рассчитанных к фону окружающей среды |
| <b>кумулятивный</b> | накопленный, суммированный  |
| <b>лактацидоз</b>   | закисление внутренней среды, связанное с накоплением лактата (молочной кислоты)       |
| <b>латентный</b>    | не проявленный, задержавшийся   |
| <b>либеринны</b>    | пептиды, способствующие высвобождению гормонов гипофиза                               |
| <b>лиганд</b>       | соединение, специфически связывающееся с рецептором                                   |
| <b>липолиз</b>      | распад липидов  |
| <b>МАМ</b>          | максимальная анаэробная мощность  |
| <b>МНН</b>          | международное непатентованное наименование  |
| <b>МНПЦ</b>         | медицинский научно-практический центр   |
| <b>МПК</b>          | максимальное потребление кислорода  |
| <b>МС</b>           | мастер спорта   |
| <b>МСМК</b>         | мастер спорта международного класса   |
| <b>НАД</b>          | никотинамидаденилдинуклеотид  |
| <b>НАДН</b>         | никотинамидаденилдинуклеотид восстановленный (с присоединенным протоном)              |
| <b>нокаутный</b>    | организм с выключенным (удаленным или не работающим) геном                            |
| <b>нутриент</b>     | питательное вещество, компонент питания   |
| <b>нутритивный</b>  | пищевой   |

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>НЦБМТ</b>            | Научный центр биомедицинских технологий<br>ФМБА России  |
| <b>ПАНО</b>             | порог анаэробного обмена  |
| <b>ПЗМР</b>             | простая зрительномоторная реакция   |
| <b>плацебо</b>          | индифферентное, не активное лекарственное вещество, находящееся в той же лекарственной форме, что и исследуемое             |
| <b>протеаза</b>         | фермент, расщепляющий белки   |
| <b>ПЦР</b>              | полимеразная цепная реакция   |
| <b>РДО</b>              | реакция на движущийся объект  |
| <b>регидранты</b>       | вещества, удерживающие в организме воду, насыщающие водой   |
| <b>репрезентативный</b> | представительный, распространяющийся на генеральную совокупность  |
| <b>рецептор</b>         | специфическая структура, воспринимающая сигнал (химический, физический)   |
| <b>РНК</b>              | рибонуклеиновая кислота   |
| <b>РНКаза</b>           | фермент, разрушающий РНК  |
| <b>СМИЛ</b>             | Стандартизованный метод исследования личности (русский вариант MMPI - Миннесотского многопрофильного личностного опросника) |
| <b>СОП</b>              | стандартная операционная процедура, формализованный документ  |
| <b>сорбенты</b>         | вещества, способные к физико-химическому связыванию других соединений   |
| <b>СОЭ</b>              | скорость оседания эритроцитов   |
| <b>СПМ</b>              | спектральная плотность мощности ЭЭГ, ЭКГ, ЭМГ, УЗВ  |
| <b>СПС</b>              | стериоидный паспорт спортсмена  |

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>Ср</b>                | концентрация вещества в плазме крови   |
| <b>трансгенный</b>       | живой организм, в геном которого искусственно введен ген другого организма   |
| <b>УЗ</b>                | ультразвук   |
| <b>УЗВ</b>               | ультразвуковая вокализация   |
| <b>УЗ-сигнал</b>         | ультразвуковой сигнал  |
| <b>УКФУ</b>              | универсальный комплекс физических упражнений   |
| <b>УР</b>                | устойчивость реакций   |
| <b>УФВ</b>               | уровень функциональных возможностей  |
| <b>фармакогенетика</b>   | раздел фармакологии, изучающий геномные реакции на лекарственные средства  |
| <b>фармакогеномика</b>   | раздел фармакологии, изучающий генетические особенности индивидуального действия лекарств  |
| <b>фармакодинамика</b>   | раздел фармакологии, изучающий действие лекарственного вещества на организм (механизм действия, основные и побочные эффекты, принципы и схемы дозирования, особенности взаимодействия, показания и противопоказания к применению, специфика применения в особых ситуациях) |
| <b>фармакокинетика</b>   | раздел фармакологии, изучающий судьбу лекарственного вещества в организме (введение, всасывание, распределение, биотрансформация, выведение)   |
| <b>фармакология</b>      | наука о взаимодействии лекарств и организма  |
| <b>фармакопroteомика</b> | раздел фармакологии, изучающий зависимость индивидуального действия лекарств от типовых тканевых и регуляторных белков   |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>фармнутриенты</b>   | средства фармакологической направленности, входящие в состав специализированного или спортивного функционального питания |
| <b>фертильность</b>    | способность к зачатию  |
| <b>фосфагены</b>       | энергодающие соединения, имеющие в своем составе макроэргическую фосфорную группу  |
| <b>ФУС</b>             | функциональный уровень системы   |
| <b>холеретики</b>      | вещества, способствующие текучести желчи   |
| <b>ЦАМФ</b>            | циклический Аденозинмонофосфат   |
| <b>ЦГМФ</b>            | циклический Гуанозинмонофосфат   |
| <b>ЦНС</b>             | центральная нервная система  |
| <b>чрезкрайиальный</b> | проводимый через череп   |
| <b>ЧСС</b>             | частота сердечных сокращений   |
| <b>ЭДТА</b>            | этилендиамин тетраацетат   |
| <b>ЭКГ</b>             | электрокардиограмма  |
| <b>экстремальный</b>   | достигший максимальной степени, крайний, предельный; выходящий из рамок обычного, чрезвычайный                           |
| <b>ЭПС</b>             | эндокринологический паспорт спортсмена   |
| <b>ЭЭГ</b>             | электроэнцефалограмма  |

## Предпосылки и развитие спортивной фармакологии

---

К началу XXI века спорт высших достижений превратился в сложный социально-политический и культурный феномен, захватывающий в сферу своего воздействия сотни миллионов людей на всей планете. С развитием системы средств массовой информации и массовых коммуникаций, особенно Интернета, сопричастным к событиям в мире спорта высших достижений может стать любой человек. Уже давно спортивные результаты в мире спорта высших достижений стали восприниматься как маркеры успешности политических сил и государственных образований, достижений проводимой ими политики, символами патриотизма. Многие спортсмены становятся медийными фигурами, их мнение, в том числе по политическим вопросам, становится значимым для огромного круга болельщиков и фанатов. В обществе вокруг спорта высших достижений формируется несколько обширных страт эмоционально и финансово вовлеченных людей (спортивные клубы, спортсмены, фанаты, болельщики, телезрители спортивных мероприятий, журналисты спортивных тематик, производители спортивного оборудования, обмундирования, товаров и символики, рекламщики, спонсоры и т.д.). Поэтому все, что касается спорта высших достижений, должно рассматриваться не только как технические, медико-биологические, психологические или педагогические вопросы, но как совокупный феномен, охватывающий практически все стороны жизни общества.

### Оберегать, предупреждать, лечить

Со времен Древней Греции и Древнего Рима развитие медицины основывалось на принципе «*medicina triplex: servare, cavere, meden*», – оберегать, предупреждать, лечить. Важным составляющим элементом подготовки спортсмена является использование фармакологических средств.

**NB!** Задачи спортивной фармакологии определяются ее предупредительной и профилактической направленностью, основанной на постулате «не навредить!», а значит помочь и обеспечить высокое качество здоровья и жизни.

Те, кто выбрал образом своей жизни *Спорт*, должны не только следовать морально-этическим принципам олимпийского движения, не допускающим применение запрещенных препаратов, но и понимать, что сознательный прием допингов наносит колossalный вред здоровью и создает риск для жизни.

Следует вспомнить, что первое описание внезапной смерти от физической нагрузки также впервые описано еще в античные времена. Грецеский гонец Фидипид в 490 году до нашей эры пробежал 42 километра 195 метров от Марафона до Афин, чтобы сообщить о победе греков над персами, внезапно умер практически сразу после бега. В 1879 году во Франции зарегистрирована прямо во время гонки смерть английского велосипедиста от злоупотребления амфетаминами. На Олимпиаде в Риме в 1960 году умер датский велосипедист от употребления тех же самых препаратов. На велогонке Тур-де-Франс в 1967 году прямо на трассе, на виду у миллионов телезрителей, скоропостижно скончался английский спортсмен Томми Симпсон, употреблявший стимулирующие препараты. В 1987 году причиной смерти около 20 европейских велогонщиков стал эритропоэтин, так как большие дозы эритропоэтина в сочетании с обезвоживанием приводили к фатальному сгущению крови, эмболиям и смерти.

Международная статистика демонстрирует, что среди занятых активным спортом от внезапной смерти (наступившую непосредственно во время предельных нагрузок или в течение 24 часов после ее завершения), погибает от 0,46 до 2,6 спортсменов на 100 тыс. человек. По данным Национального института сердца в Миннеаполисе, наиболее частыми причинами внезапной смерти спортсменов являются: гипертрофия левого желудочка, аритмогенная дисплазия правого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия. Внесердечные причины внезапной смерти спортсменов включают в себя бронхиальную астму (2%), тепловой удар (1,5%) и *использование допингов*, существенно превышающее все иные причины внезапной смерти.

Расхожее представление о том, что спортсмены являются архиздоровыми людьми, не соответствует действительности. Спортсмены болеют теми же болезнями, что и лица, не занимающиеся спортом. Но постоян-

ные и предельные нагрузки существенно ухудшают течение этих заболеваний и провоцируют развитие новых болезней. Это тем более очевидно, что любое экстремальное воздействие является повреждающим и может приводить в своем развитии к инвалидизации здорового человека. Как ранее нами было показано [77], абсолютное большинство фармакологических средств используется не столько с целью лечения заболеваний, сколько для лекарственной профилактики возможных, зачастую несовместимых с жизнью, осложнений.

**NB!** Фармакологические препараты не должны использоваться как допинговые, а применяться исключительно как неистощающие профилактические и предупреждающие осложнения средства.

Лекарственные средства в спорте необходимо рассматривать в первую очередь как средства регуляции нарушенных функций организма спортсменов. *Лекарственная профилактика* направлена на [77]:

- регуляцию и поддержку функциональных систем и возможностей спортсмена, обеспечивающих защиту от факторов, способствующих развитию заболевания или патологического поражения;
- предупреждению и предотвращению заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью спортсмена;
- борьбу с возникновением новых форм патологии на начальных и последующих стадиях развившегося заболевания, связанных или не связанных со спортом;
- поддержание на оптимальном уровне метаболических, иммунных, энергетических и психофизиологических резервов организма в регламентируемых пределах времени и возможностей мобилизации защитных систем;
- восстановление биологических ресурсов для продолжения выполнения жизненно-важных функций в экстремальных ситуациях тренировочного и соревновательного режимов;
- повышение адаптационных возможностей организма спортсмена для защиты от неблагоприятных факторов в будущем;
- раннее упреждение наиболее грозных осложнений заболеваний (явление органной недостаточности, коллапсы, кома и т.д.), их перехода в критические состояния и летальный исход.

Спортивная медицина в своих истоках уходит в глубь веков. Предупредительные и оберегающие стратегии разрабатывались великими медиками, начиная с Гиппократа и Галена. Поскольку

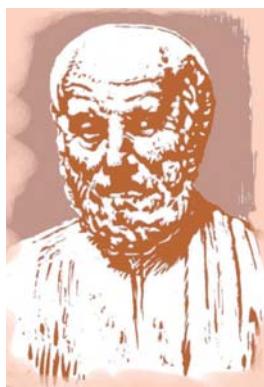
гладиаторы, по-видимому, были первыми представителями профессионального спорта и спорта высших достижений, то охраной их здоровья занимались наиболее квалифицированные и высоко-профессиональные врачи [179].

Как отмечали еще античные «отцы-основатели» медицины, организм регулярно и усиленно тренирующего спортсмена отличается от

обычного организма не в лучшую сторону. Еще Гиппократ (460-477 гг. до н.э.) писал: «организм атлета нельзя считать «естественным», а Клавдий Гален (131-200 гг.), много лет занимавшийся наблюдением и лечением профессиональных спортсменов того времени – гладиаторов, еще более расширил это положение: «Жизнь атleta полностью противоположна тому, что предписывает гигиена, я считаю, что их образ жизни более способствует болезням, чем здоровью. Во время спортивных тренировок организм атлетов подвергается постоянно опасности, и когда уходят из спорта, у них развивается такое состояние, в результате которого некоторые из них довольно быстро умирают, а другие живут некоторое время, но никогда не доживаюt до преклонного возраста».

Что характерно, современные научные данные подтверждают указания Клавдия Галена на прогноз качества жизни профессиональных спортсменов.

Анализ состояния здоровья бывших профессиональных велогонщиков высокого класса, участников гонки Тур де Франс и контрольной группы их ровесников-спортсменов (средний возраст  $66\pm7$  лет) показал, что, по сравнению с контрольной группой, у бывших спортсменов значительно чаще отмечались синкопальные состояния, головокружения, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда. У бывших спортсменов достоверно ниже были значения ЧСС, более продолжительные паузы ритма, чаще регистрировалась мерцательная аритмия и ряд других изменений, характеризующих миокард как «спортивное сердце».



Гиппократ  
(460-477 гг. до н.э.)

но никогда не доживаюt до преклонного возраста».

Что характерно, современные научные данные подтверждают указания Клавдия Галена на прогноз качества жизни профессиональных спортсменов.



Клавдий Гален  
(131-200 гг.)

## Фармакология в системе спортивной медицины

Спортивная фармакология является составной частью общей фармакологии, включенную в общую систему спортивной медицины. Исходя из определения самого понятия «фармакология» как науки о взаимодействии лекарств и организма, мы можем определить спортивную фармакологию как науку о воздействии на организм спортсмена вводимых известных биологически активных веществ.

**NB!** Фармакология является наукой о регуляции нарушенных функций организма спортсмена и предупреждении этих нарушений с помощью биологически активных веществ: лекарств и фармнутриентов.

Исходя из этого, принадлежность спортивной фармакологии к фармакологии «здорового человека» едва ли оправдано. Несмотря на это, большинство специалистов в спортивной медицине и спорте высших достижений в целом рассматривают фармакологические средства как главный компонент повышения работоспособности, выносливости, скоростных характеристик и т.д. В этом взгляде есть опасность скатывания в плоскость поиска новых, все более мощных допинговых препаратов, как бы это авторы не называли. Борьба за рекорды не должна сопровождаться ухудшением, а тем более утратой здоровья спортсмена.

Сверхвысокие нагрузки у спортсменов сопоставимы с таковыми у военных (спецназ), космонавтов, акванавтов и других контингентов, имеющих сверхинтенсивные профессиональные нагрузки. Естественно, что направление улучшения и совершенствования профессиональной деятельности или достижения спортсменом рекордных результатов должно сопровождаться разработкой и применением средств, улучшающих восстановительные процессы, снимать усталостные и стрессорные компоненты. Исходя из этих посылок можно дать следующее определение спортивной фармакологии.

**NB!** Спортивная фармакология – научное направление поиска персонифицированных средств, улучшающих качество жизни и здоровье спортсменов, при достижении наилучших индивидуальных спортивных результатов.

Усталость всегда сопровождает виды деятельности человека, где имеются предельные физические и психические перегрузки (стресс), зависящие от их длительности и интенсивности (марафонский бег, лыжные гонки на 100 км, восхождение на горные вершины, выполнение бо-

евых заданий, связанных с длительными переходами, бегом, плаванием, поднятием тяжестей, работа шахтеров, сталеваров, операторская деятельность в режиме максимальной скорости реакций, работа в условиях гипоксии, комплексное воздействие неблагоприятных факторов космических полетов и др.).

Причиной трудностей выполнения перечисленных видов деятельности могут быть определенные факторы, лимитирующие общую и специальную работоспособность. Воздействуя на них лекарственными веществами и фармнутриентами, можно значительно ускорить восстановление и повысить скорость, силу, выносливость, координацию, внимание, облегчить и ускорить формирование новых навыков в процессе тренировки, сохраняя здоровье и, по крайней мере, не ухудшая качество жизни спортсмена.

Обобщая существующие представления о месте и роли спортивной фармакологии при подготовке спортсмена высшей квалификации, можно сформулировать следующие принципы использования фармсредств и фармнутриентов [72, 74, 178].

При назначении персонализированных средств, влияющих на работоспособность и выносливость необходимо учитывать их механизмы действия, фармакодинамические и фармакокинетические параметры, интеракцию, возможные противопоказания и осложнения, а также способность индивидуально или в комплексе влиять на метаболические и энергетические процессы в зависимости от индивидуальных возможностей спортсмена.

При назначении спортсменам фармакологических препаратов необходимо четко дифференцировать назначение использованных средств для тренировочного, соревновательного или восстановительного периода.

Все средства спортивной фармакологии должны быть абсолютно безопасны, не оказывать кумулятивного, местного или общего повреждающего действия. Это в наибольшей степени относится к средствам, ускоряющим процессы постнагрузочного восстановления.

Используемые или перспективные средства спортивной фармакологии не должны обладать допинговым действием или содержать их предшественники, метаболиты или компоненты.

Спортивный врач должен четко отслеживать любые фармакотерапевтические процедуры и средства, которые *в перспективе могут быть отнесены к допингам*.

Самостоятельной задачей спортивной фармакологии является разработка новых средств, влияющих на стресслимитирующие функции: устранение дистресса, активация эустресса и копинга, повышение «позитивной агрессивности», активация основных моторных функций, статокинетической активности, мышечной силы, скоростных характеристик и других параметров, предопределяющих высшие спортивные достижения.

## О карте фармакотерапевтического обеспечения спортсмена

Поскольку в настоящее время отсутствует единая нормативная документация, регламентирующая применение лекарственных средств у спортсменов, необходима разработка карты фармакологического обеспечения спортсмена. Подобная карта может представлять собой документ, в котором отражены все мероприятия, связанные с фармакологической подготовкой с учетом нагрузок, питания и восстановительных процедур (массаж, сауна, психотерапевтические, психоаналитические воздействия и др.). Она может быть произвольной формы, но главное, в ней следует отразить динамику изменений всех медико-биологических, психологических и спортивных параметров в связи с выводом спортсмена на «пик-форму» один раз в году, а также восстановления в микро-, мезо- и макроциклах до двух, трех раз в году. Карта хранится у врача как история болезни и является отчетным документом [178]. В карте должны быть отражены:

- анамнестические данные о состоянии здоровья спортсмена;
- данные углубленного медицинского обследования спортсмена, включая инструментальные и лабораторные тесты (в динамике);
- распределение физических нагрузок в годичном цикле подготовки спортсмена и даты соревнований, к которым он готовится;
- оценка соотношений пользы — риск для применяемым фармакологическим средствам с учетом возможного проявления побочных эффектов препаратов при предельных физических нагрузках;
- сведения о планируемых для применения лекарственных средствах и фармнутриентах с указанием их фармакодинамики, фармакокинетики, взаимодействии и, при необходимости, фармакогенетических особенностей;
- квалифицированное согласие спортсмена и его тренера на применение соответствующих препаратов или их комбинаций (спортсмен

должен получить необходимую информацию об эффектах, механизмах и безопасности применяемых средств);

- спортсмен, тренер и врач должны иметь доказательства, что данный препарат не является допингом или в его составе не содержится допинговых компонентов.

В приложении к *Карте фармакотерапевтического обеспечения* должны быть:

- литературные и отчетные данные о доклинических исследованиях влияния используемых средств на работоспособность, выносливость и восстановительные процессы;
- копии сертификатов и других нормативных документов на используемые препараты и их комбинации;
- обоснование использования лекарственного средства или фармнурриента в комбинации с другими восстановительными процедурами (массаж, сауна, бальнеологические процедуры, гипо- или гипероксическая оксигенация и др.);
- доказательства совместимости фармсредств с компонентами общего и спортивного питания.

Наряду с указанными моментами, спортивный врач может и должен иметь объективные показатели, касающиеся индивидуальных особенностей вида спорта, пола, возраста, генетических особенностей, метаболического статуса, психоэмоциональных характеристик и темперамента, а также уровня подготовки спортсмена, его индивидуальные реакции и оценку эффективности применяемых средств фармакологической поддержки.

### **Биологический паспорт спортсмена и антидопинговые программы**

Кроме Карты фармакотерапевтического обеспечения спортсмена, существует еще один формализованный документ, в отношении структуры которого не утихают споры в спортивной и спортивно-медицинской среде.

Современная концепция в области борьбы с допингом в спорте высших достижений приведена в Антидопинговом Кодексе ВАДА (Всемирное антидопинговое агентство, учрежденное по инициативе Международного Олимпийского Комитета – МОК). ВАДА каждый год издает список запрещенных препаратов для спортсменов и новые версии так называемых стандартов: международный стандарт для лабораторий,

международный стандарт для тестирований и международный стандарт для оформления терапевтических исключений.

Всемирное антидопинговое агентство (ВАДА, англ. World Anti-Doping Agency — WADA) – независимая организация, созданная при поддержке Международного олимпийского комитета (МОК).

ВАДА была учреждена 10 ноября 1999 г. в Лозанне (Швейцария) для координации борьбы с применением допинга в спорте. В 2001 г. штаб-квартира ВАДА переехала в Монреаль, Канада.

Допинг (от англ. *dope* – давать наркотики) – термин, имеющий употребление в спорте не только по отношению к наркотическим веществам, но к любым веществам природного или синтетического происхождения, позволяющим в результате их приема добиться улучшения спортивных результатов. Такие вещества могут резко поднимать на короткое время активность нервной и эндокринной систем и мышечную силу. Также к ним относятся препараты, стимулирующие синтез мышечных белков после воздействия нагрузок на мышцы. Огромное количество лекарственных средств имеют статус запрещенных для спортсменов во время соревнований.

**NB!** Употребление допинга – это сознательный прием вещества, излишнего для нормального функционирующего организма спортсмена, либо чрезмерной дозы лекарства, с единственной целью – искусственно усилить физическую активность и выносливость на время спортивных соревнований.

В январе 2009 года ВАДА выпустило рекомендации по введению биологического паспорта, призвав соответствующие службы разных стран перейти на новый способ определения допинга. Основная рекомендация – занести результаты всех анализов крови в особую программу, которая будет автоматически следить за изменениями в биохимии спортсмена. Практически сразу ряд международных спортивных федераций (велоспорта, легкой атлетики, лыжного спорта, биатлона и некоторые другие) объявили о своей готовности к внедрению биологического паспорта спортсменов. В 2013 году к ним присоединилась федерация тенниса.

**Биологический паспорт спортсмена** (БПС) – это индивидуальный электронный документ, в который заносятся данные долгосрочного мониторинга основных гематологических и биохимических параметров конкретного спортсмена, изменение которых происходит в результате применения допинга или патологических изменений в организме. Биологический паспорт – инструмент антидопинговой службы,

позволяющий обнаружить биологические последствия приема запрещенных препаратов, не анализируя возможное содержание конкретных соединений в крови и иных биологических жидкостях спортсмена. Эти данные могут быть использованы для выявления фактов применения допинга.

Поскольку любая программа борьбы с допингом преследует в качестве основных целей соблюдение принципа честных соревнований (*fair-play*) и охрану здоровья спортсменов, введение биологического паспорта спортсмена представляется чрезвычайно важным решением, которое будет иметь серьезный положительный эффект. Однако хотелось бы, чтобы из инструмента антидопинговой службы биологический паспорт стал реальным инструментом охраны здоровья спортсмена, важным подспорьем в деятельности спортивного врача.

Биологический паспорт предназначен для сбора и отслеживания информации: регистрация измерений биологических маркеров на долгосрочной основе, индивидуальные данные спортсмена, история его нахождения на значительных высотах над уровнем моря, применение медицинских препаратов, даты участия в спортивных соревнованиях и т.д. Вся информация заносится в биологический паспорт последовательно по мере ее поступления.

В концептуальном плане БПС можно считать результатом применения различных антидопинговых мер: введение в 1990-х годах рядом спортивных федераций ограничений по косвенным маркерам; медицинский мониторинг на долгосрочной основе, введенный медицинскими комиссиями некоторых спортивных федераций в тот же период; применение так называемых «стероидных профилей» спортсмена, предполагающих проведение масс-спектрометрии изотопного состава и т.д.

В последние годы стали применяться маркеры допинга, выявляющие сразу несколько параметров; стали учитываться предыдущие показатели спортсмена для определения пределов его организма, то есть спортсмен становится эталоном для самого себя; учитываются гетерогенные факторы, такие как пол и возраст, а также возможные искажающие факторы, например, нахождение на большой высоте над уровнем моря; принимаются унифицированные протоколы взятия, транспортировки и анализа проб; используются внешние системы контроля качества для большей уверенности в правильности полученных результатов; разрабатываются и утверждаются технологии вероятностных заключений с целью оценки степени доказанности вины спортсмена. Все эти изначально разрознен-

ные меры в конечном итоге и были сведены в то, что теперь называется *биологическим паспортом спортсмена*.

Если спортсмен при мониторинге в последнее время имеет показатели, значительно отличающиеся от тех, что фиксировались у него обычно, контрольные органы имеют основания для подозрений в возможном применении допинга или наличии каких-либо изменений в его организме, что может быть выявлено в результате полного медицинского обследования. В обоих случаях имеются серьезные основания для того, чтобы отстранить спортсмена от соревнований на короткий срок, как правило, на две недели. Если медицинское обследование не выявило наличия какой-либо патологии, единственным объяснением необычно большого расхождения показателей с данными многолетнего мониторинга остается применение допинга. В таком случае информация, содержащаяся в биологическом паспорте спортсмена, считается достаточной для возбуждения дисциплинарной процедуры в отношении спортсмена, уличенного в применении допинга.

Биологический паспорт спортсмена состоит из нескольких модулей, находящихся на разных стадиях внедрения. Наиболее разработанным на сегодняшний день модулем является Гематологический паспорт спортсмена.

*Гематологический паспорт спортсмена* (ГПС) – это модуль биологического паспорта, в котором собрана вся информация о маркерах эритропоэза, измеренных в пробах крови спортсмена. ГПС позволяет обнаружить эффекты действия любых стимуляторов эритропоэза, включая рекомбинантные эритропоэтины, а также любую форму переливания крови или манипуляций с составом крови. Всемирное антидопинговое агентство зарегистрировало следующие параметры, которые заносятся в ГПС:

- HCT: hematocrit (гематокрит)
- HGB: hemoglobin (гемоглобин)
- RBC: red blood cells count (количество эритроцитов)
- RET%: the percentage of reticulocyte (процентное содержание ретикулоцитов)
- RET#: reticulocytes count (количество ретикулоцитов)
- MCV: mean corpuscular volume (средний объем эритроцита)
- MCH: mean corpuscular hemoglobin (средний эритроцитный гемоглобин)
- MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration (средняя концентрация корпускулярного гемоглобина).

Эти параметры измеряются на основании гемограммы проб крови спортсмена. Наконец, из всей совокупности перечисленных параметров выводятся мультипараметрические вторичные маркеры «OFF-score» (индекс стимулирования) и ABPS (атипичный показатель профиля крови). Несмотря на то, что все параметры получают по результатам анализов проб крови спортсмена, только маркеры HGB и OFF-score сегодня отвечают условиям, позволяющим наложить на спортсмена санкции. Остальные биологические маркеры используются комиссией независимых экспертов в качестве дополнительных показателей для того, чтобы отличить кровянной допинг, испорченную пробу крови (например, в результате гемолиза) и/или диагностику патологии в организме.

ГПС – единственный модуль биологического паспорта спортсмена, уже использующийся сегодня в постоянной практике нескольких спортивных федераций.

На рисунке (Рис. 1) отражен пример анализа данных гематологического модуля БПС в ситуации использования кровянного допинга.

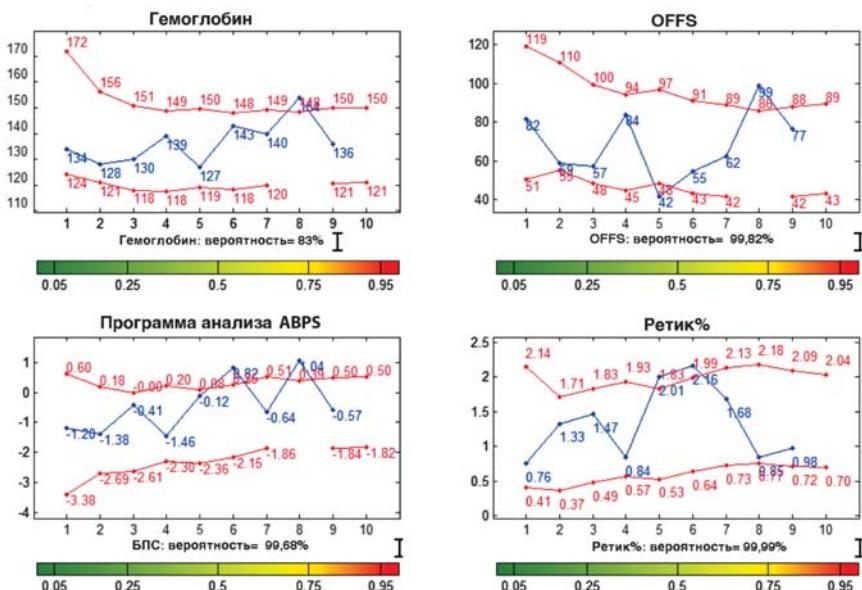


Рис. 1. Пример анализа показателей гематологического модуля БПС у спортсмена при использовании кровянного допинга. Примечание: синяя линия – результат мониторинга, красные линии – коридор вариативности показателя у конкретного спортсмена [67].

Следующим модулем биологического паспорта является Эндокринологический паспорт спортсмена (ЭПС), основанный на описании гормонов, вырабатываемых эндокринной системой. В частности, подмодулем ЭПС может быть Стероидный паспорт спортсмена (СПС), состоящий из данных длительного мониторинга стероидных профилей для выявления случаев искусственного повышения уровня тестостерона или его прогормонов.

Стероидный паспорт спортсмена (СПС) – это модуль биологического паспорта спортсмена, в котором собрана информация о маркерах измененного метаболизма эндогенных стероидов в пробах мочи. СПС позволяет обнаруживать допинг с применением тестостерона и его пре-курсолов, а также препаратов, которые действуют как антагонисты рецепторов эстрогена и ингибиторы ароматазы.

- СПС содержит 8 основных параметров:
- Т: тестостерон
- ЕрiT: эпитетостерон
- А: андростерон
- Е: этиохоланолон
- 5 альфа-диол: 5 альфа-андростенедиол
- 5 бета-диол: 5 бета-андростенедиол
- DHT: дигидротестостерон
- DHEA: дегидроэпиандростерон

На основании этих маркеров составляются относительные коэффициенты T/EрiT, A/E, 5 alpha-diol/5 beta-diol, A/T. За исключением параметра T/EрiT, который уже используется для выявления спортсменов, принимающих препараты тестостерона, СПС находится в настоящее время на стадии pilotного проекта. Планируется, что в конце 2013 года он будет внедрен более широко в практику спортивной медицины. Стероидный паспорт спортсменов будет обязательным для тяжелой атлетики и иных силовых видов спорта.

В дополнение к стероидному профилю по результатам анализа мочи, эндокринологический паспорт спортсмена будет содержать информацию о маркерах наличия в крови избыточного количества различных факторов роста. В рамках ЭПС планируется использовать такие маркеры как:

- insulin-like growth factor 1 (IGF-1),
- type-3 pro-collagen (P-III-P),
- insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP-2),
- insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3),
- carboxyterminal cross-linked telopeptide of type I collagen (ICTP)

Они продемонстрировали в длительных клинических испытаниях способность обнаруживать применение различных факторов роста. Эта работа еще находится на стадии разработки в сети лабораторий, аккредитованных WADA.

Новые маркеры, относящиеся к научным исследованиям в области протеомики, геномики, метаболомики, транскриптомики в настоящее время находятся на стадии изучения и в ближайшем будущем могут быть также включены в биологический паспорт спортсмена. Через какое-то время биологические паспорта спортсменов могут быть дополнены так называемыми «генетическими профилями экспрессии», когда будет определяться состояние не только клеток крови и гормонов, но и работа его генов.

После занесения в БПС результатов очередного теста появляется возможность сравнивать эти показатели не с показателями других людей, а сравнивать индивидуальные показатели одного спортсмена, то есть спортсмен выступает в роли эталона для самого себя. В любой момент (например, при проведении тестирования непосредственно перед соревнованиями) можно предсказать ожидаемые показатели всех биологических маркеров на основании информации, занесенной в биологический паспорт.

На схеме (Рис. 2) представлена система работы Биологического паспорта спортсмена. Основой для нее служит сбор проб у спортсмена, которые обрабатываются в оговоренные сроки и результаты заносятся в систему обработки данных. Обработка происходит при помощи специальной программы, которая высчитывает вероятность исключительности отклонения. Если регистрируется отклонение, то при необходимости по короткому уведомлению офицер допингового контроля может взять у спортсмена дополнительные пробы мочи или крови. Таким образом, обеспечивается оперативность реакции на отклонения в показателях.

Следующая ступень – это анализ данных экспертами. Соответственно рекомендациям WADA, в группу экспертов должны, как минимум, входить гематолог (врач, специализирующийся на лечении заболеваний крови), спортивный врач или спортивный физиолог. Таким образом, группа специалистов может оценить и интерпретировать результаты, учитывая как возможные изменения, связанные с заболеваниями, так и связанные с регулярными занятиями спортом. Помимо прочего, группа экспертов во всех случаях обнаружения отклонений предоставляет спортсмену возможность объяснения возможных отклонений. Лишь затем выносится вердикт, и делаются соответствующие рекомендации по данному случаю.

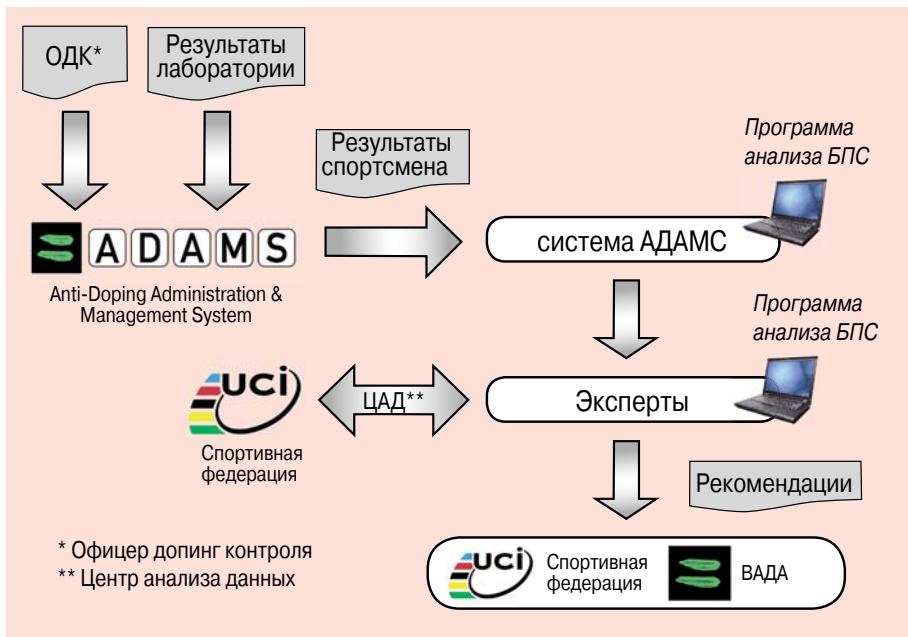


Рис. 2. Алгоритм работы биологического паспорта спортсмена [67]

В связи с чем продолжаются споры вокруг биологического паспорта? Во-первых, WADA не делает широко доступной информацию о доказательности и информативности тех маркеров и критериев, которые заложены в аналитическую программу по расчету допустимого «коридора изменений». Во-вторых, несмотря на то, что одной из целей создания биологического паспорта спортсмена, была декларирована забота о его здоровье, набор модулей БПС в настоящее время ограничен сугубо теми параметрами, которые могут быть использованы для выявления применения запрещенных групп веществ (допингов), а совсем не тех, мониторинг которых реально необходим для донозологической диагностики развивающихся у спортсмена заболеваний. В связи с этим, биологический паспорт здоровья в ныне существующем виде не является безусловной основой для решения задач профилактической медицины у спортсменов и продления спортивного долголетия, задач индивидуализации и оптимизации медицинского сопровождения тренировочного и соревновательного процессов. Биологический паспорт спортсмена, как это не печально признавать, остается исключительно инструментом антидопингового контроля.

## Основные научные взгляды, лежащие в основе современной фармакологии спорта высших достижений

В настоящее время в рамках различных направлений медицинской науки (спортивная и военная медицина, медицина труда, авиационная и космическая медицина, медицина экстремальных состояний, фармакология здорового человека, спортивная фармакология) существуют как минимум пять принципиально отличающихся взглядов на возможные решения проблемы повышения работоспособности [15, 16, 83, 84]:

- повышение работоспособности как следствие дополнительной стимуляции организма (допинговые средства);
- повышение работоспособности как устранение «слабых мест» функциональных систем организма, повышение его неспецифической резистентности (коррекция переносимости воздействия экстремальных нагрузок на организм);
- повышение работоспособности как устранение причин ее снижения (коррекция процессов утомления и механизмов снижения работоспособности);
- повышение работоспособности как ускорение процессов постнагрузочного восстановления;
- повышение работоспособности как адаптация организма к возрастающим физическим нагрузкам (фармакология адаптивных процессов).

Каждый из этих подходов, за исключением первой (допинговой) позиции, имеет свое научное обоснование и практическую реализацию, в том числе – путем создания специализированных лекарственных средств и фармнутриентов (продуктов функционального, в том числе – спортивного, питания), комплексных режимов фармакологической поддержки тренировочного или соревновательного процесса, методических рекомендаций, инструкций и наставлений по применению средств фармакологической поддержки.

Однако, несмотря на разные взгляды на проблему, арсенал используемых при этом фармакологических средств во многом остается одним и тем же, а отличия между подходами в большинстве случаев связаны с режимом применения лекарственных средств (профилактическом, купирующим, восстанавливающим, тренирующим).

## Коррекция переносимости экстремальных воздействий

В основе данного подхода лежит прямая аналогия между интенсивностью действующих на человека нагрузок и развитием при этом у него особых функциональных состояний вплоть до экстремальных (Рис. 3).

В последние годы большую актуальность приобрели исследования, направленные на разработку средств и способов повышения профессиональной работоспособности спортсменов и военнослужащих в неблагоприятных условиях среды обитания, к которым относится также жесткая необходимость длительного выполнения тяжелых физических нагрузок в условиях утомления и невозможности полноценного отдыха.

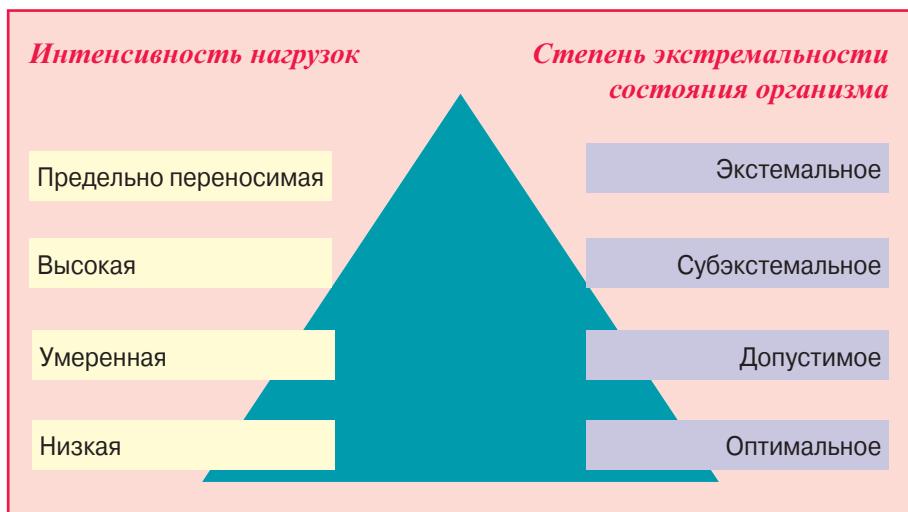


Рис. 3. Сопоставление интенсивности нагрузок и связанных с ними состояний разной степени экстремальности у спортсменов и военнослужащих.

Анализ обширной литературы по фармакологической поддержке работоспособности в экстремальных условиях [22, 32, 34, 35, 52, 130, 134, 135, 196] позволяет заключить, что применение фармакологических средств осуществляется по следующим основным направлениям:

- регулирование психоэмоциональной сферы, защита от психологического стресса, устранение астено-невротической или астено-депрессивной симптоматики;

- экстренное повышение физической работоспособности;
- повышение переносимости неблагоприятных физических (в том числе климато - географических) факторов: высоких или низких температур, измененного газового состава вдыхаемого воздуха, шума и вибраций и т.д.;
- профилактика симптомов переутомления в процессе длительной и напряженной профессиональной деятельности;
- ускорение процессов адаптации к новым условиям труда, связанным с возрастанием интенсивности нагрузок;
- профилактика и коррекция вторичных симптомов, затрудняющих профессиональную деятельность;
- ускорение процессов восстановления работоспособности после истощающих нагрузок, особенно при невозможности полноценного отдыха;
- ускорение процессов реабилитации после воздействия астенизирующих факторов и переутомления.

Проведенный [128] анализ механизмов формирования экстремальных состояний у практически здоровых и астенизованных людей в условиях пониженного парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, высоких и низких температур, значительных физических и нервно-эмоциональных нагрузок (Рис. 4) позволяет определить основные направления их коррекции.

К основным направлениям повышения переносимости экстремальных состояний относятся:

- устранение неблагоприятных особенностей исходного функционального состояния –повышение уровня резистентности к воздействию путем специфической тренировки;
- повышение уровня неспецифической резистентности организма за счет дополнительной витаминизации, закаливания, физической или гипоксической тренировки, психологической подготовки и др.;
- устранение специфических симптомов экстремального состояния, связанных с природой конкретного действующего неблагоприятного фактора;
- профилактика развития или устранение неспецифических синдромов дезадаптации: дефицита функциональных резервов нейроэндокринной регуляции, энергетического дисбаланса, лабилизации клеточных и субклеточных мембран, нарушений антигенно-структурного гомеостаза.

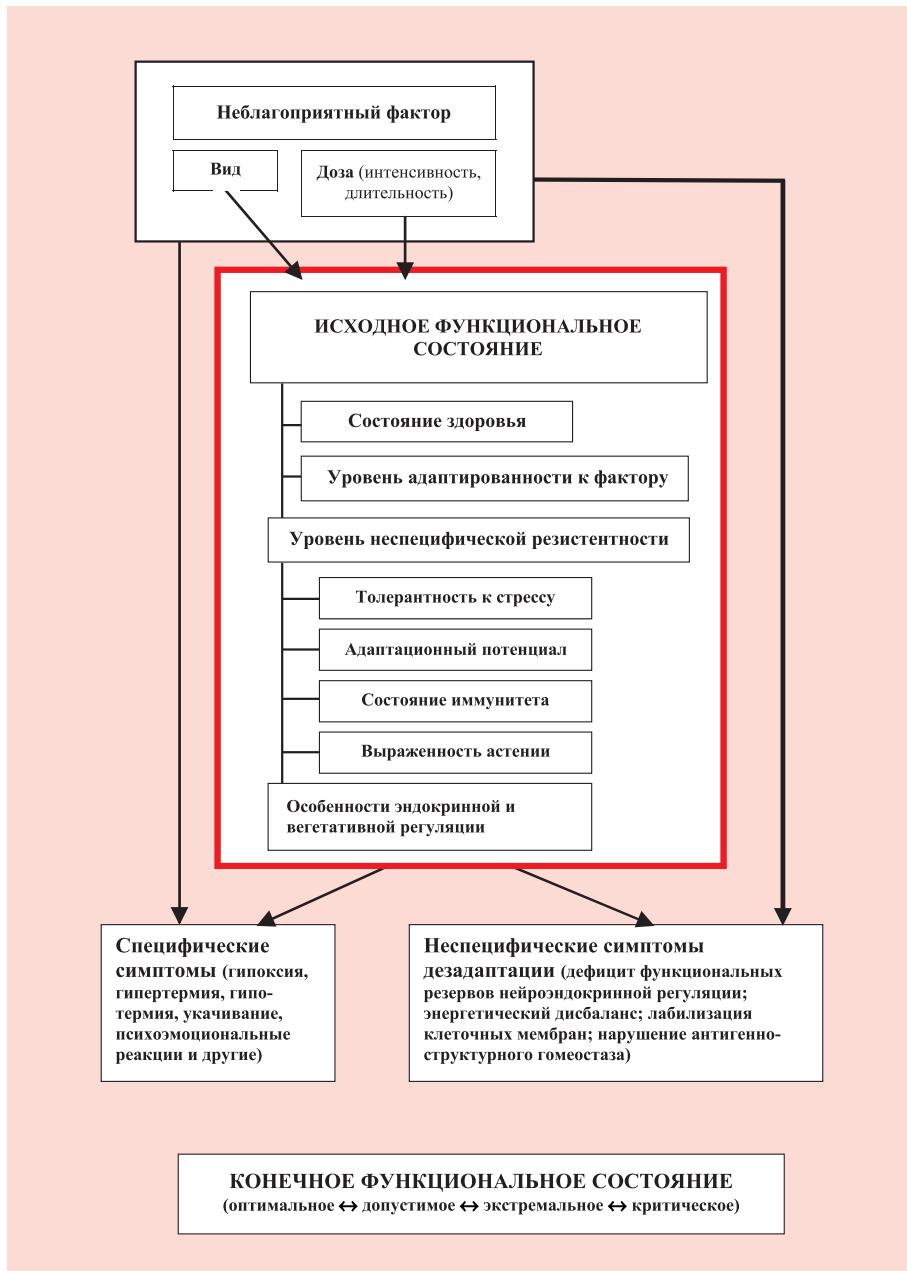


Рис. 4. Схема формирования экстремальных состояний

Проведенный анализ механизмов резистентности организма к воздействию экстремальных факторов позволил выделить основные факторы, определяющие уровень резистентности. К ним относятся:

- эффективность нейроэндокринной регуляции;
- скорость протекания и мощность процессов энергетического и пластического обмена;
- достаточная обеспеченность субстратами и кофакторами;
- скорость формирования «структурного следа адаптации»;
- широта гомеостатического диапазона регулирования основных физиологических функций.

Исходя из перечисленных механизмов, основное внимание при обосновании подходов к фармакологической поддержке физической работоспособности спортсменов на основе концепции экстремальных состояний должно быть уделено препаратам метаболического действия, для которых в большей степени характерны эффекты позитивного влияния на относительно универсальные факторы резистентности (нейропептиды, актопротекторы, ноотропы, антигипоксанты, антиоксиданты, нестероидные анаболики, адаптогены).

### **Коррекция механизмов утомления и снижения физической работоспособности**

Интенсивная или длительная работа ведет к развитию утомления, причина которого – недостаточность процессов восстановления физиологических затрат, вызванных работой или ее сочетанием с неблагоприятным влиянием производственных или экстремальных факторов среды. Утомление – это совокупность временных изменений в физиологическом и психическом состоянии человека, развивающихся в результате напряженной или продолжительной деятельности и ведущих к ухудшению количественных и качественных показателей работы и дискоординации физиологических функций, повышающих физиологическую стоимость работы [124]. В самой общей форме утомление может быть охарактеризовано как обратимое нарушение физиологических и биохимических компонентов гомеостаза, которое компенсируется в послерабочем периоде [22]. Утомление связано с исчерпанием резервных возможностей организма продолжать работу. Характер нарастания утомления и его конечная величина зависят от индивидуальных особенностей работающего,

особенностей трудового режима и внешних условий производственной (служебной) деятельности [140, 169, 170, 182].

Как показали исследования [99], длительная нагрузка, приводящая к развитию утомления, вызывает определенные сдвиги (замедление) в пейсмекерной организации ритмической активности различных физиологических функций, в частности, сердечного ритма, показателя кислорода ткани различных участков головного мозга, поверхностной электромиограммы мышц. Изменения пейсмекерной активности, сохраняющиеся на протяжении периода отдыха, снижают эффективность механизмов восстановления работоспособности [33] и будут способствовать кумуляции утомления и повышению физиологической стоимости работы (то есть формированию хронического утомления и переутомления) [41].

При выраженной астении происходит угнетение реакций энергетического и пластического обмена из-за снижения активности некоторых ферментов. В частности, высоко чувствительны к астении такие ферменты цикла Кребса, как малат- и изоцитратдегидрогеназы, рибосомальные ферменты протеинсинтеза [141]. Необходимость выполнения физических нагрузок в таких условиях сопровождается резкой активацией катаболизма белков [59], в том числе и мышечных [109]. У лиц с астеническими расстройствами было установлено снижение активности физиологической антиоксидантной системы, что способствует активации процессов перекисного и свободнорадикального окисления и вторичным метаболическим нарушениям, которые будут снижать метаболическую резистентность организма к гипоксии, гипертермии, интенсивным физическим нагрузкам [63]. Сигнальная роль утомления установлена достаточно давно и хорошо известна.

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

Однако в любом случае наступает момент, когда человек ощущает, что должен прекратить работу, потому что за этим пределом стоит патологическое состояние или даже гибель организма. Вероятно, можно найти средства, способные подавлять восприятие утомления как сигнала о необходимости прекращения работы, и тогда работа будет продолжаться до полного истощения функциональных и биохимических резервов. Собственно говоря, высокие дозы допинговых психоактивных веществ так и действуют [168, 194, 195].

Поэтому более перспективным является альтернативный подход, направленный на оптимизацию работы физиологических систем и снижению биологической «цены» единицы работы для организма. Цель фармакологии [23] состоит не в создании средств, отменяющих эту роль, ликвидировать какой-либо сигнал, а в разработке и применении таких средств, которые, не препятствуя восприятию сигнала, отдаляли бы наступление утомления за счет расширения биохимических и функциональных резервов организма, но не их истощения.

Исходя из механизмов развития утомления и снижения работоспособности, оптимальным является применение препаратов метаболического действия, а основными путями фармакологической коррекции работоспособности при длительной физической нагрузке умеренной интенсивности должны стать [22]:

- активация глюконеогенеза;
- активация проникновения глюкозы в клетку и неэтерифицированных жирных кислот в митохондрии;
- борьба с лактацидемией и ацидозом;
- восполнение дефицита субстратов и электролитов;
- поддержание сопряжения окисления и фосфорилирования.

Активация организма при интенсивных физических нагрузках приводит к избирательному увеличению вклада в дыхание митохондрий наиболее мощного процесса энергообеспечения – окисления янтарной кислоты [96]. Это обусловлено включением более быстрого, чем цикл трикарбоновых кислот, цикла окисления, который представляет из себя шунт цикла Кребса глутамат-оксалоацетат-трансаминазой, приводящий к ускоренному образованию  $\alpha$ -кетоглутарата и сукцината в обход узких мест окисления лимонной кислоты. При более интенсивном воздействии окисление сукцината усиливается, переходя в гиперактивацию. Одновременно развивается встречный процесс – ступенчатое ингибиция сукцинатдегидрогеназы и торможение окисления сукцината.

Этот процесс находится под взаимным контролем симпатической и парасимпатической регуляции, так как катехоламины усиливают окисление сукцината с образованием АТФ, а под влиянием ацетилхолина усиливается субстратное фосфорилирование при окислении  $\alpha$ -кетоглутарата с образованием ГТФ - участника пластических процессов. Включение быстрого цикла влечет за собой важные последствия: митохондрии больше вырабатывают фосфоенолпируват, который может служить не только субстратом глюконеогенеза, но и источником пирувата.

Таким образом, митохондрии переходят на самообеспечение глюкозы. Внешним субстратом вместо глюкозы становится глутаминовая кислота и ее предшественники. Активация быстрого цикла обеспечивается аминокислотами, витаминами В<sub>6</sub> и В<sub>2</sub>, сукцинатом. Введение сукцинатата предупреждает гиперактивацию и ингибиование окисления сукцинатата при стрессе, ускорение ресинтеза АТФ, фосфокреатина, гликогена после физических нагрузок.

Ряд авторов [52] полагает обязательным для повышения работоспособности использование средств, ведущих к повышению образования макроэргов в условиях дефицита кислорода, мембранстабилизаторов, снижающих теплопродукцию и повышающих теплоотдачу. Подобными свойствами обладают гутимин, мефексамид и их аналоги, которые устраняют характерные для дефицита энергии функциональные и биохимические изменения как в мышечной ткани, так и в миокарде и ЦНС.

### Ускорение постнагрузочного восстановления

Постепенное исчезновение проявлений утомления, восстановление функционального состояния организма и его работоспособности к исходному уровню или его превышение соответствуют периоду восстановления [120].

Выделяют 2 типа восстановительных процессов – срочное и отставленное. Срочное восстановление распространяется на первые 0,5 - 1,5 часа отдыха после работы, и сводится к устранению накопившихся за период работы продуктов анаэробного распада и погашению кислородного долга. Отставленное восстановление проявляется усилением пластических процессов, нормализации энергетических запасов, ионного состава, вегетативного и эндокринного статуса организма.

**NB!** Процесс восстановления работоспособности после нагрузок протекает по типу постепенно повышающейся затухающей синусоидальной кривой, когда фазы прироста работоспособности (суперкомпенсация) чередуются с фазами повторного ее снижения.

Фазы метаболической суперкомпенсации характеризуются прежде всего сверхвосстановлением энергетического потенциала организма [188], в частности содержания гликогена в мышцах и печени, эффективности продукции АТФ митохондриями [225].

Восстановление мощности окислительного фосфорилирования, сниженной в состоянии утомления, представляет собой основную задачу периода восстановления. Это объясняется необходимостью значительных энергетических затрат на различные восстановительные синтезы: ферментов и структурных белков [349], фосфолипидов мембран, гормонов, гликогена и др. Все эти синтезы при развитии утомления подавляются вследствие дефицита энергии [117]. В результате накопления гидроперекисей липидов нарушается структура митохондриальных мембран, нарастает разобщение окислительного фосфорилирования.

Наличие восстановительной активности можно предположить у всех препаратов, повышающих физическую работоспособность за счет оптимизации внутриклеточных процессов (актопротекторы, антигипоксанты, антиоксиданты, адаптогены, энергодающие соединения, субстраты и кофакторы пластического обмена).

Можно полагать, что способность восстанавливать углеводный пул, уровень макроэргов, активировать глюконеогенез из лактата и восстановительные протеинсинтезы будет обязательной для любого потенциально эффективного фармакологического средства, предназначенного для ускорения процессов восстановления у спортсменов.

### **Повышение работоспособности как адаптация к физическим нагрузкам**

Одним из ключевых понятий, отражающих особенности существования живого организма в изменяющихся условиях среды, является адаптация.

Сопоставляя эффекты влияния жень-шения, витамина В<sub>12</sub> и дибазола на резистентность организма к неблагоприятным воздействиям среды, Н.В. Лазарев в 1958 году писал: «*Сходные сдвиги в организме, ведущие к его большей резистентности к различным неблагоприятным фактам среды, можно получить двумя разными способами: а) путем более или менее продолжительных повторных воздействий вредных агентов ... и б) гораздо быстрее – путем введения в организм фармакологических средств.*

*Под влиянием таких средств происходит стимуляция тех защитных механизмов, которые лишь постепенно активируются при более или менее длительных воздействиях неблагоприятных факторов среды.*

Иначе говоря, возникает вопрос о сходстве, а может быть и тождестве явлений, которые разыгрываются, с одной стороны, при «закалке», «привыкании» к неблагоприятным условиям существования, а с другой стороны – при воздействии на организм фармакологических средств, повышающих сопротивляемость.

... Можно подумать, что в организме существует центральные механизмы, пускающие в ход и поддерживающие целый комплекс защитных реакций, более широкий и, возможно, еще более важный, чем входящий в общий адаптационный синдром Селье» [103, 104].

Важнейшая черта начального этапа адаптации состоит в том, что деятельность организма протекает на пределе его физиологических возможностей, при почти полной мобилизации функционального резерва и далеко не в полной мере обеспечивает необходимый адаптационный эффект [119].

При адаптации к повторным стрессорным воздействиям в надпочечниках и нервных центрах быстро возрастает активность ключевого ферmenta синтеза катехоламинов – тирозингидроксилазы. Тем самым увеличивается мощность стресс-реализующей адренергической системы. Одновременно с этим повышается резистентность организма. Ее повышение осуществляется, во-первых, за счет активации нейроэндокринных стресс-лимитирующих систем (опиоидэргической, ГАМК-эргической, холинэргической, серотонинэргической и др.).

Во-вторых, на клеточном уровне, наряду с активацией локальных стресс-лимитирующих систем (антиоксидантной, простагландиновой, аденоzinовой), возрастает экспрессия генов, кодирующих синтез короткоживущих белков резистентности, в частности, HSP<sub>70</sub> – белков “теплового шока”. Именно с этим типом белков в настоящее время связывают адаптационную стабилизацию клеточных структур, которая проявляется ограничением липолиза и перекисного окисления липидов, защитой митохондриальных и ядерных мембран, саркоплазматического ретикулума, лизосом [4].

Осуществление адаптивных реакций за счет усиления синтеза короткоживущих белков имеет глубокий биологический смысл, поскольку высокие темпы синтеза и распада таких белков делают возможным быструю перестройку функциональных систем. Синтез этих белков при достаточной интенсивности стимула индуцируется уже через 10 – 20 мин

после начала действия на организм неблагоприятного фактора, а время их существования ограничено несколькими часами или сутками [21]. В их функцию входит:

- неспецифическая стабилизация внутриклеточных структур;
- влияние на кинетические характеристики некоторых ферментов, особенно митохондриальных, при отсутствии собственной ферментативной активности;
- предохранение ферментных молекул от разрушения, усиливающегося во время любого неблагоприятного воздействия путем неспецифического протеолиза;
- неспецифическая стабилизация структуры ДНК и матричных РНК, предохраняющая их от действия ДНКаз, РНКаз и ядерных протеаз, активность которых возрастает в самых разнообразных стрессовых ситуациях.

**NB!** Практически на любое кратковременное неблагоприятное воздействие физиологического и субэкстремального диапазона формируется комплексная реакция основных регуляторных систем: нервной, эндокринной и иммунной.

Она проявляется в мобилизации всех замкнутых на гипоталамус и эпифиз регуляторных контуров (catecholamines, либерины и статины, серотонин, интерлейкины, эндорфины, вазопрессин и др.) и характеризуется стереотипностью, зависимостью от силы, но не вида раздражителя, изменением структуры внутрисистемных и межсистемных корреляционных связей. Катехоламины, либерины, интерлейкины и вазопрессин в основном реализуют эрготропную стратегию адаптационных реакций, а серотонин и эндорфины - в основном стресс-лимитирующие реакции, обеспечивающие запуск механизмов минимизации избыточно активированных физиологических функций.

Переход от срочного этапа к долговременному представляет собой узловой момент адаптационного процесса. Ключевую роль [107] на этом этапе адаптации играют три главных регуляторных механизма: стресс-лимитирующие системы, снижающие интенсивность расходования энергетических и субстратных резервов; перевод энергетического обмена на более экономные и адекватные воздействию пути (генерация новых митохондрий с большей активностью, увеличение роли НАД-зависимых путей окисления, более эффективная работа дыхательной цепи при снижении интенсивности окислительных процессов); повышение эффективности систем транспорта кислорода.

Долговременные механизмы адаптации всегда сопряжены с увеличением массы активно функционирующих структур, с переходом организма на новый уровень гомеостаза. Повышенный запрос на функцию приводит к фиксации сложившихся адаптационных систем и увеличению их мощности до уровня, диктуемого средой. При многократном воздействии стимула структурный след закрепляется [113, 119]. Ведущими на этом этапе являются биохимические механизмы формирования структурного следа адаптации на основе протеинсинтетических реакций.

Индукции синтеза нуклеиновых кислот и белков отводится ключевое место в концепции фенотипической адаптации. Дальнейшие исследования, в том числе с помощью математического моделирования взаимосвязи генетического аппарата с функцией клетки, показали, что степень включенности транскриптов, кодирующих коротко живущие и долгоживущие белки, разная: быстрообновляемые (короткоживущие) белки и клеточные структуры, ими образуемые, накапливаются быстрее, чем длительноживущие [117, 118]. В результате на начальных стадиях адаптации в клетках органов, образующих ответственную за приспособление систему, обнаруживается избирательное увеличение тех ферментов и структур (митохондрий, дыхательных ферментов, мембран, ионных каналов), которые в целом лимитируют процесс. Блокирование синтеза короткоживущих белков инициирует развитие процессов дезадаптации, которые могут перейти в патологию [171, 274, 301, 302].

Общим эффектом для всех адаптогенов является неспецифическое повышение функциональных возможностей (состояние повышенной неспецифической резистентности), повышение приспособляемости (адаптации) организма при осложненных условиях существования [39, 40, 69, 149, 172].

**NB!** Адаптогены практически не меняют нормальных функций организма, но значительно повышают физическую и умственную работоспособность, переносимость нагрузок, устойчивость к различным неблагоприятным факторам и сокращают сроки адаптации к ним.

Препараты этой группы оказывают мягкое стимулирующее действие, которое проявляется в повышении физической и умственной работоспособности, настроения, общей самооценки состояния, ослаблением утомления и симптомов общей астенизации. В результате активации через геномный аппарат клеток адаптивного синтеза РНК и белков воз-

растает активность многих ферментов энергетического и пластического обмена, интенсифицируются репарационные и восстановительные процессы [27, 28, 29, 70, 150].

Адаптация организма к повторным физическим нагрузкам, помимо совершенствования психического и нервного обеспечения двигательных актов, включает [36]:

- а) оптимизацию энергетического обеспечения субстратами окисления;
- б) уменьшение двигательной гипоксии в результате улучшения функционирования систем кровообращения и дыхания;
- в) увеличение числа и пропускной способности мышечных митохондрий – один из основных факторов, лимитирующих выполнение максимальных нагрузок спортсменами высокой квалификации.

Под влиянием нагрузок тренирующего характера в адаптированном организме спортсмена наблюдаются [23]:

- увеличение активности ключевых ферментов гликолиза в скелетных мышцах и миокарде (гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируватдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы), а также ферментов транспорта и окисления свободных жирных кислот с длинной ацильной цепью, что позволяет ускорить вовлечение в обмен основных источников энергии;
- увеличение активности ключевых ферментов глюконеогенеза в печени и коре почек (пируваткарбоксилазы, фосфоенолпируваткарбоксиназы) и вовлечение в процессы липолитических ферментов жировой ткани, что приводит к бесперебойному снабжению сокращающихся мышц основными источниками энергии;
- увеличение активности ферментов окисления в цикле трикарбоновых кислот в митохондриях (цитратсинтетазы, изоцитратдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы, малатдегидрогеназы), в результате чего в 1,5-2 раза увеличивается скорость окисления пирувата, ацильных остатков триглицеридов, сукцината, ускоряется утилизация лактата в скелетных и сердечной мышце;
- увеличение количества миоглобина в скелетных мышцах и миокарде (увеличение тканевых резервов кислорода, облегчение его диффузии через мембранны и клеточные среды);
- увеличение активности митохондриальных ферментов, окисляющих НАДН (НАДН-дегидрогеназы, НАДН-цитохром С-редуктазы), а так-

же цитохромного участка дыхательной цепи (цитохромов С, b и А, а также цитохромоксидазы), что повышает способность активно работающих скелетных мышц полнее использовать кислород и быстрее окислять различные субстраты. Уменьшается кислородная задолженность, увеличивается доля АТФ, получаемой окислительным фосфорилированием в митохондриях, повышение содержания АТФ и креатинфосфата в тканях;

- увеличение общего количества митохондрий в единице объема мышц, плотности митохондрий, количества в них гребней, содержание в них белка;
- повышение способности мышц экстрагировать из протекающей крови кислород, формирование рабочей гипертрофии мышц, гиперплазии мышечных волокон, увеличение числа капилляров и совершенствование механизмов регуляции местного кровотока;
- увеличение максимального поглощения кислорода, повышение производительности миокарда, снижение степени напряжения функциональных систем организма при нагрузке;
- улучшение функционирования нервных связей, обусловливающих на разных уровнях системной организации организма координацию и осуществление двигательных актов, экономное использование движений и мышечной силы.

## Основные направления фармакологического воздействия на физическую работоспособность

Ориентация на тот или иной характер физической работы, определяемой ее мощностью, состоянием здоровья и индивидуальными функциональными особенностями организма спортсмена, этап тренировочного процесса, уровень мотивации и степень адаптации к нагрузкам и условиям их протекания позволяет дифференцированно подойти к применению фармакологических средств. В обобщенном виде стратегия фармакологического воздействия на спортсмена при выполнении им нагрузок разной мощности отражена в фундаментальной работе Бобкова Ю.Г., Виноградова В.М., Каткова В.Ф., Лосева С.С. и Смирнова А.В. «Фармакологическая коррекция утомления» [23]. В упрощенном виде она может быть представлена в виде следующей схемы (Рис. 5).



Рис. 5. Стратегия фармакологических воздействий при работе разной мощности

В практике спортивной фармакологии к настоящему времени сложилась следующая классификация фармакологических средств поддержки спортсменов высокого уровня [178]:

- фармакологические средства, обеспечивающие в условиях интенсивной мышечной деятельности повышенные потребности организма в основных нутриентах (витамины, минеральные вещества, сахара, аминокислоты, белки, незаменимые ненасыщенные жирные кислоты и др.);
- фармакологические средства, способствующие созданию оптимальных условий для постнагрузочного восстановления и детоксикации (регидранты, холеретики, сорбенты, гепатопротекторы);
- фармакологические средства, повышающие переносимость тренировочных и соревновательных нагрузок за счет:
  - ✓ уменьшения образования во время интенсивной мышечной деятельности токсических метаболитов (антиоксиданты) и снижения их повреждающего действия на различные виды обменных процессов (антигипоксантин, ловушки радикалов),
  - ✓ сохранения и срочного восстановления запасов АТФ (субстратные антигипоксантин, энергодающие соединения, предшественники макроэргов),
  - ✓ направленного изменения pH внутренних сред организма (антиацидотические средства, антилактатные средства),
  - ✓ стимуляции протеинсинтетических реакций (анаболики различного механизма действия),
  - ✓ активации стресс-лимитирующих систем (адаптогены, ноотропы, низкомолекулярные пептиды, фрагменты и аналоги эндорфинов, иммуномодуляторы).

## Перспективы развития спортивной фармакологии

В спортивной медицине хорошо известен факт, что чем выше квалификация спортсмена, тем труднее повысить его работоспособность даже на 1 %. У спортсменов экстра-класса (мастеров спорта международного класса) это считается очень хорошим результатом, поскольку речь идет о сантиметрах, граммах, тысячных долях секунды. Поиск средств повышения работоспособности, выносливости и ускорения восстановления является одной из серьезных проблем спортивной фармакологии. Не менее

важным моментом является сопоставление и экстраполяция результатов доклинических фармакологических исследований в спортивную практику. Если по срокам действия лекарственных веществ у животных и человека существует удовлетворительная корреляция, то по эквивалентным дозам и силе эффекта имеет место определенные различия [178].

Совершенствование и развитие биомедицинских технологий, возрастающие требования к контролю качества лекарств, фармнутриентов, ужесточение гигиенических норм для химических, биологических и физических факторов, предъявляют новые требования к качеству и разнообразию лабораторных животных. Потребность в исследованиях на животных растет по мере разработки и внедрения инновационных средств и материалов на основе клеточных технологий, нанобиотехнологий и т.д. Все громче звучат призывы замены лабораторных животных альтернативными моделями, вплоть до переживающих клеток, одноклеточных организмов, биохимических, квантово-механических конструкций. Частичное замещение животных альтернативными моделями или полное исключение животных из экспериментов – вот суть жесточайших, но, на наш взгляд, беспредметных дискуссий в оклононаучной среде.

Любой благоразумный исследователь согласится, что не только исключение, но и простое ограничение использования лабораторных животных высокого качества (SPF – свободные от патогенной флоры, гнотобиоты) и необходимого их разнообразия (инбрейдные, гетерогенные, трансгенные, нокаутные) не просто затормозит, но и попросту остановит прогресс в познании живых систем. Это создаст угрозу для безопасности человечества в условиях имеющей место «агрессии» биологических, химических и физических факторов, ограничит возможности человека влиять на окружающий мир, достигать высоких спортивных результатов.

Основные биомедицинские исследования в спортивной фармакологии отражают использование фундаментальных научных принципов в медицинских и биологических исследованиях, направленных на развитие средств для определения, предупреждения или изучения болезней человека, но и защиты здоровья здоровых людей. Биомедицинские исследования являются основой на стадиях разработки и исследования новых и производства полученных лекарств. Биомедицинские исследования при создании средств в спортивной фармакологии должны соответствовать не только национальным или международным соглашениям и руководствам, но и требованиям надлежащей лабораторной практики (GLP).

Настоящее издание предназначено отнюдь не только научным сотрудникам в области биомоделирования, а всем участникам организации и планирования работы в области спортивной фармакологии в целом. В качестве примера на рисунке (Рис. 6) показан процесс организации и планирования научно-исследовательской деятельности и выделены основные этапы фармакотоксикологических исследований в пространстве спортивной биомедицины.

Основные этапы включают поисковые или исследовательские методы, которые имеют свои фазы разработки лекарств или программ для контроля за использованием лекарств и фармнутриентов в спорте. Этапы разработки можно представить в виде следующей триады:

- доклиническая стадия для определения безопасности и потенциальной эффективности лекарств и фармнутриентов;
- клиническая стадия для установления безопасности и эффективности лекарств и фармнутриентов для спортсменов;
- постклиническая стадия, когда лекарство или фармнутриент мониторируется на его безопасность, и его производство и реализация тщательно контролируются с использованием неклинических исследований.

Основным отличием системных биомедицинских исследований от традиционной схемы разработки лекарств и фармнутриентов является то, что в них обязательно присутствуют наряду с лабораторными животными и альтернативные биомодели. Исследования проводятся на клеточных материалах, тканях, органах и организме в целом. Результативность биомедицинского эксперимента в спортивной фармакологии и нутрициологии с использованием лабораторных животных в существенной степени зависит от их качества. С развитием науки требования к качеству и разнообразию лабораторных животных постоянно возрастают.

Нанобиотехнологии бурно внедряются в спортивную фармакологию и нутрициологию. Наночастицы с размерностью 1-100 нм имеют уникальные физико-химические параметры, механизмы и точки биомедицинского приложения. Это связано с нахождением большинства атомов на межфазной, внешней поверхности частиц, что в свою очередь обуславливает новые для медиков и биологов *квантово-механические* закономерности их действия. Иные электромагнитные, спектральные, физико-химические, биологические механизмы проявляются в уникальности транспорта через биологические мембранны, влияния на регуляторный аппарат живых клеток, в том числе генный, в наличии особой



Рис. 6. Основные этапы фармакотоксикологических исследований лекарств и фармнутриентов в пространстве спортивной фармакологии.

механической прочности наноструктур, антимикробного действия и т.д. Развитие нанотехнологий и создание новых наноматериалов, обеспечивая научно-технический прогресс будущего, в то же время создает зону риска для человека и окружающей его среды [145].

Безопасность наноматериалов и нанотехнологий является важнейшим фактором, регламентирующим промышленное производство и внедрение в здравоохранение и спортивную медицину нанопродуктов. Для абсолютного большинства наноматериалов не известны механизмы поступления в организм, биосовместимости, биотрансформации, транслокации в органах и тканях, элиминации и, что особенно важно, их токсичности [78, 79]. В России, США, странах Евросоюза, Канаде, Японии, Китае и других странах ведутся обширные исследования по оценке безопасности и потенциальных рисков, связанных с производимыми наноматериалами. В России разработаны и в 2007 году утверждены Постановлением Госсанэпиднадзора «Концепция токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов» и Приказом Роспотребнадзора – методические рекомендации «Оценка безопасности наноматериалов» [<http://stroy.dbases.ru/Data1/52/52003/index.htm>].

В тестах для наночастиц необходимо особое внимание уделить характеристике состоящих из них наноматериалов. При оценке безопасности полученных инженерными способами наноматериалов, таких как фуллерены, одно- и многослойные углеродные трубы, оксиды металлов наноразмеров, такие как  $TiO_2$ , частицы с диаметром в нанометр низкой растворимости, считающихся наноматериалами, должны быть найдены принципиально новые процедуры изучения токсичности и точек окончания эксперимента при *ингаляционном, пероральном и трансдермальном* путях проникновения наночастиц.

Учитывая особенности поступления наночастиц в организм человека и животных, основными органами-мишениями являются ткани *дыжательной, интерстициальной, иммунной, кожной* систем, а критичными по последствиям действия наноматериалов являются *головной мозг, костный мозг, репродуктивные и выделительные* органы. Отсутствие единой шкалы приоритетов для оценки безопасности всего многообразия наноматериалов и низкая информативность, а, зачастую, неприменимость традиционных токсико-гигиенических характеристик к наноразмерным структурам, делает необходимым поиск и использование новых биомедицинских подходов к их оценке [78, 79].

Можно полагать, что *мишениями* для наночастиц, в том числе углеродных, являются биологические макромолекулы (ДНК, РНК, белки), биологические мембранны, в том числе гистогематические (ГГБ), гемато-энцефалические (ГЭБ) барьеры, системы окисления – восстановления, в том числе перекисного. Это открывает большие перспективы для спортивной фармакологии и спортивной медицины в целом. Однако, в тестах на оценку токсичности наноматериалов применительно к человеку и окружающей среде пока использовали лишь общие подходы. Необходимы новые оценки потенциальной токсичности ингаляций, оральной и кожной токсичности таких наноматериалов как углеродные частицы, двуокись кремния, фуллерены, оксид магния, оксид цинка и диоксид титана. Диоксид титана используется в 70% мирового производства красителей и косметики, покрытии для таблеток. В то же время он классифицирован Международным Агентством по изучению рака как возможный канцероген человека.

Пока более подробные данные получены при использовании наноуглеродных соединений [56, 78, 79]. Необходимо развитие и поиск альтернативных моделей на основе методов оценки физико-химических, протеиновых и иммунных процессов. Новые биомедицинские инициативы позволяют найти оптимальные подходы к оценке эффективности и безопасности наноматериалов.

# Методология фармакологической поддержки спорта высших достижений

---

Для сложных феноменов методологически корректным является трехуровневый анализ, позволяющий вычленить внешний слой феномена (сопутствующие события и процессы), внутренний слой феномена (непосредственно связанные с феноменом события и процессы) и его ядро (ключевые факторы и процессы, без которых феномен становится не возможным). Для спорта высших достижений ядром феномена становится **предельно достижимый спортивный результат**. Несмотря на то, что сам факт достижения спортивного результата может занимать очень короткое время (минуты, секунды), процесс его достижения может занимать несколько лет. К званию олимпийского чемпиона спортсмен может идти всю свою предшествующую жизнь, годы и десятилетия.

**NB!** К анализу ядра феномена спорта высших достижений – предельно достижимому спортивному результату, необходимо привлекать методологию системного и процессного подходов.

Современный системный подход [5, 11] требует выявления уровней и элементов системы, их взаимодействия друг с другом, формирования структур и управляющих контуров, иерархичности целей и задач, инвариантов общностей и целостности, особенностей взаимодействия системы с внешней средой.

Уровнями системы достижения спортивного результата могут быть:

- квантово-механические процессы;
- молекулярные процессы в клетках (тканях);
- функциональные системы организма спортсмена;
- элементы спортивной деятельности (моторные акты);
- тренировочный процесс;
- управляющий контур экстремальной мобилизации ресурсов системы в период соревнований.

На уровне молекулярных процессов для спорта высших достижений особое значение (не умаляя роль других процессов) имеют процессы адаптивного протеинсинтеза и механизмы энергопродукции. На уровне функциональных систем – сердечно-сосудистой и дыхательной. На уровне мотор-

ных актов – тонкая координация движений, формирование биомеханически правильных двигательных стереотипов. На уровне тренировочного процесса – оптимизация энерготрат при реализации потока двигательных стереотипных моторных актов, оптимизация реакции эндокринной и вегетативной систем на нагрузки, повышение мощности трофотропной регуляции и суперкомпенсации. На уровне экстремальной мобилизации – эмоционально-волевая мобилизация резервных энергетических возможностей организма, сознательный контроль утомления и болевой импульсации.

### Системная триада: спортсмен – тренер – врач

Эффективные решения системной динамики (достижения системой своего целевого состояния) должны иметь реализацию на каждом уровне системы. В противном случае система не достигает оптимальных параметров и не может иметь реализации в предельно достижимом результате.

**NB!** Наиболее устойчивой структурой в модели системы достижения предельного спортивного результата является триада «спортсмен-тренер-врач».

Именно она позволяет проводить оптимальные решения спортивной динамики. Но для этого она должна работать в режиме как максимально полного взаимодействия внутри элементов триады, так и брать на себя функцию контакта с внешней (внесистемной) средой, ограничивая ее негативные влияния на спортсмена.

Именно спортсмен через свой организм, психику и личностные ценности должен реализовать в себе эффективные решения системной динамики, вырабатываемые тренером на основе предоставляемой врачом объективной информации о функциональных возможностях организма спортсмена и осуществляемые им при медико-биологической и психофизиологической поддержке врача.

Таким образом, объектом системы достижения предельного спортивного результата является спортсмен в ходе тренировочного процесса. Субъектом, организующим и реализующим тренировочный процесс, является тренер. Врач является субъектом медико-биологической и психофизиологической поддержки спортсмена, осуществляющей в соответствии с программой тренера.

Схема взаимодействия в триаде «спортсмен-тренер-врач» и с внешней средой представлена на рисунке (Рис.7).

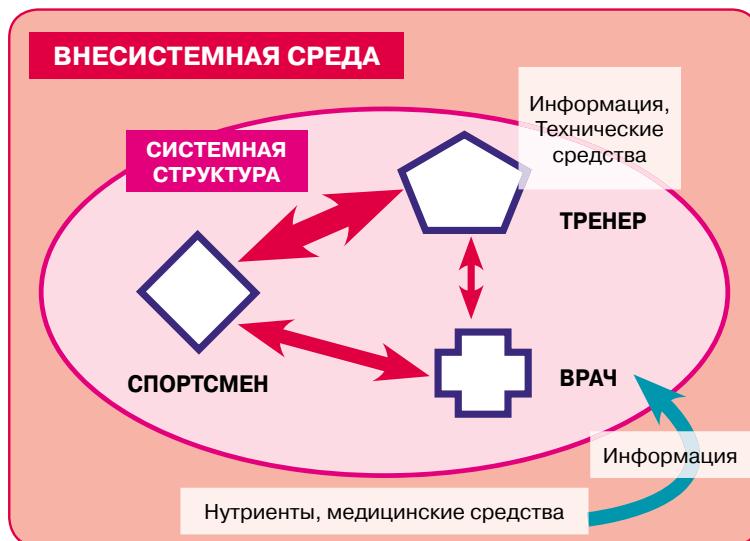


Рис.7. Схема взаимодействия элементов в триаде «спортсмен-тренер-врач»

Для повышения устойчивости системной среды спортсмен должен быть максимально ограничен в контактах с внешней (внесистемной) средой. Информационный обмен с внешней средой и поступление технических средств подготовки спортсмена замыкается на тренера, а поступление нутриентов (продуктов обычного и специализированного питания) и медицинских средств, а также обмен медико-биологической и эмоционально-значимой для спортсмена информацией с внешними источниками замыкается на врача.

### Целеуказание для спортивных достижений

В случае оптимальных системных решений и их успешной реализации триадой «спортсмен-тренер-врач», динамика системы достижения предельного спортивного результата будет иметь вид, близкий к представленному на рисунке (Рис. 8). При этом начальная точка системной кривой отражает уровень подготовленности спортсмена в начале тренировочного цикла и зависит от исходного состояния здоровья и функциональных резервов организма.

Начальный нарастающий участок кривой (а) отражает эффективность формирования моторных актов и их оптимизацию, более крутой участок кривой (б) – адаптацию организма к тренировочным нагрузкам, пико-

брзные выплески (в) – реакцию на предельно переносимые нагрузки с последующей фазой суперкомпенсации (г). Завершает системную кривую пиковая мобилизация спортсмена в ходе соревнований (д) и последующий системный спад (е) до начала нового тренировочного цикла.

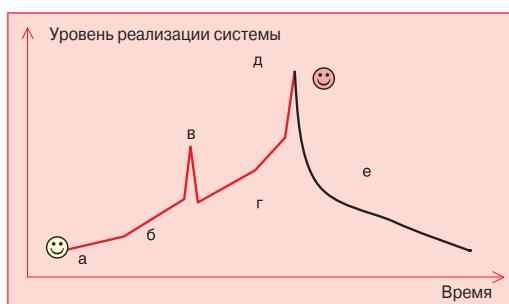


Рис. 8. Типовая кривая системной динамики в ходе тренировочного и соревновательного процессов.

ществляемой врачом медико-биологической и психофизиологической поддержки спортсмена, которая должна быть тесно увязана с графиком тренировочного процесса.

**NB!** Врач, реализуя «заказ» тренера, обязан использовать все доступные и разрешенные средства и методы оптимизации функционального состояния спортсмена, включая устранение последствий травм и профилактику заболеваний спортсмена в ходе тренировочного и соревновательного процесса.

Арсенал методов оптимизации функционального состояния в настоящее время достаточно широк и включает средства специализированного спортивного питания, лекарственные средства недопингового действия, методы физиотерапевтического воздействия, рефлексотерапии, психологического и психофизиологического кондиционирования (NLP-технологии, аутотренинг, системы биологической обратной связи, музыкальное кондиционирование, аромовоздействие и т.д.).

Использование средств нутритивной и фармакологической поддержки спортсменов в ходе тренировочного и соревновательного процесса является одним из ключевых системных решений достижения предельного спортивного результата. При этом необходимо учитывать, что применение лекарственных средств у спортсменов достаточно жестко регламентируется спортивным сообществом и Всемирным антидопинговым агентством (WADA).

Таким образом, с точки зрения системного подхода, предельно достижимый спортивный результат, который является ядром феномена спорта высших достижений, не может быть достигнут без тесного взаимодействия спортсмена, тренера и врача, формирующих цепочку оптимальных системных решений. При этом именно тренер является «заказчиком» осуществляющей врача медико-биологической и психофизиологической поддержки спортсмена.

### Векторы спортивной фармакологии

---

Применение фармакологических средств является одним из стандартных способов воздействия на организм человека (наряду с тренировочным процессом и психологической мобилизацией), направленного на такие изменения его функционального состояния, которые обеспечивают достижение необходимого спортивного результата.

Действующая в настоящее время парадигма доказательной медицины требует обязательного статистического подтверждения выявленного эффекта, что накладывает особые, дополнительные требования к методической стороне применения, как лекарственных средств, так и средств нутритивной поддержки спортсменов. К таким требованиям относятся:

- принципиальная измеряемость анализируемых параметров (наличие конкретных измеряемых показателей, количественных или качественных шкал, значения которых могут быть зафиксированы объективными методами контроля);
- независимость результатов измерения от объекта и субъекта измерения (автоматизированные системы измерения и регистрации, их метрологическая стандартизация, при невозможности автоматизированного измерения – привлечение к измерению, регистрации и обработке данных независимых и не заинтересованных в каком-либо результате лиц);
- повторяемость и воспроизводимость результатов измерения (результат должен быть измерен несколько раз, при выполнении исследования другим исследователем должны получаться сходные результаты);
- контролируемость исследования (наличие группы контроля, принимающей не исследуемый препарат, а индифферентное вещество (чаще всего – крахмал), в аналогичной лекарственной форме – таблетки, капсулы и т.д.);
- достаточное для статистического анализа количество данных;
- применение корректных статистических методов обработки данных;
- возможность переноса результатов конкретного исследования на популяционный уровень;

- научная обоснованность применения средства, его доз и схем применения;
- безопасность применения, исключение применения запрещенных субстанций;
- ведение формализованных схем фиксации данных (протоколов);
- информированность участников исследования об особенностях действия и применения исследуемых средств.

Многие из этих требований, давно ставшие рутинными для клинической медицины (клинической фармакологии), в практике же спорта и спортивной медицины они чаще всего еще не вышли на привычно-рутинный уровень.

### **Выбор адекватных показателей и шкалирования**

Одной из дискуссионных проблем является проблема выбора адекватных показателей спортивной деятельности и физической работоспособности спортсмена, его функционального состояния. Казалось бы, в выборе показателей для исследования нет особых сложностей. Есть прямые измеряемые показатели, отражающие спортивный результат – время пробега дистанции, длина прыжка, вес поднятой спортсменом штанги и тому подобные показатели, которые и должны анализироваться в ходе исследования. Улучшение именно этих показателей является целью тренировочного процесса, а достижение максимально возможного результата – целью соревновательного процесса.

**NB!** Исследование влияния фармакологических средств на спортивные достижения проводятся не во время соревнований, а исключительно в ходе тренировочного процесса, задачей которого является вывод спортсмена на пик спортивной формы (спортивной работоспособности) к конкретным соревнованиям.

В ходе тренировок может осуществляться работа с обычными, не предельными для конкретного спортсмена, нагрузками, с невысоким уровнем мотивации к достижению спортивного результата именно в сроки исследования, по которым невозможно полноценно оценить эффекты изучаемого фармакологического средства (например, связанные с повышением переносимости предельных нагрузок, или ускорением процессов восстановления после них).

Выполнение исследований в ходе особо ответственных периодов тренировочного процесса может блокироваться тренерами (да и самими спортсменами) в силу желания не перенапрягать спортсменов дополнительными нагрузками. Поэтому вопросы участия отдельных спортсменов, сроков исследования, схем применения фармакологических средств, особенностей снятия показателей и результатов, зачастую требуют многократного обсуждения с тренерами и, иногда, приемом компромиссных решений, не всегда оптимальных с точки зрения организации контролируемого фармакологического исследования.

В практике спортивной медицины (а мы наблюдали это и в спортивной фармакологии) известны случаи, когда тренеры перекладывали на врачей – исследователей ответственность за срыв подготовки спортсменов к соревнованиям, на недостаточную эффективность апробированных средств фармакологической поддержки спортсменов. Справедливости ради необходимо отметить, что чаще встречается искренняя заинтересованность тренеров в любой возможности оптимизации функционального состояния спортсменов, повышении отдачи от тренировок, достижении более высокой готовности спортсменов к соревнованиям. В этих случаях врачам-исследователям обычно удается выстроить взаимодействие с тренерами и спортсменами, позволяющее оперативно и на современном научном и медицинском уровне решать все возникающие в ходе тренировочного процесса вопросы.

Для многих видов спорта (спортивная и художественная гимнастика, фигурное катание, прыжки в воду, всевозможные спортивные единоборства, командные игровые виды спорта и др.) прямого измеряемого показателя (метры, секунды, килограммы) эффективности спортивной деятельности не существует. Оценка влияния фармакологических средств для этих видов спорта будет строиться на косвенных показателях, определяющих особенности функционального состояния спортсмена, уровень его функциональных резервов и способности к их мобилизации и восстановления.

В рамках системного подхода комплексная оценка деятельности такой сложной саморегулирующейся системы, какой является спортсмен в ходе своей тренировочной или соревновательной деятельности, может быть осуществлена с использованием пяти групп показателей: энергетических, информационных, операционных, эффекторных и активационных [10, 38].

**Энергетические показатели** отражают уровень обмена веществ, активность регуляторных (вегетативной, эндокринной, иммунной) функциональных систем, эффективность систем дыхания и кровообращения, величину физиологических резервов организма. Для оценки энергетических показателей функционального состояния спортсменов [58] используются такие методики, как измерение артериального давления и пульса, пульсоксиметрия, вариационная пульсометрия, спектральный анализ ритма сердца, спирография и пневмография, время задержки дыхания, различные дополнительные функциональные нагрузочные пробы, а также гематологические и биохимические показатели (гемоглобин, эритроциты, гематокрит, глюкоза, альбумины, печеночные трансаминазы, амилаза, уровень гормонов щитовидной железы, маркеры иммунитета и др.).

**Информационные показатели** характеризуют возможность приема и первичной обработки поступающей информации различными сенсорными системами. С этой целью используют методики исследования функции анализаторов: проверка остроты зрения, компьютерная периметрия, тональная аудиометрия, определение тактильной чувствительности, мышечно-суставного чувства, а также координации движения и равновесия.

**Операционные показатели** позволяют оценить полноту обработки поступившей информации и охарактеризовать процесс принятия решения на ее основе. Они описывают такие когнитивные процессы, как память и мышление, особенности внимания, структуру личности, особенности межличностного взаимодействия, творческий потенциал, командное взаимодействие, выбор тактических схем, оперативность принятия решений и т.д.

**Эффекторные показатели** определяют способность человека к действиям по реализации принятых решений. Они представляют собой в основном количественные и качественные характеристики деятельности: мышечную силу и выносливость, точность и скорость простых и сложных сенсомоторных реакций, сформированность и оптимальность стандартных двигательных стереотипов [105].

**Активационные показатели** описывают психическое и физическое состояние человека в процессе выполнения им профессиональной (спортивной) деятельности: показатели мотивации, уровень активности, внимания, напряжения, тревожности, агрессивности, эмоциональной устойчивости, стресса, утомления [125]. Показатели этой группы зачастую являются наиболее информативными, так как отражают не

потенциальные возможности человека, а его состояние непосредственно в ходе спортивной деятельности. Однако их регистрация непосредственно в ходе спортивной деятельности крайне затруднена. В какой-то степени отражающая активационные показатели информация может быть получена методами постфактного анкетирования, а также в лабораторных условиях с использованием специализированных спортивных тренажеров.

## Шкалы качественные и количественные: что выбрать?

При построении программы исследований необходимо использовать наработанные в физиологии труда методические подходы, обеспечивающие методическое единство и сопоставимость результатов исследования, а именно принципы:

- адекватности (соответствие особенностям спортивной деятельности);
- валидности (соответствие предназначения методики и того качества, которое она в действительности измеряет);
- надежности (стабильность результатов при повторном обследовании одного и того же спортсмена);
- практичности (доступность, простота и быстрота выполнения, кратковременность исследования, удобство фиксации результатов, возможность применения в полевых условиях);
- адаптированности к спортивному контингенту (возможность соотносить с нормативами, полученными на выборках спортсменов);
- комплексности (применение такого набора методик, которые позволяют дать надежную информацию о функциональном состоянии спортсмена);
- минимизации (ограничение количества методик до минимально необходимого уровня, исключение дублирующих или взаимовыводимых показателей);
- конкретности (изучение в первую очередь тех систем и функций, которые испытывают наибольшую нагрузку в конкретном виде спорта);
- динамичности (проведение периодически повторяющихся исследований на разных фазах тренировочного или соревновательного процессов);

- реактивности (изучение реакций организма на дополнительно предъявляемую нагрузку);
- восстановимости (изучение процессов восстановления функции организма после окончания деятельности, особенно при наличии истощающих физических или психоэмоциональных нагрузок);
- индивидуальности (учет индивидуальных особенностей организма и личности спортсмена, его состояния здоровья, режима тренировок).

Выбор конкретных методик исследования осуществляется с учетом специфики конкретных видов спорта. Предпочтение должно отдаваться тем показателям, которые преимущественно характеризуют системы, испытывающие максимальную нагрузку, или несут наибольшую ответственность за достижение спортивного результата.

Объем и характер математико-статистической обработки данных в значительной степени определяется типом применявшейся в конкретной методике исследования шкалы измерения. Различают 4 основные типа шкал измерения: наименований, порядка, интервалов и отношений [20].

**Шкалы наименований** применяются тогда, когда переменные могут быть описаны только качественно, путем определения их принадлежности к одному из классов (например, по признаку пола – мужской и женский). Для обработки данных, измеренных в номинальной шкале, можно определять частоту встречаемости признака в каждой исследуемой группе и оценивать достоверность различий между ними по критерию хи-квадрат.

**Шкалы порядка** позволяют упорядочить объекты исследования по степени выраженности исследуемого признака (например, по возрастным группам: подростки, основной соревновательный возраст, средний возраст, пожилые спортсмены; или по уровню спортивной квалификации – разряды, КМС, МС, МСМК). Для обработки данных, измеренных в порядковой шкале, можно использовать непараметрические критерии различий. Теснота связей между переменными может быть определена при помощи коэффициента ранговой корреляции по Спирмену.

**Шкалы интервалов** характеризуются измерением признака при помощи равных между собой мерных единиц (интервалов) при отсутствии зафиксированной нулевой точке. К интервальным относятся спортивные результаты, различные физиологические и психофизиологические показатели, отражаемые в баллах (в том числе – в нормированных по отношению к кривой гауссовского распределения случайной величины оценках – стенах, Z-оценках, T-баллах).

**Шкалы отношений** (*метрические шкалы*) отличаются от интервальных наличием абсолютного нуля, и тем, что шаг интервала определен метрическими стандартами (секунда, метр, километр, килограмм и т.д.). Данное свойство шкалы позволяет дополнительно определять отношения показателей, то есть рассчитывать, во сколько раз один показатель больше или меньше другого. К шкалам отношений принадлежат также показатели, полученные путем деления одних метрических шкал на другие, например, скорость бега в м/с или езда велогонщиков км/час.

**NB!** Таким образом, шкалы наименований и порядка описывают качественные характеристики, а интервальные и отношений – количественные характеристики спортивных результатов.

Выбор адекватных методов статистической обработки данных зависит от того, насколько частотное распределение изучаемого параметра близко к кривой гауссского распределения. Гауссское (или нормальное) распределение частоты встречаемости величины характерно для случайного ее характера, независящего от каких либо внешних воздействующих факторов.

Основными свойствами нормального распределения являются следующие:

- среднее арифметическое значение, мода (наиболее частое значение) и медиана (середина распределения по числу наблюдений) практически равны между собой
- максимальное и минимальное значение симметричны относительно среднего значения
- с вероятностью 99,7% все значения показателя находятся в диапазоне 3 стандартных отклонений ( $\sigma$ ) от среднего значения, при этом 68% из них находится в диапазоне  $\pm\sigma$  от среднего значения, по 14% - в диапазоне от  $-2\sigma$  до  $-1\sigma$  и от  $1\sigma$  до  $2\sigma$ , и по 2% на участках от  $-3\sigma$  до  $-2\sigma$  и от  $2\sigma$  до  $3\sigma$ .

Причем чем больше массив исследуемых данных, чем ближе он отражает популяцию в целом, тем ближе полученная экспериментальная кривая к эталонной кривой нормального распределения. Так, например, показатель силы максимального мышечного усилия при кистевой динамометрии в популяционных (демографических) исследованиях будет иметь распределение, близкое к нормальному.

В качестве примера популяционного обследования представлены результаты, полученные нами в 2007-2011 годах при проведении диспан-

серизации работников ряда предприятий Санкт-Петербурга (всего более 40 000 наблюдений без разделения по признакам пола и возраста). Но если исследуемую выборку ограничить, например, спортсменами-тяжелоатлетами (учащиеся спортивных техникумов, спортсмены школ олимпийского резерва, 96 спортсменов), то кривая распределения будет существенно отличаться от нормальной кривой распределения случайной величины (Рис. 9). В ней не будут представлены левые (с более низкими значениями) области значений, средние величины будут относиться к области высоких значений, зона вариации величин также будет очень ограниченной.

Поэтому результаты, полученные на выборке спортсменов, не могут быть прямо перенесены на генеральную совокупность (популяцию) людей, и, наоборот, результаты, полученные на случайной выборке людей – не спортсменов, не могут быть прямо перенесены на группу высококвалифицированных спортсменов.

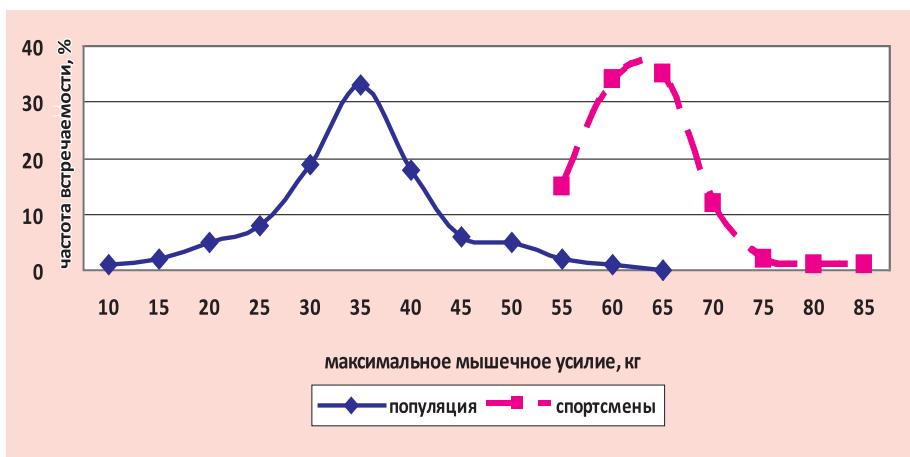


Рис. 9. Частотные кривые распределения значений кистевой динамометрии

В связи с этим возникает самостоятельная задача переноса результатов общемедицинских (клинических) исследований на контингент спортсменов, особенно высококвалифицированных спортсменов, организма которых имеют существенные отличия в протекании многих физиологических и биохимических реакций от обычных здоровых, но не тренированных людей.

## Апробация фармакологических средств в ходе штатного тренировочного процесса

Обычно применяемая схема исследования с параллельным контролем (Таблица 1, схема А) в спорте высших достижений часто оказывается не применима, так как реально набрать эквивалентную по спортивной квалификации контрольную группу достаточной для статистического анализа численности обычно не представляется возможным. Поэтому возникает необходимость подобные исследования выстраивать по схеме перекреста, когда данные конкретного спортсмена в одной серии являются контролем для другой серии.

Однако так как исследования проводятся в условиях реального тренировочного процесса, то уровень физической работоспособности и спортивных результатов в разное время одного и того же спортсмена может существенно отличаться. В связи с этим возникает необходимость использовать такие схемы перекреста, которые бы при статистической обработке нивелировали бы значимость фактора последовательности приема (Таблица 1, схема Б). Более сложная задача возникает, если требуется провести сравнение разных доз или способов и схем применения исследуемого средства [54].

Таблица 1  
Схемы организации исследования по оценке эффективности  
фармакологических средств у спортсменов

| № спортсмена | Схема А  |          | Схема Б  |          | Схема В  |          |          |
|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|              | Контроль | Контроль | А        | Контроль | Контроль | А        | В        |
| 1            | Контроль |          | А        |          | Контроль | А        | В        |
| 2            | Контроль |          | А        | Контроль |          | В        | Контроль |
| 3            | Контроль | Контроль | А        |          | А        | В        | Контроль |
| 4            | Контроль | А        | Контроль |          | Контроль | А        | В        |
| 5            | Контроль | Контроль | А        |          | В        | Контроль | А        |
| 6            | Контроль | А        | Контроль |          | А        | В        | Контроль |
| 7            | Контроль | Контроль | А        |          | Контроль | А        | В        |
| 8            | Контроль | А        | Контроль |          | В        | Контроль | А        |
| 9            | Контроль | Контроль | А        |          | А        | В        | Контроль |
| 10           | Контроль |          | А        | Контроль |          |          |          |
| 11...20      | A        |          |          |          |          |          |          |

Примечание: Контроль – группа спортсменов, получающих плацебо, А и В – группы спортсменов, получающих исследуемое средство по основной или альтернативной схеме.

В этих случаях необходимо планировать исследование по схеме греко-латинского квадрата с полным перекрестом (Таблица 1, схема В). При этом схема А проводится во время одного тренировочного микроцикла, схема Б – двух тренировочных микроциклов с периодом кратковременного отдыха между ними, схема В – трех тренировочных микроциклов с периодами кратковременного отдыха между ними. Каждый тренировочный микроцикл должен заканчиваться тестированием одних и тех же показателей спортивных достижений (и физической работоспособности) спортсменов.

Представленное в таблице (Таблица 1) количество спортсменов является минимально необходимым для последующей статистической обработки.

Так как прямые показатели спортивных результатов у спортсменов в основном не соответствуют кривой нормального распределения, характерной для случайных величин, то этот факт вносит свою корректировку в выбор методов статистического анализа достоверности различий и математико-статистического моделирования. Дело в том, что основная масса наиболее популярных методов статистического анализа, включая t-критерий достоверности различий средних, корреляционный и регрессионный анализ, строго говоря, корректны только для ситуаций, когда анализируемые показатели носят случайный характер и их распределение близко к кривой нормального распределения. Поэтому возможность их применения для анализа данных в спорте высших достижений оказывается не корректной. Вместо них необходимо использовать такие методы статистического анализа, которые не зависят от характера статистического распределения анализируемого показателя. К таким методам относятся непараметрические критерии (Критерий знаков, Критерий Вилкоксона-Мана-Уитни, Метод точной вероятности Фишера для четырехпольной таблицы, критерий хи-квадрат, метод ранговой корреляции Спирмена и другие), а также дисперсионный факторный анализ.

Наиболее простым в обработке является **критерий знаков**. Он применяется к связанным выборкам (примером такой выборки являются данные, полученные у спортсменов до и после применения фармакологического средства). При этом оценивается знак разности между наблюдениями (если какое-то конкретное наблюдение не отличается, оно исключается из обработки). Определяется количество значений основного (например, увеличение показателя) и альтернативного эффекта, и сравнивается с критическими значениями для альтернативного эффекта в справочной таблице (Таблица 2).

Таблица 2

**Критические значения достоверности различий  
по критерию знаков**

(в поле таблицы – количество альтернативных наблюдений)

| Число наблюдений <i>n</i> | Уровни статистической значимости ( <i>p</i> ) |      |
|---------------------------|---|------|
|                           | 0,05  | 0,01 |
| 5                         | 0   | -    |
| 6                         | 0   | -    |
| 7                         | 0   | 0    |
| 8                         | 1   | 0    |
| 9                         | 1   | 0    |
| 10                        | 1   | 0    |
| 11                        | 2   | 1    |
| 12                        | 2   | 1    |
| 13                        | 3   | 1    |
| 14                        | 3   | 2    |
| 15                        | 3   | 2    |
| 16                        | 4   | 2    |
| 17                        | 4   | 3    |
| 18                        | 5   | 3    |
| 19                        | 5   | 4    |
| 20                        | 5   | 4    |

Так, например, если в группе из 10 спортсменов после приема исследуемого средства у всех 10 отмечено повышение анализируемого показателя, то можно сделать вывод, что с уровнем значимости  $p=0,01$  исследуемое средство повышает анализируемый показатель. Если же эффект повышения будет отмечен у 9 из 10 спортсменов, а у 1 будет отрицательный, то уровень значимости эффекта будет равен 0,05. Выявление же 2 отрицательных результатов в группе из 10 спортсменов сделает выявленный эффект не достоверным.

На основе критерия знаков можно также оценить достоверность изменений, если известно число спортсменов и процент наблюдения нужного эффекта. Так, эффект будет статистически достоверным, если он наблюдается у 80% спортсменов в группе из 15 человек, у 78% в группе из 20 спортсменов, у 72% в группе из 25 спортсменов, у 65% в группе из 40 спортсменов, и 60% в группе более 90 спортсменов.

**Метод точной вероятности Фишера** может использоваться, в том числе и при анализе несвязанных выборок, когда контрольная и основная группа исследования представлены разными спортсменами. Рассмотрим, как используется этот метод для оценки достоверности различий в следующем примере:

*Пример 1. Группа спортсменов из 21 человека случайным образом была распределена на основную (12 человек) и контрольную (9 человек). В контрольной группе спортсменов, принимавших в ходе тренировочного микроцикла плацебо, из 9 человек заданный норматив выполнили 3 спортсмена. В основной группе, после применения в ходе тренировочного микроцикла изучаемого фармакологического средства, из 12 человек контрольный норматив выполнило 7 спортсменов.*

Для оценки достоверности различий между основной и контрольной группами полученные результаты заносятся в следующую таблицу:

|                    | Выполнили норматив | Не выполнили норматив | Итого     |
|--------------------|--------------------|-----------------------|-----------|
| Контрольная группа | 3                  | 6                     | <b>9</b>  |
| Основная группа    | 7                  | 5                     | <b>12</b> |
| Всего              | <b>10</b>          | <b>11</b>             | 21        |

В соответствии с методом точной вероятности Фишера, уровень значимости достоверности отличий основной и контрольной групп равен отношению произведения факториалов выделенной группы итоговых цифр (то есть 10, 11, 9 и 12) к произведению факториалов остальных цифр данной таблицы (то есть 3, 6, 7, 5, 21). В данном конкретном случае достоверность различий имеет уровень значимости  $p=0,18$ , то есть различия между группами статистически не значимы. Статистически достоверными в данном примере результаты были бы, если в основной группе из 12 человек 10 спортсменов выполнили бы после применения изучаемого препарата контрольный норматив ( $p=0,027$ ).

Наиболее детальный анализ различий между группами может быть проведен с помощью процедуры **дисперсионного факторного анализа**. В рамках дисперсионного анализа очень важным является формирование анализируемых групп данных, которые должны отражать градацию какого-либо контролируемого фактора. К таким факторам могут быть отнесены, например, прием исследуемого средства (0 – контрольная группа, 1 – группа с применением фармакологического средства), или доза исследуемого средства (0 – контрольная группа, 1 – доза 250 мг, 2 – доза 500 мг). Процедура дисперсионного анализа подразумевает оценку дисперсии (квадратов отклонения от среднего значения) изучаемого показателя внутри групп и между группами. Если достоверность отличий дисперсий между группами является статистически значимой, то делается

вывод о достоверности различий между группами. При этом в качестве дополнительного показателя можно оценивать отношение межгрупповой дисперсии к общей дисперсии показателя. Этот показатель будет соответствовать коэффициенту детерминации дисперсионной модели, то есть показывать, какая часть дисперсии анализируемого показателя связана с оцениваемым фактором (например, с дозой изучаемого показателя).

*В примере 2 демонстрируется применение дисперсионного факторного анализа для оценки значимости факторов «Прием препарата» и «Доза исследуемого средства», где группа 0 – контрольная группа, 250 – курсовое применение исследуемого препарата в дозе 250 мг, 500 – курсовое применение исследуемого препарата в дозе 500 мг. Анализируемый показатель – длина броска спортивного ядра вперед перед собой (м) в конце тренировочного микроцикла.*

## Пример 2. Динамика результатов броска ядра вперед

| Спортсмен              | Контроль (группа 0) | 250 мг   | 500 мг   |
|------------------------|---------------------|----------|----------|
| 1                      | 16,07               | 16,33    | 16,41    |
| 2                      | 18,41               | 18,64    | 18,67    |
| 3                      | 13,43               | 13,92    | 14,01    |
| 4                      | 12,12               | 12,54    | 13,17    |
| 5                      | 17,71               | 17,89    | 17,9     |
| Средние                | 15,548              | 15,864   | 16,032   |
| Стандартное отклонение | 2,70993             | 2,591145 | 2,391175 |
| % от контроля          | 100%                | 102%     | 103%     |

Однофакторный дисперсионный анализ

### Фактор «Прием препарата»

| Группы   | Счет | Сумма  | Среднее | Дисперсия |
|----------|------|--------|---------|-----------|
| 0        | 5    | 77,74  | 15,548  | 7,34372   |
| Препарат | 10   | 159,48 | 15,948  | 5,533062  |

### Дисперсионный анализ

| Источник вариации | SS       | df | MS       | F        | P-Значение | F критическое |
|-------------------|----------|----|----------|----------|------------|---------------|
| Между группами    | 0,533333 | 1  | 0,533333 | 0,087573 | 0,77196    | 4,667193      |
| Внутри групп      | 79,17244 | 13 | 6,090188 |          |            |               |
| Итого             | 79,70577 | 14 |          |          |            |               |

## Однофакторный дисперсионный анализ

**Фактор «Доза препарата»**

## ИТОГИ

| Группы | Счет | Сумма | Среднее | Дисперсия |
|--------|------|-------|---------|-----------|
| 0      | 5    | 77,74 | 15,548  | 7,34372   |
| 250    | 5    | 79,32 | 15,864  | 6,71403   |
| 500    | 5    | 80,16 | 16,032  | 5,71772   |

## Дисперсионный анализ

| Источник вариации | SS       | df | MS       | F        | P-значение | F критическое |
|-------------------|----------|----|----------|----------|------------|---------------|
| Между группами    | 0,603893 | 2  | 0,301947 | 0,045806 | 0,955393   | 3,885294      |
| Внутри групп      | 79,10188 | 12 | 6,591823 |          |            |               |
| Итого             | 79,70577 | 14 |          |          |            |               |

Проведенный анализ показывает, что, несмотря на отмечаемый рост показателей в конце тренировочных микроциклов при применении изучаемого препарата (по критерию знаков, например, различия между подгруппами будут достоверными с уровнем значимости  $p=0,05$ ), ни сам факт применения препарата, ни варьирование его дозой, не оказывают значимого влияния на дисперсию анализируемого показателя – длину броска ядра. Коэффициент детерминации для фактора дозы изучаемого препарата равен 0,7%. То есть менее 1% всех колебаний значений показателя длины броска ядра могут быть связаны с дозой применяемого препарата, а более 99% вариации показателя – суммарно с другими факторами.

Более значимыми являются не контролируемые в данном случае факторы (например, возраст и квалификация спортсмена, масса тела, пол, становая сила и т.д.). С целью дальнейшего анализа желательно выявить ведущий фактор, и в режиме его контроля уже заново изучить и проанализировать роль применения фармакологического средства. При этом, возможно, группу нужно будет формировать более однородную, например, заменив девушек (спортсмены 3 и 4) на юношей, или выбрать из большей группы спортсменов тех, кто имеет исходно близкие результаты.

### Методы оценки физической работоспособности спортсменов

---

В данном разделе приводятся методы оценки физической работоспособности у спортсменов тех видов спорта, для которых невозможна (или не целесообразна в момент исследования по соображениям конкретного тренировочного процесса) прямая метрическая оценка результатов спортивной деятельности. В основном они основаны на предъявлении спортсменам дополнительной дозированной (и стандартизированной) физической нагрузки, чаще всего – с использованием специализированных спортивных тренажеров.

**NB!** Для определения физической работоспособности используются три группы тестов: максимальные, субмаксимальные и тесты утомления.

К числу максимальных относят те, которые свидетельствуют о предельных возможностях организма (например, определение максимального потребления кислорода). К субмаксимальным относят методики, в которых спортсмен выполняет физические нагрузки, составляющие лишь определенный процент (обычно 50-70%) от максимальной по мощности работы, и вызывающие физиологические сдвиги, существенно меньшие предельных. Из числа субмаксимальных тестов наиболее часто используемой является проба PWC<sub>170</sub>. Тесты утомления обычно проводится на нагрузках умеренной интенсивности, длительность выполнения которых ограничивается выраженным утомлением, делающим невозможным продолжение нагрузки. Полученные при этом показатели работы характеризуют физическую выносливость. При этом в динамике методом повторного тестирования (через 6, 12, 24 и более часов) могут предлагаться дополнительные кратковременные физические нагрузки для оценки степени восстановления физической работоспособности.

Кроме того, для оценки физической работоспособности могут применяться и другие методы, в основном направленные на оценку функциональных резервов организма (например, пробы на задержку дыхания, реакцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем на дополнительную нагрузку).

## **Максимальные методики оценки физической работоспособности**

### **Тест Новаки**

Максимальный тест Новаки ставит своей целью определить время, в течение которого испытуемый способен выполнять работу на велоэргометре с максимальным усилием. Испытуемый выполняет нагрузку на велоэргометре из расчета 1 Вт/кг в течение 2 минут. Каждые 2 минуты нагрузка увеличивается на 1 Вт/кг до достижения предельной величины. Предельной считается величина нагрузки, выполняемая не менее 1 минуты.

Высокая работоспособность по этому тесту соответствует 6 Вт/кг при выполнении ее в течение 1 минуты. Хорошая работоспособность соответствует предельной нагрузке 4-5 Вт/кг в течение 1-2 минут.

Применение теста в динамике у спортсменов позволяет оценить выход на пик физической формы в ходе тренировочного процесса. Повышение показателя у спортсмена после применения фармакологических средств более чем на 1 минуту свидетельствует о высокой эффективности анализируемого фармакологического средства для скоростно-силовых видов спорта.

### **Максимальное потребление кислорода**

Величина максимального потребления кислорода (МПК) характеризует мощность аэробного процесса, то есть то количество кислорода ( $\text{лO}_2$ ), которое организм способен усвоить (потребить) в единицу времени (за 1 минуту). Это динамический показатель, который в целом зависит от пола, возраста, физической подготовленности и состояния здоровья спортсмена в данный конкретный момент. У не тренированных лиц МПК в основном составляет 2,5-4,5 л/мин, у спортсменов оно колеблется в диапазоне 4,5-6,5 л/мин.

У спортсменов МПК зависит в основном от двух факторов: функции кислородтранспортной системы и способности работающих мышц усваивать кислород. Кислородная емкость артериальной крови (то есть количество кислорода, которое может связать 100 мл артериальной крови за счет его соединения с гемоглобином) в зависимости от уровня тренированности спортсмена колеблется от 18 до 25 мл. В венозной крови, оттекающей от мышц, содержится не более 6-12 мл кислорода (на 100 мл крови). Это означает, что высококвалифицированные

спортсмены могут потреблять до 15-18 мл кислорода на каждые 100 мл крови. Если учесть, что при тренировке на выносливость у бегунов и лыжников минутный объем крови может достигать 30 – 35 л/мин, то указанное количество крови сможет доставить к работающим мышцам и обеспечить потребление кислорода на уровне 5,0-6,0 л О<sub>2</sub>/мин. Это и есть величина МПК.

Важной характеристикой, отражающей зависимость аэробной производительности организма от запасов основного энергетического субстрата – мышечного гликогена, является емкость аэробного процессса, которая характеризует способность длительное время поддерживать уровень потребления кислорода, близкий к максимальному. Она определяется как время удержания МПК при нагрузке. Максимальные значения аэробной мощности характерны для бегунов на длинные дистанции и лыжников, а максимальные значения аэробной емкости – у марафонцев и велосипедистов-шоссейников, то есть в таких видах спорта, которые требуют максимальной продолжительности мышечной деятельности.

В практике спортивной медицины используется как прямое, так и непрямое (расчетное) определение максимального потребления кислорода.

Для проведения *прямого определения* максимального потребления кислорода необходима возможность регистрации легочной вентиляции и газоанализа непосредственно в ходе выполнения дозированных последовательно повышающихся физических нагрузок (VELOЭргометрия или бег на тредбане) до момента, когда спортсмен уже не может ее выполнять. Физическая нагрузка, при которой впервые отмечается максимальное потребление кислорода, обозначается как работа критической мощности. В связи с высоким риском развития острых патологических состояний, опасных для здоровья обследуемых, широкое применение прямого метода определения МПК в условиях работы критической мощности считается не целесообразным. Как правило, прямое определение МПК используется для оценки состояния высококвалифицированных спортсменов, тренирующихся на выносливость.

В фармакологических и массовых исследованиях в спортивной медицине обычно используются *непрямые методы* определения МПК [20], основанные на линейной взаимосвязи этого показателя с некоторыми характеристиками субмаксимальных нагрузочных тестов (метод Астранда и метод Добельна).

Для расчетного определения МПК с помощью велоэргометра или степ-теста задается 5-минутная физическая нагрузка такой интенсивности (примерно 1000-1200 кгм/мин), чтобы к ее завершению частота пульса соответствовала диапазону 140-160 уд/мин.

По методу Астранда для определения МПК используется специальная номограмма, на оси которой откладываются значения частоты пульса в конце 5 минуты нагрузки и мощность выполненной работы (кгм/мин), полученные точки соединяются прямой линией, и по точке ее пересечения с осью МПК определяются значения этого показателя в л/мин. Для учета возраста спортсмена полученную величину необходимо умножить на поправочный возрастной коэффициент.

По методу Добельна полученные при 5-минутной физической нагрузке данные подставляются в формулу, в соответствии с которой и получают значения МПК.

$$\text{МПК} = 1,29 * e^{-0.000881t} \sqrt{\frac{W}{fh - 60}} ,$$

где W – мощность нагрузки (кгм/мин), fh – значения частоты пульса в конце 5 минуты нагрузки, t – возраст спортсмена.

Значения МПК также могут быть получены на основе значения показателя PWC<sub>170</sub>, определяемого в субмаксимальных тестах. В.Л.Карпманом (1988) были предложены два уравнения для расчета МПК:

- Для спортсменов скоростно-силовых видов спорта  
МПК=2,2 \* PWC<sub>170</sub> + 1240
- Для спортсменов, тренирующихся на выносливость  
МПК=2,2 \* PWC<sub>170</sub> + 1070.

С учетом того, что МПК зависит от массы тела, в практике спорта обычно ориентируются на удельную МПК, отнесенную на кг массы. Полученные результаты соотносят с таблицей 3.

Для более точного определения уровня физического состояния человека принято его оценивать по отношению (в %) фактического удельного МПК кциальному значению МПК для лиц определенного пола и возраста. Определение должного удельного МПК рассчитывается по следующим формулам:

для мужчин ДМПК = 52 – (0,25 \* Возраст)

для женщин ДМПК = 44 – (0,20 \* Возраст)

Таблица 3  
**Средние данные удельного МПК (мл/мин\*кг)  
 в скоростно-силовых видах спорта [92]**

| Спортивная специализация | Удельное МПК (мл/мин на 1 кг веса) |         |
|--------------------------|------------------------------------|---------|
|                          | Мужчины                            | Женщины |
| Лыжный спорт             | 83                                 | 64      |
| Стайерский бег           | 79                                 |         |
| Бег на 1500 м            | 75                                 |         |
| Бег на 800 м             | 75                                 | 55      |
| Бег на 400 м             | 67                                 | 55      |
| Велосипедный спорт       | 79                                 |         |
| Плавание                 | 66                                 | 56      |
| Фехтование               | 59                                 | 43      |
| Тяжелая атлетика         | 56                                 |         |
| Не занимающиеся спортом  | 44                                 | 39      |

Интересные данные о максимальном потреблении кислорода у футболистов были получены МНПЦ спортивной медицины [133]. При обследовании игроков команд, завоевавших в чемпионате России 2004 года высшие места, было установлено, что МПК у игроков составляет в среднем 49 мл кислорода на 1 кг массы, а у аутсайдеров чемпионата – 42 мл. Для сравнения: футболисты английской премьер-лиги в среднем отправляют «в топку» 67 мл кислорода в минуту на кг массы тела.

### Анаэробные возможности организма

Анаэробные возможности работы определяются энергией, образуемой при распаде АТФ, креатинфосфата и анаэробном гликолизе.

При массовых обследованиях для определения максимальной анаэробной мощности используется тест Маргария, в ходе которого определяется мощность кратковременного (5-6 сек) бега вверх по лестнице с максимальной скоростью. Длина лестницы не менее 5 м, наклон более 30°, исходная точка – на расстоянии 1-2 метра от начала лестницы. Фиксируется время в секундах, высота ступени, их количество, определяется общая высота подъема во время выполнения теста. Максимальная анаэробная мощность (МАМ) определяется по формуле:

$$\text{МАМ (кгм/с)} = P \cdot h / t,$$

где  $P$  – масса тела (кг),  $h$  – высота подъема (м),  $t$  – длительность теста (с). У не тренированных лиц максимальная анаэробная мощность находится в диапазоне до 80 кгм/с, у спортсменов обычно находится в диапазоне от 80 до 100 кгм/с. Для перевода в ватты полученное значение в кгм/с необходимо умножить на 9,8, для перевода в ккал/мин – на 0,14.

Помимо максимальной анаэробной мощности, важным показателем физической работоспособности является уровень порога анаэробного обмена (ПАНО). ПАНО соответствует такой интенсивности мышечной деятельности, при которой кислорода уже не хватает для полного энергообеспечения, резко усиливаются процессы анаэробного образования энергии и накопления молочной кислоты. При интенсивности работы на уровне ПАНО концентрация молочной кислоты в крови возрастает с 2 до 4 ммоль/л, что является биохимическим критерием порога анаэробного обмена.

**NB!** Для оценки ПАНО необходимо выполнение ступенчато возрастающих нагрузок.

В конце каждой ступени нагрузок определяется содержание молочной кислоты в венозной крови (через кубитальный катетер) или регистрируются минутный объем легочной вентиляции и показатели газообмена выдыхаемого воздуха (объем выдыхаемого углекислого газа, поглощение кислорода). При достижении порога анаэробного обмена нарушается линейность зависимости объема легочной вентиляции и объема выдыхаемого углекислого газа от мощности нагрузки, дыхательный коэффициент (отношение выделяемого углекислого газа к поглощенному кислороду) становится равным единице, начинает уменьшаться величина кислородного пульса (отношение потребления кислорода к частоте сердечных сокращений в конце ступени нагрузки).

### Субмаксимальные методики оценки физической работоспособности

Методы оценки физической работоспособности, основанные на субмаксимальных нагрузках, используют различные линейные закономерности связи частоты сердечных сокращений и мощности выполняемой нагрузки, а также процессов восстановления после стандартных нагрузок.

**NB!** При использовании субмаксимальных методик в интересах спортивной фармакологии необходимо учитывать, что лекарственные препараты и фармнутриенты способны влиять на регуляцию частоты сердечных сокращений как в состоянии покоя, так и при физических нагрузках, что существенно ограничивает возможность использования этих методик в фармакологических исследованиях.

Они становятся не применимы при исследованиях с участием возбуждающих или седативных средств, блокаторов медленных кальциевых каналов, мембронстабилизирующих средств, адреномиметиков и адреноблокаторов, симпатолитиков, холинэргических, антигистаминных средств, субстанций с кардиотонической активностью, высоким содержанием йода, калия, магния и многих других лекарственных средств с вегетотропными механизмами действия.

### Тест PWC<sub>170</sub>

Тест PWC<sub>170</sub> был предложен для оценки уровня физической работоспособности и расшифровывается как «физическая работоспособность при пульсе 170 уд/мин». Тест основан на наличии линейной закономерности между частотой сердечных сокращений в диапазоне 140 – 170 уд/мин и мощностью выполняемой нагрузки, что позволяет расчетным методом получать значения той мощности нагрузки, при которой у конкретного спортсмена частота сердечных сокращений достигнет стандартного субмаксимального функционального уровня.

**NB!** Для расчета показателя теста PWC<sub>170</sub> необходимо выполнить две ступени нагрузки по 5 минут каждая с 3-хминутным периодом отдыха между ними.

Мощность ступеней нагрузки подбирается по специальным таблицам с учетом веса спортсмена таким образом, чтобы в конце 1 ступени пульс достигал 110 – 115 уд/мин, а в конце 2 ступени – 135 – 150 уд/мин.

Расчет показателя PWC<sub>170</sub> проводится по следующей формуле:

$$\text{PWC}_{170} = N1 + (N2 - N1) * (170 - f1) / (f2 - f1),$$

где N1 – мощность 1 ступени нагрузки, N2 – мощность 2 ступени нагрузки, f1 – частота сердечных сокращений в конце 1 ступени нагрузки, f2 – частота сердечных сокращений в конце 2 ступени нагрузки.

Дозированная физическая нагрузка для теста PWC<sub>170</sub> может проводиться как на велоэргометре, так и в варианте степ-теста, а также с помощью специфических нагрузок, например, беговых. При использовании беговой нагрузки рассчитываются значения скорости бега на первой и второй нагрузке, а также скорость бега при пульсе 170 уд/мин.

При проведении теста в режиме степ-эргометрии варьируется скорость подъема на ступеньку высотой 40 – 45 см (первая нагрузка – 4 – 12 подъема в минуту, темп метронома 40, вторая – 20 – 25 подъема в минуту, темпметронома 90). Каждое восхождение осуществляется на 4 счета (2 – подъем, и 2 – спуск). Мощность выполняемых нагрузок определяется по формуле:

$$N = 1,3H * n * P,$$

где H – высота ступеньки (м), n – количество подъемов в минуту, P – масса тела (кг). Полученные значения мощности нагрузок используются для расчета показателя PWC<sub>170</sub>.

Для бегового варианта пробы PWC<sub>170</sub> используется дистанция 800-1500 м. Первая ступень нагрузки задается скоростью, примерно равной  $\frac{1}{4}$  от максимально возможной для данного спортсмена (каждые 100 м за 30-40 секунд), вторая ступень – скоростью в  $\frac{3}{4}$  от максимально возможной (каждые 100 м за 20-25 секунд). Интервал отдыха между ступенями нагрузки – 5 минут. Частота пульса фиксируется пальпаторным методом в течение первых 5 секунд восстановительного периода с пересчетом на минуту (умножением на 12).

Расчет показателя PWC<sub>170</sub>(V) проводится по следующей формуле:

$$PWC_{170}(V) = V_1 + (V_2 - V_1) * (170 - f_1) / (f_2 - f_1),$$

где V1 и V2 – скорость бега при 1 и 2 ступени нагрузки (м/мин), f1 – частота сердечных сокращений в конце 1 ступени нагрузки, f2 – частота сердечных сокращений в конце 2 ступени нагрузки. Полученное значение соответствует удельному значению PWC<sub>170</sub> (на 1 кг массы тела).

Полученные значения PWC<sub>170</sub>, отнесенные на 1 кг массы спортсмена, сопоставляются с данными (Таблица 4) по спортивной специализации.

Таблица 4  
Средние величины PWC<sub>170</sub> у спортсменов [92]

| Спортивная специализация | PWC170                    |                   |                    |
|--------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------|
|                          | Средние значения, кгм/мин | Пределы колебаний | На 1 кг массы тела |
| Лыжные гонки             | 1760 ± 305                | 1140 .... 2328    | 25,7 ± 4,6         |
| Конькобежный спорт       | 1710 ± 284                | 1160 .... 2328    | 24,0 ± 3,5         |
| Бег на средние дистанции | 1694 ± 35                 | 1200 .... 2400    | 24,2 ± 1,9         |
| Велосипедные гонки       | 1670 ± 287                | 1220 .... 2130    | 22,6 ± 3,9         |
| Баскетбол                | 1625 ± 306                | 950 .... 2241     | 18,7 ± 2,8         |
| Ватерполо                | 1637 ± 219                | 1328 .... 2190    | 19,1 ± 2,5         |
| Гребля                   | 1919 ± 249                | 1125 .... 2100    | 21,2 ± 2,2         |
| Пятиборье                | 1594 ± 265                | 1145 .... 2236    | 21,7 ± 2,6         |
| Спортивная ходьба        | 1548 ± 216                | 1250 .... 1867    | 22,5 ± 2,1         |
| Футбол                   | 1529 ± 195                | 1200 .... 1910    | 21,7 ± 2,5         |
| Хоккей                   | 1428 ± 147                | 489 .... 1810     | 20,1 ± 2,7         |
| Борьба                   | 1370 ± 310                | 976 .... 2150     | 18,6 ± 2,5         |
| Теннис                   | 1280 ± 284                | 990 .... 1800     | 18,4 ± 3,2         |
| Тяжелая атлетика         | 1148 ± 224                | 750 .... 1332     | 15,2 ± 1,6         |
| Гимнастика спортивная    | 1044 ± 150                | 793 .... 1400     | 16,5 ± 2,0         |
| Бокс                     | 1360 ± 335                | 948 .... 2456     | 20,2 ± 2,3         |
| Прыжки в воду            | 1195 ± 190                | 868 .... 1518     | 17,7 ± 2,1         |

### Гарвардский степ-тест

Оценка физической работоспособности проводится по величине индекса гарвардского степ-теста (ИГСТ) и основана на оценке скорости восстановления частоты сердечных сокращений после дозированной нагрузки. Высота ступеньки для мужчин и юношей 12-18 лет – 50 см, женщин – 45 см, девушек 12-18 лет – 40 см, мальчиков или девочек до 12 лет – 35 см. Длительность восхождения для взрослых спортсменов – 5 минут, подростков 12-18 лет – 4 минуты, детей возраста 8-12 лет – 3 минуты, младше 8 лет – 2 минуты. Темп восхождения – 30 раз в минуту (метроном на цифре 120 уд/мин), каждый подъем осуществляется на 4 счета. После окончания работы испытуемый отдыхает сидя. Начиная со 2 минуты восстановительного периода на первых 30 секундах 2, 3 и 4 минутах восстановления измеряется пульс, значения которого подставляются в следующую формулу:

$$\text{ИГСТ} = t^*50/(f_1+f_2+f_3),$$

где  $t$  – время выполнения теста в секундах,  $f_1, f_2, f_3$  – частота пульса за 30 секунд на 2, 3 и 4 минутах периода восстановления соответственно.

**NB!** Критерии оценки физической работоспособности по индексу Гарвардского степ-теста следующие: ниже 50 – очень плохая, 51-60 – плохая, 61-70 – достаточная, 71-80 – хорошая, 81-90 – очень хорошая, более 91 – отличная.

Наиболее высокие значения индекса Гарвардского степ-теста характерны в среднем для бегунов-кроссовиков (111 единиц), велогонщиков (106 единиц), лыжников (100 единиц), марафонцев (98 единиц). Самые низкие значения из всех спортивных специализаций характерны для тяжелоатлетов (81 единица). Для лиц, не занимающихся спортом, средние значения индекса Гарвардского степ-теста близки к 62 единицам.

### Оценка физической работоспособности методом УКФУ

Универсальный комплекс физических упражнений (УКФУ) попал в практику спортивной медицины из медицины военной [137], так как первоначально был предложен для отбора по физической подготовленности кандидатов в специальные подразделения (морская пехота, боевые пловцы, десантники, разведгруппы) и комплексной оценки динамики общей физической подготовленности в ходе специальных тренировок. Методика основана на последовательном выполнении в максимально быстром темпе коротких (30 секунд) блоков упражнений на различные группы мышц и подсчетом количества правильно выполненных движений как по отдельным блокам, так и суммарно по всем упражнениям. Интервал времени между блоками также составляет 30 секунд.

**NB!** Интегральным показателем общей физической работоспособности (или физической подготовленности) является сумма всех выполненных движений.

В стандартный комплекс блоков входят: отжимания в упоре лежа, приседания, наклоны к прямым ногам, упражнение для мышц живота (подъем прямых ног со сгибанием туловища), прыжки с поворотом на 360 градусов. При необходимости могут вводиться дополнительные специализированные блоки (например, нанесение ударов ногами).

Наиболее адекватна эта методика для оценки динамики физической работоспособности в различных единоборствах (например, в боксе, тхэквондо). Причем в интересах спортивной медицины собственно нагрузочный физический комплекс, обычно дополняется простейшим физиологическим комплексом: частота пульса, время задержки дыхания на вдохе и выдохе, регистрируемыми до и сразу после нагрузочного комплекса.

В примере 3 представлены результаты применения расширенной (с физиологическими показателями) методики УКФУ при оценке эффективности комплекса нутритивной поддержки у боксеров.

### Пример 3.

Характеристика исходного состояния спортсменов по тесту УКФУ.

| код спортсмена | ЧСС-1 | Вдох-1 | Выдох-1 | Отжимания | Наклоны | Приседания | Прыжки | Пресс | ЧСС-2 | Вдох-2 | Выдох-2 |
|----------------|-------|--------|---------|-----------|---------|------------|--------|-------|-------|--------|---------|
| C01            | 64    | 75     | 45      | 25        | 27      | 24         | 21     | 18    | 132   | 42     | 18      |
| C02            | 68    | 73     | 43      | 26        | 26      | 23         | 23     | 17    | 140   | 30     | 20      |
| C03            | 66    | 80     | 47      | 24        | 28      | 25         | 24     | 17    | 138   | 38     | 20      |
| C04            | 70    | 68     | 42      | 25        | 25      | 23         | 21     | 19    | 136   | 32     | 16      |
| C05            | 68    | 82     | 45      | 23        | 24      | 26         | 22     | 16    | 132   | 34     | 18      |
| C06            | 68    | 75     | 45      | 25        | 25      | 21         | 22     | 17    | 136   | 36     | 20      |
| C07            | 64    | 80     | 44      | 24        | 21      | 24         | 23     | 18    | 132   | 32     | 20      |
| C08            | 60    | 80     | 46      | 22        | 24      | 24         | 23     | 18    | 140   | 32     | 22      |
| C09            | 66    | 82     | 51      | 25        | 26      | 24         | 21     | 17    | 136   | 30     | 18      |
| C10            | 64    | 76     | 48      | 24        | 24      | 23         | 21     | 17    | 128   | 34     | 20      |
| C11            | 68    | 90     | 63      | 26        | 24      | 25         | 22     | 18    | 132   | 36     | 20      |
| C12            | 70    | 84     | 49      | 25        | 23      | 23         | 21     | 17    | 132   | 32     | 22      |
| C13            | 66    | 84     | 51      | 24        | 26      | 24         | 22     | 18    | 136   | 34     | 18      |

На основе первичных показателей были рассчитаны следующие интегральные показатели:

- Индекс физической подготовленности (ИФП) = сумме выполненных движений (отжиманий, наклонов, приседаний, пресса, прыжков), отражающий общую физическую работоспособность спортсменов;
- Пульсовой индекс нагрузки (ПИН) = ИФП\*ЧСС2/ЧСС1
- Респираторный индекс нагрузки (РИН)

$$\text{РИН} = 100 * (\text{Вдох2} + \text{Выдох2}) / (\text{Вдох1} + \text{Выдох1})$$

Расширенный тест УКФУ выполнялся в группе боксеров перед началом приема средств нутритивной поддержки, а также на 14 и 28 день их курсового применения. Контрольная группа спортсменов находилась на стандартном питании с дополнительной витаминизацией.

| Показатель                                | Исходные значения | Контроль        | Нутритивная поддержка |                      |
|---|-------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|
|   |                   |                 | 14 дней               | 28 дней              |
| Индекс физической подготовленности, баллы | $114,3 \pm 2,1$   | $116,6 \pm 2,6$ | $119,5 \pm 2,6$       | $126,1 \pm 2,5^{**}$ |
| Пульсовой индекс нагрузки                 | $229 \pm 14$      | $212 \pm 9$     | $189 \pm 9$           | $171 \pm 9^{*}$      |
| Респираторный индекс нагрузки             | $41,4 \pm 3,4$    | $43,5 \pm 3,1$  | $46,3 \pm 3,2$        | $51,8 \pm 3,2^{*}$   |

Примечание: отличия от контроля достоверны, \* -  $p < 0,05$  \*\* -  $p < 0,01$

Приведенные данные показывают, что применение расширенного теста УКФУ выявляет положительную динамику общей физической работоспособности (подготовленности) спортсменов и оптимизацию реакции сердечно-сосудистой и дыхательной систем на тестовую нагрузку при курсовом применении боксерами средств нутритивной поддержки спортсменов.

### **Тесты утомления и выносливости**

В основном тесты утомления применяются в начальном периоде цикла подготовки спортсменов для оценки их общей и специфической выносливости. Наиболее частые варианты тестов утомления связаны с предельной переносимостью специфических физических нагрузок (бег с заданной скоростью), в том числе – с применением спортивных тренажеров (VELOЭРГОМЕТР, беговая дорожка, гребной тренажер).

**NB!** Тесты утомления используются для оценки резервных возможностей организма при выполнении умеренных по интенсивности физических нагрузок, но в режиме «до отказа».

Тесты утомления также можно использовать для оценки скорости восстановления физической работоспособности после истощающих нагрузок. С этой целью через 2, 8, 12 и 24 часа после завершения работы до отказа проводится повторная физическая работа субмаксимальной мощности для оценки динамики прямых показателей физической работоспособности (например, время выполнения теста на велоэргометре до отказа).

Состояние выраженного физического утомления создается с помощью специально разработанной методики длительной циклической дозированной физической нагрузки на спортивных тренажерах с индивидуально подобранным отягощением [68]. Отягощение подбирается в ходе предварительных обследований таким образом, что на пределе своих возможностей спортсмен может выполнить с ним от 12 до 18 данных движений. Спортсмены осуществляют циклическую работу в течение 6 часов, делая по 2 подхода к каждому тренажеру в течение цикла.

Порядок прохождения тренажеров обеспечивает равномерное распределение нагрузки на различные мышечные группы. На каждом тренажере обследуемый спортсмен работает в течение 1 минуты с рабочей нагрузкой, равной 70% по числу повторений от фоновых данных при

сохраненном фоновом отягощении. Перерыв между циклами - 6 минут. После 1 и 5 циклов нагрузки для подробного изучения влияния исследуемых фармакологических средств на работоспособность и состояние сердечно - сосудистой системы производится изучение статической выносливости, выполняются психофизиологические тесты, пробы на задержку дыхания, вариационная пульсометрия и тест PWC<sub>170</sub> в варианте велоэргометрии с регистрацией ЭКГ.

Шестой цикл нагрузок проводится в режиме максимального количества выполняемых повторений на всех тренажерах с ранее установленным отягощением. Данные, полученные на трех тренажерах (сгибание рук с отягощением, сведение рук на груди с отягощением, жим ногами), используются для расчета показателя динамической работоспособности.

**NB!** При определении прямых показателей работоспособности оцениваются статические и динамические компоненты.

Показатель статической выносливости определялся как отношение сохранения времени виса на согнутых в локте под прямым углом руках в положении супинации к времени при фоновом замере, умноженное на 100. Показатель динамической работоспособности определялся как отношение среднего числа повторений движения с выбранным отягощением к их фоновому числу на отобранных тренажерах.

Для исследования силы процессов возбуждения в корковом отделе двигательного анализатора применяется проба задержания заданного мышечного усилия (60% от максимального усилия) с помощью электродинамометрического прибора (например, ДГР-100). Оцениваются показатель максимального мышечного усилия и коэффициент выносливости, рассчитываемый как отношение максимального мышечного усилия, развиваемого в начале пробы, к его значению в конце.

## Функциональное шкалирование для оценки подготовленности спортсмена

Тесты функционального шкалирования чаще всего выступают в виде дополнительных критериев готовности спортсменов к соревнованиям. Как правило, они предназначены для тренеров, работающих со спортсменами, хотя могут применяться и спортсменами для самооценки степени своей готовности к соревнованиям. Если со спортсменом работает несколько тренеров, то каждый из них заполняет тесты функцио-

нального шкалирования по отдельности, а полученные результаты затем подвергаются усреднению. В некоторых видах спорта (сложные координированные и игровые виды спорта, спортивные единоборства) значимость тестов функционального шкалирования (в связи с отсутствием прямых показателей эффективности) для оценки влияния фармакологических средств существенно повышается.

По принципу своего формирования тесты функционального шкалирования подразделяются на 3 группы: открытые, формализованные и нормализованные [3].

*Открытые шкалы* предлагают на заданном отрезке (имеющем только начальную нулевую и конечную максимальную точки) отметить выраженность того или иного качества конкретного спортсмена (например, уровень физической подготовленности, психологического настроя, степени технической готовности и т.д.). Затем измеряется положение метки на отрезке и переводится в доли (или проценты) от максимально возможного. Открытые функциональные шкалы носят более субъективный (по отношению к другим типам шкал) характер, уровень их надежности ниже. Как правило, они используются для массового тестирования спортсменов, так как объективизация полученных результатов требует достаточно большой выборки и статистической обработки данных.

*Формализованные функциональные шкалы* имеют заданную градацию признака, которого необходимо оценить. Например, оценить готовность спортсмена к соревнованиям по 5-тибалльной или 10-балльной шкале. В некоторых случаях могут быть заданы признаки отнесения к тому или иному баллу. Формализованные функциональные шкалы могут носить интегральный (например, готовность к соревнованиям) или детализированный характер (например, готовность к соревнованиям детализируется по параметрам общей физической подготовленности, технической готовности, достаточной степени отдыха, отсутствии последствий травм и заболеваний, мотивированности к конкретным соревнованиям, психологической готовности и т.д.).

Интегральная оценка при этом выставляется как сумма набранных баллов по детализирующими шкалам. При этом некоторые детализирующие шкалы могут носить негативный характер (например, наличие остаточного утомления, признаков перетренированности, сниженного иммунитета, наличия острого заболевания или обострения хронического заболевания, последствия травм). В этом случае оценки по негативным шкалам вычтываются из суммы набранных баллов по позитивным шкалам.

*Нормализованные шкалы* имеют особые критерии соотнесения баллов, привязанные к шкале нормального распределения (стеновые оценки). Так, например, средняя степень готовности спортсмена оценивается в 5 баллов, максимально возможная готовность – в 10 баллов, хорошая степень готовности – в 6-7 баллов, высокая степень готовности – в 8 баллов, а состояние полной готовности к соревнованиям – в 9 баллов.

**NB!** Для выявления эффекта исследуемого фармакологического средства необходимо проанализировать любым непараметрическим методом межгрупповые различия в показателях тестов функционального шкалирования до и после применения исследуемого средства.

Так как при этом используются связные выборки (данные, характерные для одного и того же спортсмена), то наиболее простым методом оценки статистической достоверности различий между выборками будет критерий знаков.

В таблице (Таблица 5) представлены результаты использования formalizovannykh shkal samoocenki sostoyaniya sportsmenov-txekvondistov dlya otsenki dinamiki ikh sostoyaniya v khode issledovaniya effektivnosti individualno podobranного sportivnogo pitanija.

Таблица 5  
Динамика показателей субъективного состояния  
спортсменов-тхэквондистов

| Показатель                        | Исходные значения | Контроль      | Индивидуальное питание |                 |
|-----------------------------------|-------------------|---------------|------------------------|-----------------|
|                                   |                   |               | 14 дней                | 28 дней         |
| Самочувствие, баллы               | $8,7 \pm 0,8$     | $8,8 \pm 0,7$ | $8,8 \pm 0,6$          | $8,9 \pm 0,7$   |
| Активность, баллы                 | $8,1 \pm 0,4$     | $8,3 \pm 0,5$ | $8,5 \pm 0,5$          | $8,6 \pm 0,4$   |
| Настроение, баллы                 | $8,8 \pm 0,6$     | $8,8 \pm 0,5$ | $8,8 \pm 0,5$          | $8,9 \pm 0,6$   |
| Желание тренироваться, баллы      | $8,5 \pm 0,4$     | $8,8 \pm 0,3$ | $8,9 \pm 0,4$          | $9,0 \pm 0,3$   |
| Готовность к соревнованиям, баллы | $8,1 \pm 0,3$     | $8,3 \pm 0,3$ | $8,4 \pm 0,4$          | $8,8 \pm 0,3^*$ |

Примечание: отличия от исходного уровня достоверны, \* -  $p < 0,05$

Анализ этой таблицы позволяет предположить, что индивидуально подобранное спортивное питание обеспечивает поддержание высоких показателей самочувствия спортсменов, повышает их готовность к тренировочному процессу и соревнованиям.

## Дополнительные показатели функционального состояния спортсменов

В случаях, когда не представляется возможным определение прямых показателей работоспособности спортсменов, или имеется необходимость дополнительного исследования влияния анализируемого фармакологического средства на функциональное состояние организма спортсменов, в батарею применяемых методов исследования включают методики, позволяющие оценить влияние препарата на состояние нервной, сердечно-сосудистой, иммунной систем и механизмов регуляции основных физиологических функций, маркерных биохимических показателей.

### **Методики оценки центральной нервной системы**

Для оценки влияния на центральную нервную систему могут использоваться методики исследования основных свойств нервной системы, особенностей работы анализаторов и методики оценки уровня активации нервной системы [20]. При этом необходимо наличие специфической диагностической аппаратуры, например, ДПФИ-1М (Дистанционный прибор физиологических исследований), «Мультипсихрометр», «Психотест-Нейрософт» или аналогичных по диагностическим возможностям.

К категории простейших методик оценки силы (выносливости) нервной системы по двигательному анализатору относится 2-хминутный теппинг-тест (работа на вертикальном телеграфном ключе в режиме максимальной скорости). Методика основана на оценке показателя динамической работоспособности, учитывающего типичный временной профиль (по 10-секундным интервалам) формирование коркового утомления. Высокие значения показателя динамической работоспособности свидетельствуют о малой подверженности нервных центров двигательного анализатора утомлению, что характерно для сильной нервной системы.

Для исследования временных параметров основных нервных процессов может быть использована методика определения времени простой зрительно-моторной реакции.

**NB!** Повышение (в результате приема фармакологического средства) латентного времени простой зрительно-моторной реакции будет свидетельствовать о повышении тормозной активности в ЦНС, а понижение значения показателя – об активизации процессов возбуждения.

Необходимо учитывать, что это касается анализа прямых показателей методики (в миллисекундах). Если же полученные результаты были переведены в нормированные баллы (стены), то интерпретация полученных результатов будет противоположной: повышение значений результатов теста в баллах будет говорить о возрастании процессов возбуждения, а понижение значений результатов теста в баллах – о преобладании процессов торможения в ЦНС.

Для интегральной оценки функционального состояния ЦНС проводится методика длительного предъявления (50 сигналов) простых зрительно-моторных реакций. На основании полученных ответов строится вариационная кривая и рассчитываются следующие показатели: среднее значение, среднеквадратичное отклонение, функциональный уровень системы, устойчивость реакции и уровень функциональных возможностей [61]:

$$\PhiUC = \ln \frac{1}{Mo \times T(0.5)} ; \quad YP = \ln \frac{P_{\max}}{T(0.5)} ; \quad YFB = \ln \frac{P_{\max}}{T(0.5)^2} ,$$

где: ФУС – функциональный уровень системы; УР – устойчивость реакции; УФВ – уровень функциональных возможностей; Мо – мода; Р<sub>max</sub> – вероятность модального класса; Т(0,5) – оптимальный диапазон значений при 0,5 Р<sub>max</sub>; Т(0,5) – мода оптимального диапазона.

Функциональный уровень системы определяется оптимальным для данного функционального состояния диапазона простых зрительно-моторных реакций и наиболее часто встречающегося его значения: чем больше оптимальный диапазон и модальное значение, тем ниже функциональный уровень системы. Устойчивость реакции отражает способность концентрировать внимание при выполнении задания - чем выше вероятность модального класса и меньше ширина оптимального диапазона, тем больше устойчивость реакции. Уровень функциональных возможностей позволяет оценить способность обследуемого спортсмена повысить уровень возбудимости при эффективной устойчивости реакции, т.к. он по инструкции должен минимизировать время реакции, сохраняя ее устойчивость, т.е., чем выше устойчивость реакции и меньше мода оптимального диапазона, тем выше УФВ [144]. На основании полученных значений возможно прогнозировать степень снижения работоспособности (Таблица 6).

Таблица 6

**Критерии простой зрительно-моторной реакции при оценке работоспособности [61]**

| Показатель | Работоспособность |                         |           |                       |
|------------|-------------------|-------------------------|-----------|-----------------------|
|            | оптимальная       | незначительно сниженная | сниженная | существенно сниженная |
| ФУС, у. е. | 5.5 - 4.9         | 4.8 - 3.8               | 3.7 - 2.0 | < 1.9                 |
| УР, у. е.  | 2.8 - 2.0         | 1.9 - 1.0               | 0.9 - 0.1 | < 0.09                |
| УФВ, у. е. | 4.8 - 3.8         | 3.7 - 2.0               | 1.9 - 1.0 | < 0.9                 |

В таблице (Таблица 7) представлены результаты динамики показателей функционального состояния ЦНС у группы тхеквондистов в ходе оценки эффективности индивидуально-подобранныго спортивного питания.

Таблица 7

**Динамика показателей функционального состояния ЦНС спортсменов-тхеквондистов**

| Показатель                                 | Исходные значения | Контроль  | Индивидуальное спортивное питание |           |
|--|-------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|
|  |                   |           | 14 дней                           | 28 дней   |
| Латентный период ПЗМР, мс                  | 197 ± 4           | 196 ± 5   | 194 ± 5                           | 192 ± 4   |
| Функциональный уровень системы, баллы      | 4,7 ± 0,4         | 4,8 ± 0,4 | 5,1 ± 0,3                         | 5,2 ± 0,4 |
| Устойчивость реакций, баллы                | 2,0 ± 0,2         | 2,0 ± 0,1 | 2,1 ± 0,2                         | 2,1 ± 0,2 |
| Уровень функциональных возможностей, баллы | 3,6 ± 0,7         | 3,8 ± 0,6 | 4,1 ± 0,4                         | 4,4 ± 0,5 |

Исходя из критериев оценки этих параметров (Таблица 7), можно констатировать, что у спортсменов-тхеквондистов определяется оптимальное функциональное состояние ЦНС. Обращает на себя слабая динамика к росту этих показателей в пределах оптимального диапазона.

Для оценки способности к тонкой координации движений может быть использована **методика трепорометрии**, основанная на регистрации непроизвольных дрожаний (трепора) кисти. Для регистрации необходим специализированный прибор – трепометр. Выполняется динамическая проба (проведение стержня через прорезь кривой линии) и статическая проба (удержание стержня в центре отверстия диаметром 5

мм). По результатам трехкратного выполнения треморометрии показатели теста (количество касаний и средняя длительность касания) усредняются. Показатель количества касаний характеризует выраженность трепора, а показатель длительности касаний – подвижность нервных процессов в двигательном анализаторе.

### **Методы оценки сердечно-сосудистой системы**

Сердечно-сосудистая система с ее многоуровневой регуляцией представляет собой функциональную систему, конечным результатом деятельности которой является обеспечение заданного уровня функционирования целостного организма. К числу современных методов исследования сердечно-сосудистой системы относится **компьютерный анализ вариабельности сердечного ритма**, позволяющий, в числе прочих показателей, анализировать резервы регуляторных систем организма [7, 97, 98, 130].

Компьютерный анализ вариабельности ритма сердца выполнялся на аппарате ЭКГ-Микро компании Нейрософт с последующей обработкой программой Полиспектр. Он позволяет получить данные, характеризующие состояние восстановления после предыдущей тренировки, особенности реагирования функциональных регуляторных систем организма на физическую нагрузку, особенности регуляции процессов восстановления после физической нагрузки. Эти результаты могут быть использованы для оперативной оценки уровня функциональных резервов организма спортсменов, что позволит избежать состояния перетренированности. Приняты шесть основных анализируемых показателей.

- Средняя частота сердечных сокращений в условиях относительного покоя и после нагрузки. Отношение значения показателя после нагрузки к исходному значению отражает реакцию сердечно-сосудистой системы на нагрузку, а динамика мгновенных значений ЧСС по ритмограмме – особенности механизмов восстановления после нагрузки.
- Общая спектральная мощность (TP), характеризующая доступный диапазон регулирования ритма сердца, степень ненапряженности сердечно-сосудистой системы. Значения показателя, зарегистрированные в состоянии относительного покоя перед тренировкой позволяют оценить полноту восстановления после предыдущей тренировки, зарегистрированные после нагрузки – функциональный резерв организма, а отношение показателя после нагрузки к показателю в состоянии покоя – реакцию регуляторных систем на нагрузку, степень ее экстремальности.

- Площадь облака рассеивания RR-интервалов на скаттерграмме (S), характеризующая напряженность механизмов регуляции (обратная связь, чем больше S, тем меньше напряженность механизмов регуляции).
- Эллиптический коэффициент (ЭК) – отношение малого диаметра эллипса скаттерграммы к большому, отражает остаточные резервы регуляторных систем организма.
- Симпатический коэффициент (LF/HF), отражающий степень превалирования симпатических влияний над парасимпатическими
- Спектральные мощности в диапазонах ULF, VLF, LF и HF спектограммы ритма сердца, характеризующие влияние дienceфальных эрготропных структур мозга, эндокринных механизмов, симпатических постгангилональных структур и парасимпатической нервной системы соответственно.

В целях дальнейшего анализа исследуемые показатели ранжировались, анализировались частотные характеристики их распределения в группе спортсменов, переводились в баллы по 5-балльной шкале. Для однородных показателей, отражающих близкие качественные характеристики (например, TP, S, ЭК в состоянии покоя характеризуют полноту восстановления после предыдущей тренировки), балльные показатели усреднялись, что позволяло давать интегральную качественную характеристику функционального состояния спортсменов.

Полученные диапазоны балльных оценок показателей компьютерного анализа ритма сердца представлены в таблице 8).

Таблица 8  
Диапазоны значений балльных оценок анализируемых показателей вариабельности ритма сердца

| Показатель | Условия             | Баллы |           |            |             |        |
|------------|---------------------|-------|-----------|------------|-------------|--------|
|            |                     | 1     | 2         | 3          | 4           | 5      |
| ЧСС средн  | реакция на нагрузку | <110  | 110-118   | 119-122    | 123-130     | >130   |
| TP         | покой               | <1000 | 1000-2500 | 2500-5000  | 5000-7500   | >7500  |
| TP         | нагрузка            | <250  | 250-400   | 400-700    | 700-1500    | >1500  |
| TP         | реакция на нагрузку | <0,10 | 0,10-0,15 | 0,15-0,30  | 0,30-0,60   | > 0,60 |
| S          | покой               | <3000 | 3000-6000 | 6000-10000 | 10000-20000 | >20000 |
| S          | нагрузка            | <350  | 350-500   | 500-1000   | 1000-1500   | >1500  |
| ЭК         | покой               | <0,4  | 0,4-0,5   | 0,5-0,6    | 0,6-0,7     | >0,7   |
| ЭК         | нагрузка            | <0,05 | 0,06-0,10 | 0,11-0,19  | 0,20-0,40   | >0,40  |
| ЭК         | реакция на нагрузку | <0,05 | 0,06-0,08 | 0,09-0,15  | 0,16-0,20   | >0,20  |

Для оценки перестройки вкладов различных уровней регуляции сердечного ритма в ответ на нагрузку используется тот же подход (ранжирование, оценка характера частотного распределения, определение границ интервалов). Он отражен в таблице (Таблица 9).

Таблица 9

**Схема оценки реакции уровней регуляции ритма сердца по динамике спектральной мощности отдельных частотных диапазонов**

| Показатель | Интерпретация диапазона |                    |                     |                      |                      |
|------------|-------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
|            | Выраженное снижение     | Умеренное снижение | Слабое снижение     | Сохранение           | Активация            |
| HF         | -40 и менее             | -39 -15            | -14 -5              | - 5 + 5              | Более + 5            |
| LF         | -20 и менее             | -19 -10            | -9 -5               | -5 + 5               | Более + 5            |
|            | Угнетение               | Сохранение         | Умеренная активация | Выраженная активация | Избыточная активация |
| VLF        | -5 и менее              | -5 +5              | +6 +15              | + 15 +25             | Более + 25           |
|            | Сохранение              | Слабая активация   | Умеренная активация | Выраженная активация | Избыточная активация |
| ULF        | - 5 +5                  | +6 +15             | +16 +30             | +31 +50              | Более + 50           |

Информативность методики проиллюстрирована на примере оценки эффективности индивидуального спортивного питания. Влияние 4-недельного цикла приема индивидуализированного спортивного питания проявлялось в оптимизации процессов восстановления после предшествующих нагрузок. Так, выявлено перераспределение спортсменов-тхеквондистов между группами функционального состояния регуляторных систем (Рис. 10) со снижением доли низкоуровневых (плохое и ниже среднего) функциональных состояний с 40 до 15%, и повышением доли высокоуровневых (оптимальное, хорошее) с 40 до 55%. В соответствии с правилами оценки сдвигов в интервальных диапазонах, такое изменение структуры групп функциональных состояний является статистически достоверным ( $p=0,03$ ).

Формирование оптимального функционального состояния организма спортсменов подтверждается также и перестройкой структуры вкладов уровней регуляции работы сердца по данным спектрального анализа (пример Рис. 10, Рис. 11) и характером скаттерграммы (пример Рис. 12).

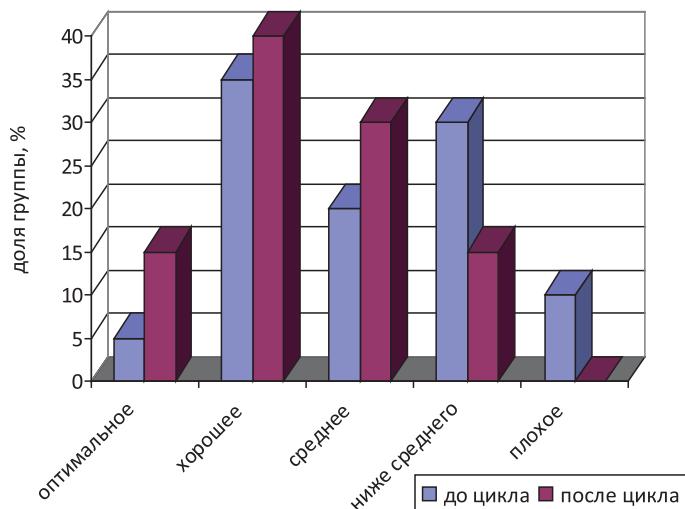


Рис. 10. Распределение спортсменов по группам функционального состояния, определяемого по показателям компьютерного анализа ЭКГ.

Рисунок (Рис. 11) демонстрирует перестройку иерархии регуляторных механизмов организма спортсмена. Так, в состоянии относительного покоя у спортсмена Р отмечается превалирование парасимпатических (пики в диапазоне 0,18-0,22 Гц) и эндокринных (пики в диапазоне 0,01-0,04 Гц) контуров регуляции над симпатическими (диапазон 0,06-0,14 Гц). После тренировочной нагрузки ведущим становится дизенцефальный контур регуляции (диапазон 0,002-0,005 Гц, максимальная амплитуда 0,42 Ед). Курсовое применение исследуемого комплекса фармнутриентов ведет к еще большей активации дизенцефальных центров регуляции (амплитуда пика в диапазоне 0,002-0,005 Гц увеличилась в 3 раза, до 1,25 Ед), повысилась регуляторная активность в зоне надпочечников (диапазон около 0,02 Гц) и поджелудочной железы (диапазон 0,32-0,33 Гц).

При анализе рисунка (Рис. 12) обращает на себя внимание динамика площади облака рассеивания скаттерграммы, характеризующей функциональные резервы систем регуляции сердечного ритма: закономерное сокращение после тренировок (с 5943 до 1325 Ед) и нарастание после циклового применения комплекса фармнутриентов (с 5943 до 8007 Ед).

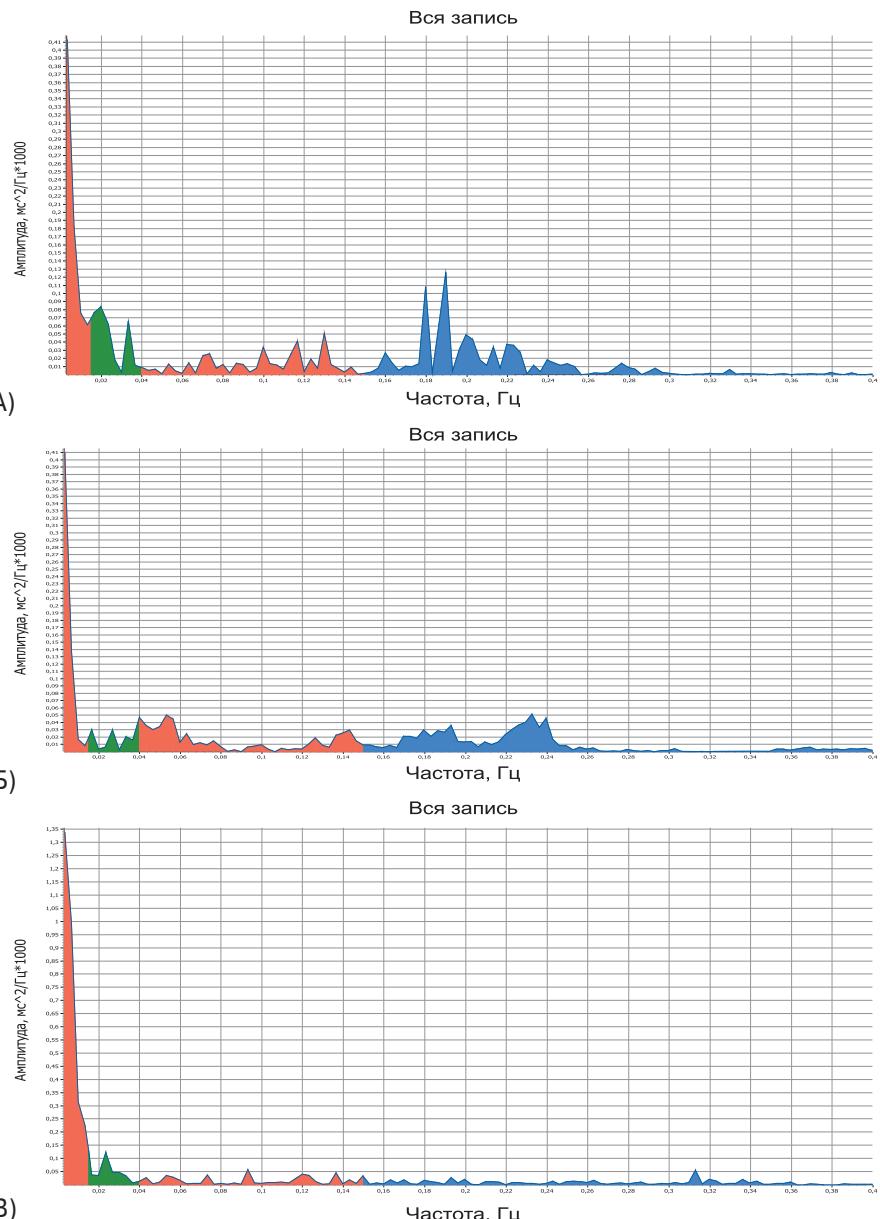


Рис. 11. Спектральный анализ ритма сердца спортсмена Р.

А) до начала цикла в  
покоеБ) до начала цикла  
после нагрузкиВ) после цикла приема  
питания, в покое

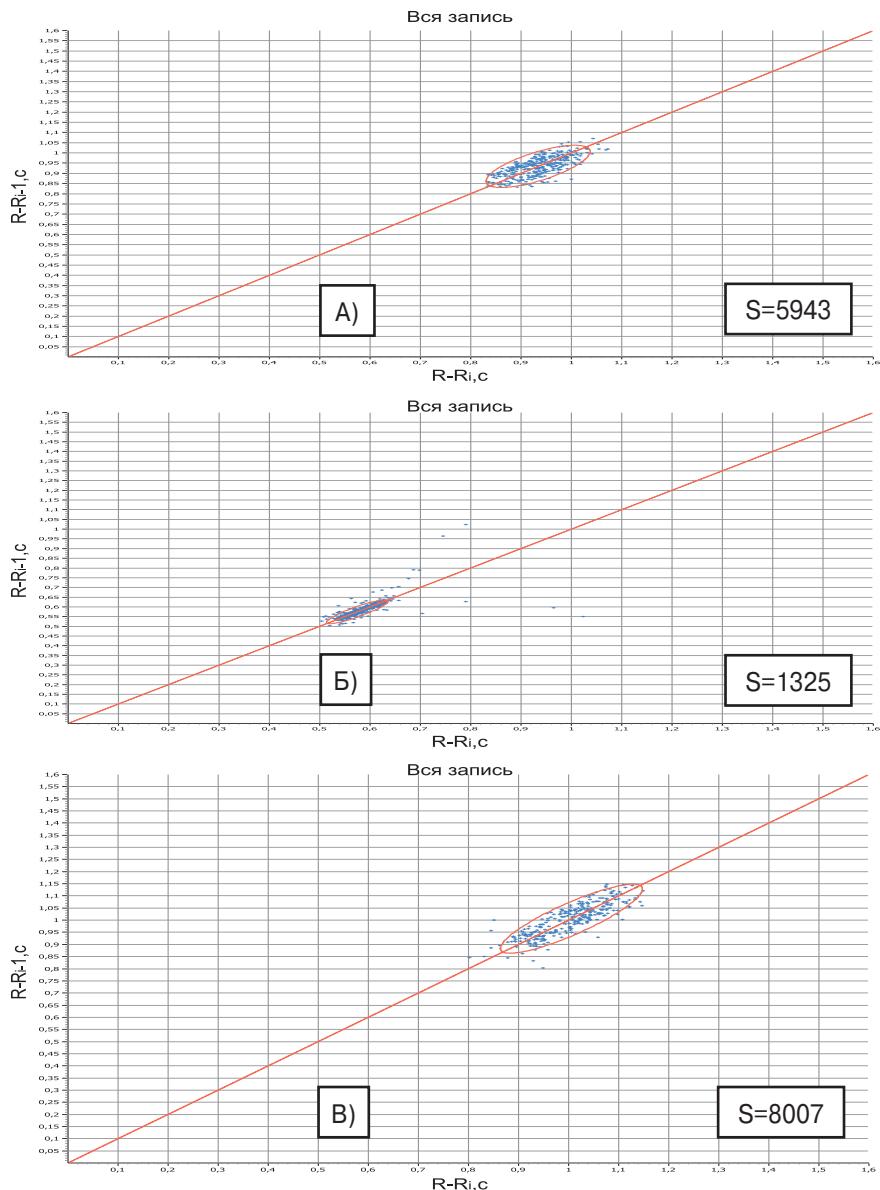


Рис. 12. Скаттерграмма спортсмена Р (S – площадь эллипса рассеивания, отражающая резервы системы регуляции).

А) до цикла  
в покое,

Б) до цикла  
после нагрузки

В) после цикла  
в покое

## Методы выявления стрессовых состояний у спортсменов

Для достоверного выявления и оценки выраженности стрессовых состояний у спортсменов используется 4 блока методик [9, 93, 110, 165]:

### Блок первый

**Методики субъективной индикации** (самооценки спортсменов, линейные шкалы осознаваемой тревоги; опросники: аффективный опросник Цукермана, профиль настроений POMS, шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина; проективные тесты: тест Люшера, тест Зонди);

**Методика цветовых выборов Люшера**— психологический тест, относящийся к проективным методикам и изобретенный доктором Максом Люшером. Люшер считает, что восприятие цвета объективно и универсально, но что цветовые предпочтения являются субъективными, и это различие позволяет объективно измерить субъективные состояния с помощью цветового теста.

В настоящее время существует два варианта теста Люшера: краткий и полный. При применении краткого варианта используется набор (таблица) из восьми цветов:— серого (условный номер— 0), темно-синего (1), сине-зеленого (2), красно-желтого (3), желто-красного (4), красно-синего или фиолетового (5), коричневого (6) и черного (7).

Поскольку выбор цвета основан на бессознательных процессах, он указывает на то, каков человек на самом деле, а не на то, каким он себя представляет или каким бы он хотел быть, как это часто случается при использовании опросных методов.

Результаты цветовой диагностики Люшера позволяют произвести индивидуальную оценку и дать рекомендации о том, как можно избежать психологического стресса и физиологических симптомов, к которым он приводит. Кроме того, тест Люшера предоставляет дополнительную информацию для спортивной фармакологии. К числу показателей, количественно рассчитываемых по результатам теста, относятся: индекс отклонения от аутогенной нормы; индекс тревоги; вегетативный индекс; индекс стеничности / потребности в отдыхе.

### Блок второй

**Методики выявления нарушений синергизма** симпатическими и парасимпатическими отделами вегетативной нервной системы (кожно-

гальваническая реакция, вызванные вегетативные потенциалы; электрическая активность мышц; изменения ЧСС, артериального давления, параметров дыхания и их взаимной согласованности; вариационная пульсометрия и спектральный анализ ритма сердца);

Наиболее часто для оценки состояния вегетативной нервной системы используют определение *вегетативного индекса Кердо*, который вычисляется по формуле:

$$\text{ВИК} = \left(1 - \frac{\text{АДД}}{\text{ЧСС}}\right) \times 100 ,$$

где ВИК — вегетативный индекс Кердо; АДД — артериальное диастолическое давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Состояние стресса, как правило, приводит к увеличению ВИК. При этом следует отметить, что существуют различные количественные показатели «нормы» по этому показателю для лиц женского и мужского пола. Усредненный показатель ВИК в норме у мужчин располагается в области отрицательных величин и составляет  $-2,3 \pm 1,8$  балла, а у женщин  $+7,5 \pm 1,3$  балла. В условиях эмоционального стресса у мужчин этот показатель в среднем составляет 10,0 баллов, а у женщин 21,4 баллов.

В последнее время особый интерес исследователей вызывает метод изучения вариабельности сердечного ритма как инструмент исследования механизмов и путей реализации эмоционального стресса. Привлекательность данного метода обусловлена доступностью его применения и его большой информационностью, позволяющей регистрировать не только показатели работы сердца как отдельного органа, но и состояние систем регуляции вегетативного гомеостаза в целом.

Оценка состояния симпатической системы во время эмоционального стресса может проводиться на основе показателей *амплитуды моды кардиоинтервалов* (AMo) и *индекса напряжения* регуляторных систем (ИН). Индекс напряжения вычисляется по формуле:

$$\text{ИН} = \frac{\text{AMo}}{2 \times \text{Mo} \times \text{MxDMn}} ,$$

где AMo — амплитуда моды кардиоинтервалов; Mo — мода значений кардиоинтервалов; MxDMn — вариационный размах.

Так как числитель этой формулы отражает активность симпатического отдела, а знаменатель — парасимпатического отдела ВНС, то ито-

говая величина индекса напряжения отражает общую активацию организма и степень сдвига вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела над парасимпатическим. Этот показатель хорошо зарекомендовал себя на практике как чувствительный индикатор активации симпатической системы при стрессе, при котором величина индекса напряжения возрастает с 72,6 до 161,6 усл. ед., а у отдельных людей — до 500 ед. и более.

### **Блок третий**

**Психофизиологические параметры** (частота тремора, реакция на движущийся объект, ускорение субъективного восприятия временных интервалов, время удержания статического равновесия в усложненной позе Ромберга (с запрокинутой головой и высунутым кончиком языка)).

### **Блок четвертый**

**Внешние проявления стресса** (мышечная скованность, нетипичность позы, мимика; некоординированность, избыточность или содружественность движений; симптомы орального автоматизма, такие как выпячивание или закусывание нижней губы, хоботковый рефлекс, ладонно-подбородочный рефлекс при удержании предметов в руке (теннисная ракетка) или сжатии ладони в кулак; увеличение числа ошибочных действий) [93, 165, 110].

В целом ряде случаев отмечалось резкое понижение спортивных результатов на психогенной основе у квалифицированных гандболистов, боксеров, легкоатлетов, но при этом физиологических реакций как косвенных показателей стресса выявить не удавалось.

## **Ультразвук и ультразвуковая вокализация (УЗВ)**

Ультразвуковые диагностические исследования широко применяются в спортивной медицине. Реже они используются для направленной доставки лекарств в органы и ткани, т.е. для ультрафонографии [6]. И совсем недавно нами [88, 202] установлено, что ультразвук может служить надежным инструментом для оценки коммуникативных и информативных параметров состояния человека и животных.

Акустическая коммуникация по своим возможностям занимает промежуточное место между оптической и химической, но, в отличие от

них, она может действовать на большом расстоянии или в полной темноте, когда отсутствуют зрительные, тактильные и обонятельные контакты. Дальность передачи УЗ-сигналов определяется следующими факторами: интенсивностью и частотой сигнала, акустическими свойствами среды и порогами слуха животного или человека, принимающего этот сигнал.

Волны с частотой до 20 Гц ощущаются человеком как вибрации, но не воспринимаются как звуки. УЗ-сигналы с частотой выше 20 кГц недоступны уху человека, но воспринимается разными животными. Имеются данные, что человек все же способен воспринимать звуки и более 20 кГц [88, 201, 202], а, например, собаки прекрасно различают звук до 90 кГц. Другие авторы указывают, что собаки улавливают звуковые колебания лишь до 44 кГц, крысы – до 72 кГц, летучие мыши – до 115 кГц, слоны – до 12 кГц [88]. Акустическая коммуникация широко используется самыми разными животными, включая субприматов и приматов. Часто они используют характерный шумовой ритуал: барабанят руками по сухим веткам, торчащим корням деревьев, сопровождая эти действия криками, визгом и воем. Известно, что у дельфинов аппарат УЗВ имеет специальные воздушные мешки, которые используются ими для осуществления ультразвуковой коммуникации, поскольку у них отсутствуют голосовые связки. Другой механизм, но в своей основе имеющий ту же природу, используется гориллами. Шлепки полусогнутыми ладонями по предварительно наполненной воздухом груди являются возможным механизмом генерации УЗВ.

### **Регистрация и анализ УЗВ человека**

В наших работах [88] подтверждены данные о наличие ультразвуковых сигналов, издаваемых не только мелкими грызунами. Впервые показано, что ультразвуковая вокализация в диапазоне 20-100 кГц свойственна и более высокоорганизованным животным (кролики, мини-свиньи, обезьяны), а также человеку [88]. В публикациях [88, 181] подробно освещены вопросы способности генерации ультразвуковых сигналов, показаны сходства и различия информативных параметров животных и человека, позволяющие использовать их как новый инструмент оценки различных психоэмоциональных состояний, стрессорных воздействий и эффектов лекарственных средств у спортсменов.

Ультразвуковые волны фиксируют с помощью специальных микрофонов системы Sonotrack (MetrisB.V., Нидерланды) в течение 30 минут. Микрофоны устанавливают дистанционно, на расстоянии 20-25 см от

головы животных или человека. Регистрация ультразвука у человека возможна **только при физической нагрузке** (серия приседаний или отжиманий от пола, циклическое поднятие и опускание гантелей на вытянутых руках).

Наиболее адекватными животными, используемыми в качестве биомоделей в экспериментах по оценке функционального состояния методом анализа УЗВ, вероятно, являются хомяки и крысы. Ультразвук мышей характеризуется преобладанием частот в диапазонах 20-30 кГц и 45-60 кГц. Для кроликов, мини-свиней и хомяков характерна ультразвуковая вокализация частотой 20-25 кГц, в меньшей степени – 35 кГц; также хомяки способны излучать ультразвук частотой приблизительно 55 кГц. Основная частотная составляющая ультразвука макак резусов, крыс и морских свинок лежит в диапазоне 30-50 кГц с пиком в области 37-42 кГц.

Нами и другими авторами [88, 277, 352] установлено, что в диапазоне ультразвуковых откликов животные общаются и «сообщают» друг другу о наличии угроз, опасности, дискомфортных состояниях, стресс-воздействиях и т.д. Иными словами в ультразвуковом диапазоне у живых организмов существует механизм передачи и приема жизненно важной информации.

Спектральная плотность мощности ультразвука человека при физической нагрузке содержит пики небольшой амплитуды на частотах, приблизительно равных 20, 45, 55 кГц; также отмечается плато в диапазоне 60-80 кГц. Доминирование УЗВ в диапазоне 20-30 кГц отображает дистрессорное состояние, тогда как 50-55 кГц характеризуют, в зависимости от перераспределения характеристик спектральной плотности мощности, комфортное или дискомфортное состояние. Эти проявления характерны для всех исследованных нами животных и человека. Общая тенденция спектрограммы УЗВ человека (Рис. 13) характеризуется плавным гиперболическим снижением мощности сигнала по мере возрастания частоты.

Для сопоставимости полученных данных результаты были проанализированы и представлены на рисунке (Рис. 13) в графическом виде, отражающем **первый quartиль (25-й процентиль)**, который определяет границу, под которой расположены 25% всех значений в группе данных, а также третий quartиль (**75-й процентиль**), в свою очередь определяющий границу, над которой расположены 25% всех значений в группе данных.

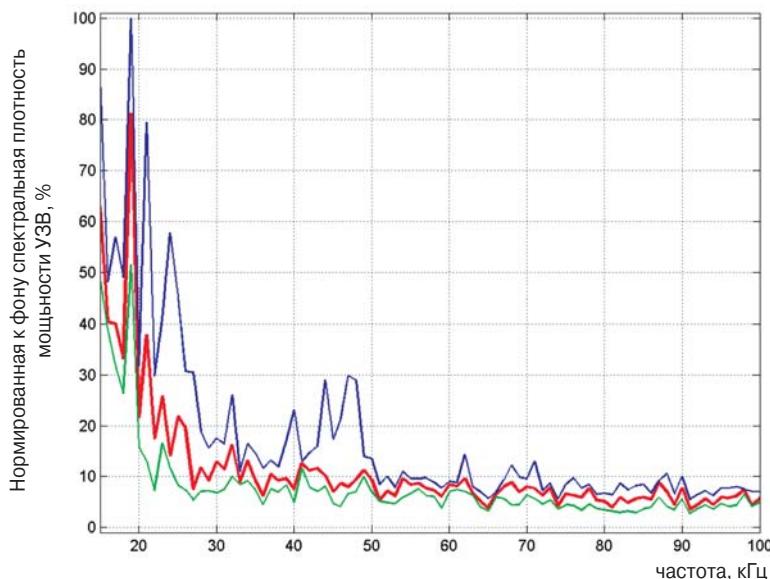


Рис. 13. Диапазоны ультразвуковой вокализации человека (по [5]). По оси абсцисс – частота в кГц. Красная линия – медиана по выборке (2-й квартиль). Зеленая линия – 1-й квартиль, 25-й процентиль, синяя линия – 3-й квартиль, 75-й процентиль. По оси ординат – нормированное на фон окружающей среды изменение спектральной плотности мощности ультразвука, выраженное в процентах от максимального изменения.

Спектральная плотность мощности (СПМ) УЗВ человека при максимальной физической нагрузке характеризуется постепенным снижением этого показателя с нарастанием частоты (Рис. 13), однако отмечаются пики небольшой амплитуды на частотах в области 22, 45, 57 кГц, а также повышение мощности и возникновение плато в диапазоне 60-80 кГц. Максимум значений СПМ зафиксирован на частоте 20 кГц.

Способность человека и животных генерировать ультразвуковые колебания в сопоставимых диапазонах частот позволяет использовать информативные параметры УЗВ для экстраполяции результатов исследований на лабораторных животных в отношении человека.

УЗВ является удобным инструментом психофизиологических и фармакологических исследований у спортсменов, поскольку наиболее яркая картина ультразвукового пейзажа наблюдается при максимальных физических и психоэмоциональных нагрузках, так и для экстраполяций фармакологических проявлений у животных и человека.

# Выбор биомоделей и планирование экспериментов в спортивной фармакологии

---

Поиск средств фармакологической коррекции в спорте высших достижений исключительно сложен. Тому есть несколько причин. *Во-первых*, мы ищем средства не для больных пациентов, этиологию, патогенез или, наконец, симптоматологию у которых мы представляем. *Во-вторых*, это теоретически вполне здоровые люди. *В-третьих*, ввиду запредельных физических и психо-физиологических перегрузок спортсменов высшей квалификации они находятся в зонах риска и срыва адаптационных возможностей. *В-четвертых*, мы не имеем права использовать допинговые, истощающие энергетические возможности организма средства. *В-пятых*, на сегодняшний день не существует единого систематизированного подхода ни к «фармакологии здорового человека», о чём, кстати, некоторые теоретики спортивной медицины охотно рассуждают, ни к совершенно векторной спортивной фармакологии. И, *в-шестых*, не для всех видов спорта к настоящему времени разработаны адекватные модели на лабораторных животных (например, спортивная и художественная гимнастика, волейбол, хоккей, фехтование и др.).

Исследователь в области спортивной фармакологии должен четко сформулировать вопросы, на которые он надеется ответить в ходе эксперимента. Если для эксперимента используются животные, важно, чтобы поставленные вопросы имели значимость, новизну и прикладное значение. Недобросовестное планирование эксперимента негуманно и может привести к расточительному использованию жизней животных, что является недопустимым [75].

**NB!** При планировании экспериментов с участием животных протокол должен составляться в письменной форме и содержать информацию о цели исследования, поставленных вопросах, проверяемых гипотезах и о предполагаемом практическом и научном значении результатов для прототипа модели, в нашем случае спортсмена [75].

Важно также обеспечить использование возможно лучших методик и технологий, а также адекватных биомоделей и стандартные операционные процедуры. Если сформулированы цели, определены методы

исследования и оптимизированы животные или иные биомодели, то естественным продолжением этого процесса является, конечно же, *планирование экспериментов и оценка их результатов*.

## Стандартные операционные процедуры

Стандартная операционная процедура (СОП) – это документ, детально описывающий процедуры манипуляций, которые, как правило, подробно не описываются в протоколах конкретных исследований. Написание СОП осуществляется квалифицированными в данной области специалистами. СОП утверждается руководством исследовательской организации и подлежит строгому исполнению, так как формирует правильное и пошаговое представление о процедуре или манипуляции, что уменьшает вероятность допущения ошибок, тем самым, гарантируя высокое качество работы. Все отклонения от СОП документируются как первичные данные, они подписываются руководителем исследования или ответственным исполнителем. Кроме этого рассматривается вопрос о влиянии данного отклонения от СОП на качество получаемых данных.

При написании СОП на первой странице обычно указывается следующая служебная информация.

- Название исследовательской организации.
- Название СОП.
- Порядковый номер СОП.
- Номер версии СОП.
- Номер страницы из общего количества страниц.
- Дата введения СОП.
- Ф.И.О. и должность автора СОП.
- Ф.И.О. и должность руководителя, утвердившего СОП.
- Форма обучения СОП (чтение или практическое занятие).

На каждой последующей странице в верхнем колонтитуле указывается номер СОП, номер версии, дата введения СОП в действие и номер страницы. В содержательной части СОП приводится цель данного документа, а также персонал, которому он предназначен. Описание процедуры должно быть достаточно полно, но в то же время кратко, не перегружая документ излишней информацией. При необходимости СОП может содержать данные о правилах техники безопасности при выполнении описанной процедуры, а также может включать в себя ссылки на другие СОП, книги, статьи, руководства и прочие источники.

В качестве приложений к СОП могут выступать различные бланки, которые будут использоваться для регистрации данных, полученных при выполнении процедуры. Бланк должен содержать (в виде колонтитула) следующую информацию: номер приложения, номер СОП, номер версии, дата введения СОП в действие.

СОП подлежит своевременному пересмотру. Очередной пересмотр обычно проводят один раз в 2 года. Если СОП утрачивает актуальность в связи с изменением методики или заменой оборудования, все копии документа изымаются из обращения, и оригинал передается в архив. Содержание СОП может быть изменено, дополнено или сокращено до наступления периода пересмотра, если это необходимо для работы. В этом случае оформляется поправка к СОП. При пересмотре учитываются все имеющиеся поправки. После пересмотра СОП также утверждается руководством исследовательской организации. Оригиналы устаревших версий СОП сохраняются в архиве.

Согласно международным принципам надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practices – GLP), разработанным организацией экономического сотрудничества и развития (Organization for Economic Cooperation and Development – OECD) исследовательская организация должна иметь Программу СОП, отражающую весь спектр проводимых работ. Программа СОП должна включать в себя, но не ограничиваться, описание следующих видов деятельности.

*1. Тестируемые и стандартные объекты исследования.*

Поступление, идентификация, маркировка, манипуляции при работе, отбор проб, хранение.

*2. Приборы, материалы и реактивы.*

а) Приборы.

Использование, обслуживание, уход, калибровка.

б) Компьютерные системы.

Валидация, порядок работы и обслуживания, порядок доступа к информации, контроль над внесением изменений, создание резервных копий.

в) Вещества, реактивы и растворы.

Приготовление и маркировка.

*3. Текущие записи, отчетность, хранение и извлечение информации.*

Система обозначений, сбор данных, подготовка докладных (актов, донесений, служебных записок), методы индексации, обработка информации (в том числе компьютеризированная).

*4. Тест-системы.*

- а) подготовка помещений и создание условий для размещения тест-систем;
- б) получение, транспортировка, размещение, характеристика и идентификация тест-систем, уход за ними;
- в) подготовка тест-систем, наблюдения и осмотры до, во время и после исследования;
- г) обращение с тест-системами, умирающими или умершими во время исследования;
- д) сбор, идентификация и порядок работы с образцами, включая некропсию и патоморфологические исследования;
- е) размещение тест-систем на исследовательских площадках.

*5. Программа обеспечения качества.*

Планирование и составление графика проверок, проведение проверок и отчетность по ним.

В исследовательской организации программа СОП по лабораторным животным может включать в себя несколько разделов. Первый раздел программы, например, может быть посвящен приемке, содержанию, уходу и контролю здоровья животных. Конкретные СОП могут иметь следующие типовые названия.

- Основные принципы работы в комнате содержания животных.
- Рутинные манипуляции по уходу за грызунами.
- Карточки на клетках.
- Умершие животные.
- Ежедневный осмотр состояния животных.
- Доклад об обнаружении отклонений здоровья животных.
- Признаки нарушения здоровья животных.
- Лишение корма.
- Размещение лабораторных животных в клетках.
- Хранение и подготовка подстила.
- Хранение и подготовка корма.
- Прием животных, карантин, адаптация.
- Инвентаризация животных.
- Проход персонала в чистую зону содержания животных.
- Поступление материалов и оборудования в чистую зону.
- Правила содержания грызунов в барьерной зоне.
- Содержание грызунов в конвенциональных комнатах.
- Перемещение и вынос животных.

- Заказ животных.
- Беглые животные.
- Использование резервных животных.
- Санитарная обработка клеток и аксессуаров для содержания животных.
- Программа контроля здоровья животных.
- Санитарная обработка уборочного инвентаря.

В этих СОП содержится информация о том, как осуществляются транспортировка, прием, первоначальная оценка здоровья животных и карантин; как проводят ежедневное наблюдение за животными, ветеринарную медицинскую помощь, лечение и изоляцию больных животных; как выполняют мониторинг состояния здоровья животных, который включает в себя серологические, бактериологические, паразитологические, патоморфологические и другие исследования; какие используются клетки и стеллажи; как контролируются условия окружающей среды в комнатах содержания животных; какие используются корма, подстил и вода; как происходит кормление и поение. Особое внимание уделяется вопросам, которые связаны с описанием работ с животными в выходные и праздничные дни, а также, что делать в случае обнаружения нарушений в здоровье животного или в случае его смерти. Кроме этого, в СОП описывается, как часто моются и подвергаются санитарной обработке клетки, какие дезинфицирующие и очищающие агенты для этого используются, как часто и с использованием каких дезинфектантов выполняется влажная уборка комнат содержания животных, как обрабатывается уборочный инвентарь, где хранятся отходы, и как часто они удаляются из помещений.

### **Реперы экстраполяции: человек-животное**

Скрупулезный подход к планированию важен для любого вида эксперимента на молекулярном, клеточном, тканевом или органном уровне. Но планирование исследований на системном уровне представляет не только немалую трудность, но изначально несет в себе намного более низкую точность и большой разброс данных, чем на вышеуказанных отдельных уровнях. Попытки оптимизации методов исследования системной деятельности предпринимались многократно [80, 282, 338]. В таблице (Таблица 10) даны критериальные оценки и основные методы «содружественной» оценки сложных функций человека и животных [51, 72, 75, 76, 80].

Таблица 10

**Методические подходы к исследованию функций организма человека в экспериментах с моделированием их на лабораторных животных**

| №<br>п/п | Критерии оценки   | Методы исследования   |   |
|----------|---|---|---|
|          |   | Человек   | Животное  |
| 1        | Физиологические реакции                                 | регистрация температуры тела, частоты дыхания, артериального давления, сердечных сокращений, показателей кардиоинтервалометрии, ЭКГ, внешнего дыхания, двигательной активности, теплообмена, потребление $O_2$ , основного обмена, эхографии и др.  |   |
| 2        | Клинико-лабораторные и биохимические показатели         | оценка показателей соматического статуса, крови (СОЭ, кол-во эритроцитов, гемоглобина, форменных элементов белой и красной крови и др.), мочи (удельный вес, суточное кол-во, микроскопия осадка, наличие белка, эритроцитов, лейкоцитов и др.), биохимических показателей крови и сред организма   |   |
| 3        | Высшая нервная деятельность и нейродинамические реакции | <ul style="list-style-type: none"> <li>• показатели выработки классических условных рефлексов (скорость появления, закрепления, время угасания, устойчивость в пробах, время условной и безусловной реакции и др.);</li> <li>• показатели выработки дифференцировочных рефлексов (скорость появления и закрепления, время угасания, устойчивость и др.);</li> <li>• электроэнцефалографические и нейродинамические показатели;</li> </ul> |   |
| 4        | Выполнение целенаправленных действий                    |   |   |
|          | а) физическая выносливость                              | бег на местности, на ленте тредбана, велозергометрия, PWC <sub>170</sub> , плавание, кистевая и становая динамометрия, преодоление полосы препятствий и др.   | бег на ленте тредбана, в триммиле, плавание, скоростное плавание по Kiplinger, измерение силы сгибателей передних конечностей, преодоление барьеров и др. |
|          | б) операторские действия                                | результаты выполнения целенаправленных действий дискретного (действия по сигналам) или интегрального (действия со сложением) характера  | Результаты выполнения навыков с выбором образца, оперантных (инструментальных) навыков в челночной, прыжковой, одно- и двухпедальной камерах и др.        |

| №<br>п/п                   | Критерии оценки                                 | Методы исследования   |   |
|----------------------------|---|---|---|
|                            |   | Человек   | Животное  |
| Психологические проявления |   |   |   |
|                            | а) мыслительные способности                     | методы оценки внимания (корректурная проба, красно-черная таблица и др.), памяти (на образы, на числа, оперативной памяти и др.), логического мышления (закономерности числового ряда, сложные аналогии, компасы, часы и др.)   | результаты выполнения тестов в лабиринтах ( Т-,Y-образном, многоходовом, круговом и т.д.), неподкрепляемые манипулирования с предметами (метод «проблемной клетки») и др.   |
|                            | б) Личностные (характерологические) особенности | <ul style="list-style-type: none"> <li>изучение характеристики и биографии;</li> <li>вопросники темперамента, свойств (акцентуаций) личности (СМИЛ, Айзенка, Кэттела, Леонгарда, Шмишека, личностный дифференциал и др.);</li> <li>проективные тесты Роршаха, ТАТ, ситуаций, Розенцвейга и др.;</li> <li>создание экспериментальных ситуаций</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>этологическое наблюдение и зоопсихологические исследования с изучением структуры поведения животных;</li> <li>показатели поведения в “открытом поле” – для мелких лабораторных животных, спонтанной и вызванной двигательной активности – для крупных лабораторных животных.</li> </ul>  |
| 5                          | в) эмоции                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>шкалы самооценки;</li> <li>личностная и ситуативная тревожность (Спилбергера), соревновательная тревожность;</li> <li>шкалы тревоги (СМИЛ, Гамильтона, Шихана и др.);</li> <li>нервно-психическая устойчивость;</li> <li>опросник значимости эмоций (Б.Додонова);</li> <li>тест состояния агрессии (“Басса-Дарки”);</li> <li>тест агрессивности (Ассингера);</li> <li>опросники депрессии (Гамильтона, Бека, Цунга и др.);</li> <li>показатели цветового теста Люшера</li> </ul> | Показатели поведенческих (эмоциональных) реакций в методиках: <ul style="list-style-type: none"> <li>открытое поле;</li> <li>крестообразный, приподнятый лабиринт;</li> <li>в экспериментальных камерах разной конструкции;</li> <li>в экспериментах с транскраниальным электродразнением центральных структур головного мозга</li> </ul>   |
|                            | г) мотивации                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>оценка мотивационных факторов по Гилфорду, Кеттелю;</li> <li>незаконченные предложения;</li> <li>ценостные ориентации (М. Рокича);</li> <li>направленность личности (ориентационные анкеты)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>в экспериментальных ситуациях с разномодальным подкреплением вырабатываемых навыков;</li> <li>в экспериментах с транскраниальным раздражением разных эмоциогенных структур головного мозга;</li> <li>в экспериментах с косвенной количественной оценкой пищевой, питьевой, половой, родительской, агрессивной и др. видов мотивации</li> </ul> |

| №<br>п/п | Критерии оценки              | Методы исследования  |  |
|----------|------------------------------|--|--|
|          |                              | Человек  | Животное   |
| 6        | Межличностные взаимодействия | <ul style="list-style-type: none"> <li>• межличностные отношения (Т.Лири);</li> <li>• предрасположенность к конфликтному поведению (К.Томаса);</li> <li>• тенденций поведения человека в группе “Q-сортировка”; «репертуарная решетка» Келли;</li> <li>• отношение родителей к семейной жизни и ребенку (RAR);</li> <li>• межличностные взаимоотношения в группе – метод социометрических измерений (матриц);</li> <li>• отношение ребенка к его окружению (Рене Жиля);</li> <li>• коммуникативных умений групповой сплоченности (Сишора);</li> <li>• социально психологического климата в группе (коллективе)</li> <li>• стили спортивной деятельности и др.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• этологические наблюдения и зоопсихологические исследования особенностей коммуникации и ролевых взаимоотношений внутри групп, семейств и сообществ животных;</li> <li>• анализ поведения особей в экспериментальных ситуациях с выработкой навыков путем безусловно-рефлексорного подкрепления другой особи</li> </ul> |

Конечно, в идеальном случае целесообразно проводить исследования на людях и животных в одно время, в идентичных условиях, на одной и той же (или однотипной) аппаратуре, в единой системе координат анализа данных и их интерпретации. Естественно, что эти исследования должны иметь и сравнительные оценки, а значит, выполнены на нескольких видах мелких и крупных животных. Теоретически это идеально, но практически абсолютно нереально ввиду временных, материальных и финансовых ограничений проведения широкомасштабных экспериментов.

Процесс планирования экспериментов может быть различным по объему, поскольку зависит от конечной цели, которую ставит перед собой исследователь. Испытания новых хирургических технологий представляют собой наиболее простую форму экспериментов, так как они могут проводиться с использованием лишь одного животного. Их противоположностью являются многосторонние эксперименты, в ходе которых исследуются сотни животных, получивших составляющие апробируемой субстанции в различных дозах и при разных условиях.

Использование *статистики* в первоначальном процессе планирования всех экспериментов, за исключением простейших, имеет большое значение, так как позволяет не только избежать ненужных ошибок, но и повысить шансы успешного проведения исследования. Ведь в конечном

итоге мы осознанно или нецеленаправленно осуществляем это в целях биомоделирования.

**NB!** Высококачественные животные, хорошее оборудование и тщательный статистический анализ *не смогут исправить упущения*, возникшие в результате плохого планирования.

Необходимо также минимизировать последствия использования участниками любого качественного исследования или проекта различных методик в ходе проведения эксперимента. Все эти факторы должны быть изучены и включены в протокол, а в дальнейшем представлены в виде биологической модели [145]. Другие факторы, такие как вид и категория животных для эксперимента, также должны быть учтены на стадии планирования. Например, в случае, когда, требуется минимизировать различия между животными, в протокол вносится положение об использовании исключительно инбредных линий. Для целей других экспериментов могут наоборот понадобиться гетерогенные животные [145].

Для того чтобы сделать правильный выбор, исследователь должен обладать высоким уровнем знаний о различных факторах, влияющих на эксперимент. Даже вид клеточного оборудования и, такой на первый взгляд незначительный фактор, как его размещение должны учитываться, поскольку может потребоваться его разнообразить. Например, размещение всех клеток с тестируемой группой животных на верхних стеллажах может привести к неожиданным результатам, если степень освещения повлияет на ход эксперимента. Исследования должны планироваться таким образом, чтобы исключить все переменные кроме тех, которые необходимы для эксперимента. Например, количество, качество и разнообразие корма является важной переменной, которую часто недооценивают. Квалифицированный учет всех *необходимых факторов и отбор значимых параметров* составляют основу планирования экспериментов.

### **Комбинаторика в планировании экспериментов**

Область математики, в которой изучаются вопросы о том, сколько различных комбинаций, подчиненных тем или иным условиям, можно составить из заданных объектов, называется *комбинаторикой* [75]. Теоретическое исследование вопросов комбинаторики предприняли в XVII веке французские ученые Паскаль и Ферма. Дальнейшее развитие комбинаторики определило ее место в биомоделировании [26, 310, 368].

Предположим, в каждую серию экспериментов нами взято по 8 животных. Нам необходимо получить независимый, т.е. непристрастный

ответ через каждый час эксперимента, продолжающегося в течение 4 часов, хотя бы от одного животного. Сколькими способами мы можем этого достигнуть?

Расстановки описанного типа называются *k-размещениями с повторениями из элементов n видов*, а число всех таких расстановок обозначают  $\bar{A}_n^k$ .

$$\bar{A}_n^k = n \cdot n^{k-1} = n^k \quad (1)$$

Формула (1) встречается в целом ряде решений биомоделирования. Мы рассмотрим теперь решение поставленной выше задачки. Восемь животных могут распределиться между четырьмя одночасовыми отрезками  $4^8$  способами, из них в  $3^8$  случаях, на любом одночасовом отрезке,  $2^8$  – на двухчасовых отрезках и в 1-м на трехчасовых отрезках не будет участвовать ни одно животное. По принципу включений и исключений получаем ответ =40964 варианта. Иными словами, всего лишь для 8 животных, взятых в эксперимент с четырьмя выборками, мы имеем около 41 тысячи возможных комбинаций. А возможно ли эту задачку упростить?

### Пристрастность отбора

Применение методов математической статистики к обработке фармакологических исследований для спорта основано на глубокой аналогии между производством наблюдений и отбором из некоторой генеральной совокупности. При этом в качестве генеральной совокупности рассматривается чисто гипотетическая совокупность всех возможных результатов наблюдений при данном комплексе условий фармакологического испытания. *Отбор данных* из этой совокупности производится в процессе наблюдений независимо от нашей воли. Благодаря этому основным фактором отбора наблюдений всегда является случайность, что и позволяет применять для обработки наблюдений основные положения теории вероятностей.

**NB!** Отбор данных, происходящий помимо нашей воли, можно назвать *естественным отбором*; именно таким является отбор данных при наблюдениях.

Однако при производстве наблюдений и при дальнейшей их обработке часто возникает необходимость и в других, *искусственных способах отбора*. Например, при анализе субстанций лекарственных средств приходится делать пробы из разных партий, чтобы нейтрализовать возможную неоднородность материала; отбор проб при этом находится целиком в нашем распоряжении. Во время контроля за производством лекарств

приходится выбирать образцы из общей продукции. При различных клиникофармакологических исследованиях также нужен предварительный отбор объектов, например, представителей различных видов спорта, для изучения. Примеры таких случаев, когда исследователь вынужден делать сознательный выбор, можно еще долго продолжать; отметим лишь, что даже заготовленный уже цифровой материал может нуждаться в дополнительном отборе в целях сокращения объема, удаления неподходящих данных, проверки правильности и добросовестности полученных данных и подготовительных расчетов. Подобный отбор также производится исследователем целиком по его воле.

Существует много способов искусственного отбора; выбор того или иного способа зависит от цели отбора, от поставленной задачи. В самом общем плане способы отбора делятся на две группы: *пристрастные* и *репрезентативные* [223, 338, 359, 368].

**NB!** *Пристрастными* называются такие способы отбора, при которых отбираются элементы по какому-либо заранее намеченному признаку; при этом проверке подлежат все элементы совокупности, из которой делается отбор.

Например, из совокупности чисел отбираются *n* самых больших или отбираются все числа, не достигающие нужной величины. Пристрастный отбор применяют и для того, чтобы изъять все наблюдения с нарушенными условиями испытания. Пристрастный отбор является важной стадией эксперимента; его задача при этом состоит обычно в том, чтобы устраниТЬ все заметные нарушения условий испытания. С помощью пристрастного отбора нередко удается ликвидировать те или иные доминирующие (несимметричные) факторы, нарушающие нормальность распределения.

Пристрастный отбор всегда является сознательным, с ясной характеристикой данных, подлежащих отбору, поэтому он редко вызывает затруднения. Сложнее обстоит дело со второй группой случайных способов отбора.

### **Репрезентативность отбора**

Способы отбора называются *репрезентативными*, если отобранный класс элементов достаточно полно характеризует всю совокупность, из которой был сделан отбор. Разумеется, как бы ни был удачен отбор, в суждениях о всей совокупности будет *элемент случайности*. Более того, некоторые особенности всей совокупности вообще не отразятся на ото-

бранной группе элементов, поэтому «репрезентативность» отбора, вообще говоря, является относительной и связана с конкретной числовой характеристикой совокупности, которая изучается с помощью отобранных элементов.

**NB!** Репрезентативный отбор применяется тогда, когда судить о характеристиках совокупности, используя все ее элементы, невозможно либо слишком трудно из-за того, что эта совокупность чересчур велика, а возможно, и не вся доступна анализу.

Если объем  $N$  этой совокупности очень велик, то его практически можно считать бесконечным. В этом случае заданную совокупность можно рассматривать как генеральную, а отобранные элементы как выборку, применяя в дальнейшем все достижения общего выборочного метода. Если же  $N$  не очень велико по сравнению с количеством потобранных элементов (скажем,  $N < 10n$ ), то с числом  $N$  нужно считаться при интерпретации результатов отбора.

Количество отбираемых элементов можно определить, если известна дисперсия  $\sigma^2$  изучаемой характеристики (по каким-либо предыдущим данным). Это количество будет зависеть от той точности, с которой мы хотим получить значение характеристики. Если эта точность задана допустимой дисперсией  $s^2$ , то оно определяется из формулы,

$$S^2 = \frac{\sigma^2}{n} \left( \frac{N-n}{N-1} \right), \quad (2)$$

которая при очень большом  $N$  перейдет в известную нам уже формулу.

$$S^2 = \frac{\sigma^2}{n} \quad (3)$$

Последнюю формулу легко объяснить:  $\sigma^2$  есть как бы генеральная дисперсия, а  $s^2$  есть дисперсия среднего выборки из  $n$  элементов, которая всегда в  $n$  раз меньше «одиночной» дисперсии.

Выбор того или иного способа репрезентативного отбора зависит от степени наших знаний обо всей совокупности. Если, например, нам известно, что элементы в совокупности расположены случайным образом, то можно применять *механический отбор* – отбирать каждый пятый или каждый десятый и т. п. элемент. Если же в последовательности элементов имеется некоторая ритмичность, то нужно применять *аритмический отбор*, например, в первой десятке брать первый элемент, во второй де-

сятке – второй и т. д. Скажем, анализируя раз в день результаты экспериментов, мы не должны брать пробы в одно и то же время дня.

Иногда вся совокупность заведомо разбивается на отдельные части, которые желательно равномерно учесть. В этом случае применяют *типический отбор*, т.е. отдельно отбирают элементы из каждой части и лишь, потом сводят их в общую группу [75, 76, 223, 229, 368].

**NB!** Проверить случайность какой-нибудь последовательности чисел, нетрудно хотя бы методом серий. Но здесь речь идет о том, чтобы создать случайную последовательность, т.е. собственной волей имитировать случай.

Так, анализируя виды или линии животных, мы должны изначально расчленить их на группы, сообразно требованиям, заложенным при формулировании задач и целей эксперимента. При этом оправдана избыточность выборки каждой группы. Затем мы вправе в каждой выборке отобрать для эксперимента нужное число животных. В тех случаях, когда обо всей совокупности ничего не известно, единственной гарантией репрезентативности может служить *случайный отбор*. Для того чтобы отбор был случайным, нужно все элементы совокупности пронумеровать; номера отобранных элементов должны образовывать *случайную последовательность чисел*.

### Имитация случайности

*Имитация случая* является весьма трудной задачей. Как бы мы ни старались, выписывая числа, делать их случайными, в них обязательно проявится (особенно при больших объемах) какой-то бессознательно выбранный план. Почти всегда можно узнать, как получена последовательность, «подделать» случайность трудно. Тем не менее, в очень многих исследованиях случайный отбор или случайное перемешивание или *рандомизация* данных настоятельно необходимы. Как же быть в таких ситуациях? На помощь случаю может прийти сам случай. Например, если нужно 10 мышей для эксперимента, то из клетки, содержащей 50 или 100 животных, можно их отобрать. Случайность вытянутых мышек будет полностью обеспечена. Однако стоит предостеречь экспериментатора: ведь те, которых легче поймать, т.е. менее подвижны, могут быть больны.

Можно воспользоваться и другим способом. Если взять, например, восьмизначные таблицы логарифмов (или синусов, тангенсов и т. п.), то последние три-четыре цифры в табличных числах будут абсолютно случайны-

ми. Возьмем подряд нужное количество двух-, трех- или четырехзначных чисел, составленных из этих последних цифр, и случайность выбора вам вновь будет гарантирована. Для удобства пользования, получаемые, таким образом *случайные числа* выписывают в виде специальных таблиц.

Пользоваться таблицей случайных чисел очень просто. Допустим, нужно отобрать 10 элементов из совокупности, содержащей 100 элементов. Пронумеруем все элементы от 00 до 99. Затем, начиная с любого места таблиц, возьмем две последние цифры десяти идущих подряд чисел. Получившиеся номера и покажут, какие элементы надо отобрать. Так, начиная с первого числа, мы получим номера: 82, 49, 18, 48, 09, 50, 17, 10, 37, 51...повторяющиеся цифры надо опустить.

Выбранную последовательность случайных чисел в дальнейшем нельзя изменять. Нужно помнить: именно случайность служит основой применения методов математической статистики, именно она обеспечивает репрезентативность отбора. Нарушение случайности, как правило, ведет к искажению результатов.

**NB!** Аналогично отбору производится случайное перемешивание элементов. При этом нужно выписывать случайные номера до тех пор, пока они не охватят все заданные элементы. Это и обеспечит *репрезентативность* искомой выборки.

Прежде чем приступить к выбору числа наблюдений или исследований, следует выполнить ряд процессуальных шагов. Законодательства, акты, инструкции или иные документы большинства стран мира предусматривают, что каждое исследование должно проводиться в соответствии с утвержденным письменным протоколом, содержащим цель исследования и все методы его проведения. В протоколе должна быть отражена следующая информация:

- описательный заголовок и цель исследования; название, химическая формула и код тестируемых и контрольных субстанций; наименование заказчика и исполнителя эксперимента; информация о *статистических методах*, которые использованы при планировании эксперимента и использование *рандомизации*.
- способ идентификации тестируемых животных (*пристранный или типический отбор*);
- номер, вес, пол, вид, линия и возраст животного, а также источник его происхождения, (вносятся по необходимости), а также количество животных в эксперименте и принципы их отбора (*комбинаторика, аритмичный, типический или случайный отбор*);

- план проведения эксперимента с указанием *пристрастного отбора* и описанием всех методов исключения оценки хода и результатов с предубеждением (*репрезентативность*);
- состав корма и растворителей, эмульгаторов и других материалов, используемых для получения растворов и суспензий для контроля субстанций. Описание должно содержать сведения о допустимых уровнях загрязнения корма, превышение которых способно повлиять на ход эксперимента и исказить его результаты (*метод исключения, пристрастный отбор*);
- дозировка тестируемой и контрольной субстанции, выраженная в миллиграммах на килограмм веса или иной форме, а также метод, путь и частота введения (*в системе СИ*);
- вид и периодичность анализов, замеров, математического аппарата обработки (*статистические, дифференциальные, ТАР и другие методы*);
- требования к ведению письменного или иного учета и хранения информации;
- дата утверждения протокола заказчиком и дата и подпись руководителя исследований.

Пересмотр протокола и все, вносимые в него изменения, а также причины, послужившие этому, должны быть документально оформлены, датированы, подписаны руководителем исследования и приложены к протоколу. Количество животных, необходимых для эксперимента, зависит от целого ряда факторов: целей эксперимента, степени требуемой точности, ожидаемых различий последствий введения тестируемой субстанции, структуры и методов анализа результатов. Эти факторы также должны быть учтены в процессе планирования эксперимента, что требует участия в планировании специалиста в области статистики.

### **Проверка правильных и неправильных гипотез**

Если для выявления результатов необходимо сравнить 2 группы животных: подвергшихся воздействию и контрольных, количество животных, необходимых для демонстрации действительных отличий, будет зависеть от предполагаемой степени этих отличий. *Степень отличий* иногда можно предположить исходя из результатов предыдущих экспериментов и, соответственно, определить необходимое количество животных. В случае если требуется большая точность, количество живот-

ных можно увеличить. Увеличение их количества целесообразно лишь до определенного уровня. Излишне большая выборка влечет за собой статистическую зависимость и искажение результатов.

**NB!** Увеличение числа параллельных наблюдений  $n$  является основным способом повышения точности статистического анализа, поскольку, среднее выборки объема  $n$  имеет дисперсию в  $n$  раз меньше, чем одиночные наблюдения.

Поэтому для определения необходимого числа наблюдений достаточно знать генеральную дисперсию наблюдений  $\sigma^2$  и допустимую дисперсию результата  $s^2$ ; при этом

$$n = \frac{\sigma^2}{s^2} \quad (4)$$

Увеличивая число параллельных наблюдений, можно неограниченно повышать точность найденного результата, лишь бы только в процессе наблюдений *не менялись условия испытания*. Именно этим приемом пользуются, чтобы уменьшить доверительный интервал при неизменной доверительной вероятности.

Сложнее обстоит дело с выбором числа наблюдений при проверке гипотез. Это число должно одновременно служить двум целям: уменьшать вероятность  $\alpha$  ошибки первого рода (*отклонение правильной гипотезы*) и вероятность  $\beta$  ошибки второго рода (*принятие неверной гипотезы*). Первая вероятность совпадает с принятым уровнем значимости  $p$ . Вторая вероятность зависит от многих факторов и в первую очередь от того, насколько неверна принимаемая гипотеза. Поэтому под  $\beta$  понимают обычно наибольшую возможную вероятность ошибки второго рода при любых отклонениях от правильной гипотезы. Контроль над ошибками второго рода является трудной задачей, требуя специальных методов проверки гипотезы. Максимальная вероятность ошибки второго рода равна

$$\beta = 1 - \alpha \quad (5)$$

Например, при обычном уровне значимости  $\alpha=0,05$   $\beta$  будет = 0,95, т.е. мы почти всегда ошибемся и примем *неверную гипотезу*.

Желая застраховать себя от несправедливого отклонения верной гипотезы, можно впасть в другую крайность, объявляя *правильными* почти сплошь *неверные гипотезы*. Точно такая же картина возникнет, если, в качестве отправной точки, взять фиксированную малую вероятность  $\beta$ . А это значит, что большой станет вероятность  $\alpha$ , по-прежнему равная  $1-\beta$ .

Соотношение вероятностей  $\alpha$  и  $\beta$  наглядно представлено на рис. 14, где эти вероятности выражаются площадями участков под нормальной кривой.

Площадь, расположенная вправо от критического значения равна  $\alpha$ , расположенная влево равна  $\beta$ . Ставяясь уменьшить  $\alpha$ , мы, сдвигая это критическое значение вправо, ставяясь уменьшить  $\beta$  – влево. Ясно, что с помощью единого критического значения невозможно даже сделать, чтобы обе эти вероятности были меньше  $1/2$ . На практике обычно вероятности ошибок обоих родов задаются заранее и являются малыми числами (не больше 0,1). В этом случае при проверке гипотезы приходится пользоваться одновременно двумя критическими значениями: считать гипотезу верной, если  $x < -u_{1-\beta}\sigma$ , и неверной, если  $x > u_{1-\alpha}\sigma$ . Такой подход обеспечивает заданный уровень вероятностей ошибок первого и второго рода, однако при этом появляется участок неопределенности  $[-u_{1-\beta}\sigma, u_{1-\alpha}\sigma]$ , называемый *неопределенностью критерия*. Вопрос о том, какой вывод делать в случае, если  $x$  попадет на участок неопределенности, решается применительно к условиям задачи; чаще всего в этом случае гипотеза объявляется сомнительной и подвергается повторному анализу.

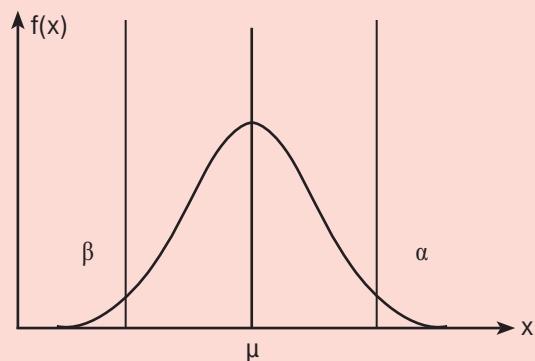


Рис. 14. Кривая нормального распределения. Границные диапазоны  $\alpha$  и  $\beta$ .

## Параллельные наблюдения

При проверке гипотез неопределенность критерия сильно ухудшает эффект статистического анализа. Поэтому ее всячески пытаются, если не устраниТЬ вообще (мы уже видели, что это невозможно), то, по крайней мере, сделать как можно меньше. Это можно сделать и при неизмененных заданных  $\alpha$  и  $\beta$ , если уменьшать дисперсию  $\sigma^2$ . Уменьшать дисперсию можно, а) повышая точность методики и б) увеличивая число параллельных наблюдений.

Действительно, если вместо одиночного провести  $n$  параллельных наблюдений, то неопределенность станет теперь равной

$$\delta = (u_{1-\beta} + u_{1-\alpha}) \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (5)$$

т. е. уменьшится в  $\sqrt{n}$  раз.

**NB!** Как бы тщательно мы бы не изучали и использовали математические и, в частности, статистические методы, мы не должны упускать конечную цель – биологическое моделирование процесса, функции, эффекта лекарств или фармнутриентов в плане строгого переноса вновь полученных данных на прототип, т.е. на человека, в данном случае – спортсмена.

Обратимся в этом ключе к случаям планирования фармако-токсикологических исследований средств для спортивной фармакологии. Прежде чем осуществить конкретные исследования, необходимо осуществить доэкспериментальные мероприятия. От этого зависит корректность полученных результатов. Необходимо *весьма строго* подойти к выбору конкретных биологических моделей, их соответствуию для исследования совершенно определенных субстанций, веществ или препаратов. Без такого подхода, выбранная биомодель может не только *не соответствовать прототипу*, но и заведомо извращать результаты экстраполяции.

Это особенно важно в случае использования биомоделей второго порядка, т.е. при альтернативном моделировании. Во избежание ошибок при оценке генотоксичности и канцерогенности фармсредств, последствия которых для человека становятся негативными, должны быть представлены данные с показателями суммарной мутагенной активности. Следует учитывать, что существенный вклад в токсичность исследуемых субстанций могут вносить не сами исследуемые вещества, а содержащиеся в них примеси [80].

**NB!** Очевидно, что в таких случаях прямая экстраполяция данных с биотестов на человека некорректна.

Использование альтернативных моделей в токсикологических оценках должно основываться на параметрах стандартных уровней реагирования модельных объектов на индивидуальные вещества и содержащиеся в них примеси. Только в этом случае можно говорить о *допустимости прямой экстраполяции* полученных при биотестировании результатов на прототип.

Излишних наблюдений можно избежать, поступая, например, следующим образом. Вначале делают одно наблюдение  $x_1$  и сравнивают его с пределами  $[u_{1-\beta} \sigma \text{ и } u_{1-\alpha} \sigma]$ . Может быть, это наблюдение будет меньше  $[u_{1-\beta} \sigma]$ , тогда гипотезу  $\alpha \leq 0$  можно сразу же принимать. Если  $x_1 > u_{1-\alpha} \sigma$ , то гипотезу можно сразу отвергнуть. И только если  $x_1$  попадает на участок неопределенности  $[u_{1-\beta} \sigma, u_{1-\alpha} \sigma]$ , нужно проводить второе наблюдение.

Сделав второе наблюдение  $x_2$ , находим среднее:

$$x_2 = \frac{x_1 + x_2}{2}. \quad (6)$$

Это среднее сравниваем теперь с пределами  $-u_{1-\beta} \frac{\sigma}{\sqrt{2}}$  и  $u_{1-\alpha} \frac{\sigma}{\sqrt{2}}$ .

Гипотеза может быть снова отвергнута или принята, и тогда наблюдения кончаются. Если же  $x_2$  попадает на новый участок неопределенности

$$\left[ -u_{1-\beta} \frac{\sigma}{\sqrt{2}}, u_{1-\alpha} \frac{\sigma}{\sqrt{2}} \right],$$

то делают третье наблюдение  $x_3$ , находят среднее

$$x_3 = \frac{x_1 + x_2 + x_3}{3} \quad (7)$$

и начинают новую проверку по пределам

$$u_{1-\beta} \frac{\sigma}{\sqrt{3}} \text{ и } u_{1-\alpha} \frac{\sigma}{\sqrt{3}}.$$

Процесс продолжается до тех пор, пока количество наблюдений не достигнет выбранного заранее числа  $n$ .

**NB!** Последовательное увеличение числа наблюдений неприемлемо там, где наблюдения проводятся заранее намеченными сериями и добавление новых наблюдений сопряжено с большими трудностями

Например, при исследовании в гистохимии или электронной микроскопии, необходимое число снимков нужно определять заранее. В противном случае для каждого нового снимка или соседнего участка придется повторять весь процесс.

Мы рассмотрели вопрос о выборе числа параллельных наблюдений, когда дисперсия наблюдений  $\sigma^2$  известна заранее. Если же  $\sigma^2$  заранее неизвестна, то для оценок нужно применять критерий Стьюдента. Выбор

числа наблюдений  $n$  при этом более сложен и изложен в специальной литературе по математической статистике [75, 76, 80, 223, 282, 310, 368].

**NB!** Корректное использование статистических приемов и математических методов в планировании эксперимента, анализе результатов и формулировании результатов научных исследований имеет наиважнейшее значение.

Статистика является базовым приемом для определения соотношения единичного экспериментального образца и определенной популяции. Она является инструментом, позволяющим исследователю определить, какое количество изменений следует отнести на долю случая, а какое вызвано определенным воздействием в целях эксперимента. Надлежащее использование статистических методов позволяет определить количество необходимых животных для эксперимента, способствуя, таким образом, экономии животных. В нашем случае статистические приемы позволяют спланировать, выполнить исследования, построить модель и осуществить корректный экстраполяционный перенос новых данных на прототип, т.е. на человека.

# Оценка физической работоспособности животных и ее экстраполяция

---

**NB!** Работоспособность – это свойство организма в течение заданного времени и с определенной эффективностью выполнять максимально возможный объем работы.

Выносливость – способность организма к продолжительному выполнению какой-либо работы без заметного снижения работоспособности. Уровень выносливости определяется временем, в течение которого на пределе возможностей выполняется заданное упражнение (или суммарным объемом выполненной работы). Выносливость подразделяется на общую и специальную.

**NB!** Выносливость – способность противостоять утомлению. Определяется по скорости снижения работоспособности при развитии утомления.

## Оценка работоспособности по показателям вынужденного бега и плавания

Для оценки физической работоспособности мелких лабораторных животных (мыши) обычно используются стандартные для фармакологических исследований методы **вынужденного бега** животных на тредбэне (тредмиле) и вынужденного (пределного) плавания с нагрузкой [72, 146, 145, 147].

Для оценки выносливости и работоспособности животных в доклинических исследованиях обычно используют беговую дорожку (тредбэн). Для изучения выносливости и работоспособности в условиях повышенного уровня стресса используется вынужденное плавание с грузом.

Необходимо также контролировать параметры дыхания и сердцебиения животных. Для мелких лабораторных животных (крысы, мыши) рекомендуется использовать системы дистанционного учета физиологических параметров. Для крупных лабораторных животных, при условии приучения к оборудованию, можно использовать проводные системы контроля.

### ***Беговая дорожка (тредбан)***

Устройство представляет собой движущуюся ленту, оборудованную электродами, которые являются отрицательным подкреплением и стимулируют животное двигаться по ленте. На современных тредбэнах возможны регулировка угла наклона дорожки, скорости движения ленты, силы тока, подаваемого на электроды, времени бега.

Типичная беговая дорожка представляет собой ленту, движущуюся с задаваемой скоростью и наклоном. Максимальная скорость для работы с животными – 150 см/с. Животные принуждаются к бегу с помощью электрического тока через электрод, размещенный в нижнем заднем конце дорожки. Стандартный лабораторный тредмил позволяет оценить время бега, общее расстояние пробега, число полученных животным электрических ударов. Максимальные скорости потребления кислорода у крыс достигаются при скорости бега 43 – 53 м/мин.

Принято [23], что оптимальным для работы является режим тестирования при угле наклона 10° и скорости движения ленты 41 – 45 м/мин, при этом максимальная длительность бега крыс не превышает 30 минут. Важным условием стандартизации исследования является предварительный отбор животных по массе тела ( $200 \pm 20$  г) с исключением из исследования избыточно агрессивных животных, а также предварительная тренировка животных по 5-10 минут на небольшой скорости на протяжении 2-3 дней.

Интересные результаты были получены в ходе экспериментального исследования [23], на модели оценки полноты восстановления работоспособности после истощающей нагрузки (бег на тредбане до отказа). Исследуемые препараты вводились лабораторным животным сразу после завершения истощающей нагрузки. Повторное тестирование работоспособности проводилось на отдельных группах животных через 0,5 часа, 1, 2, 4, 8, 24 и 48 часов. Результаты исследования отражены в таблице (Таблица 11).

Таблица 11  
**Динамика восстановления работоспособности (% от исходного)  
 после истощающих нагрузок  
 (по данным [23])**

| Препарат          | Доза<br>(мг/кг) | Работоспособность (% от исходного) в зависимости от<br>длительности периода восстановления (ч) |    |    |    |    |     |     |
|-------------------|-----------------|--|----|----|----|----|-----|-----|
|                   |                 | 0,5  | 1  | 2  | 4  | 8  | 24  | 48  |
| Контроль          |                 | 35   | 41 | 53 | 51 | 53 | 83  | 97  |
| Фенамин           | 6               | 28   | 37 | 30 | 28 | 35 | 158 | 95  |
| Ацефен            | 25              | 43   | 60 | 54 | 50 | 53 | 155 | 95  |
| Мефексамид        | 25              | 41   | 58 | 70 | 78 | 55 | 154 | 97  |
| Гутимина сукцинат | 40              | 48   | 65 | 62 | 58 | 53 | 85  | 160 |
| Бемитил           | 20              | 72   | 77 | 71 | 58 | 53 | 178 | 205 |

Полученные результаты показывают, что процесс восстановления физической работоспособности после истощающих нагрузок носит фазный характер. При этом можно выделить как минимум 3 фазы этого процесса. Ранняя фаза – фаза быстрого восстановления работоспособности – включает первые 2 часа восстановительного периода. При этом работоспособность восстанавливается от 0 до 50% от исходного уровня. Затем следует промежуточная фаза – стабилизация работоспособности на уровне 53 – 57% от исходного уровня, которая захватывает интервал от 2 до 8 (а возможно – более) часов. Она переходит в позднюю фазу восстановления работоспособности (1 – 2 суток), когда работоспособность лабораторных животных после истощающих нагрузок восстанавливается практически до исходного уровня.

Препараты, исследуемые авторами работы, оказывали свое восстанавливающее действие в первой и третьей фазах восстановления работоспособности, причем в поздней фазе восстановления под влиянием многих препаратов отмечается фаза суперкомпенсации. Ранний этап восстановления работоспособности может быть соотнесен с процессами утилизации лактата и восстановления углеводного пула в реакциях глюконеогенеза, а поздний – с активными протеинсигнитетическими процессами, так как введение глюкокортикоида гидрокортизона ускоряло реакции восстановления, а селективного ингибитора глюконеогенеза – триптофана, а также ингибитора транскрипции актиномицина D, блокировало восстановление работоспособности животных в эти сроки (Таблица 12, Таблица 13).

Таблица 12

**Влияние триптофана на показатели работоспособности и углеводного обмена через 1 час после истощающей нагрузки (по результатам обработки материалов, представленных в [23])**

| Группа                                | Время предельного бега, мин | Лактат крови, ммоль/л | Глюкоза крови, ммоль/л | Гликоген печени, мг/г | Гликоген мышц, мг/г |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|
| Интактные                             | 29 (100%)                   | 1,8 (100%)            | 5,4 (100%)             | 32,2 (100%)           | 5,1 (100%)          |
| Контроль (через 1 час после нагрузки) | 12 (41%)                    | 4,4 (244%)            | 5,0 (93%)              | 3,3 (10%)             | 1,8 (35%)           |
| Триптофан 125 мг/кг                   | 4 (14%)                     | 6,0 (333%)            | 4,0 (74%)              | 0 (0%)                | 1,1 (21%)           |

Гидрокортизон, который является одним из эталонных регуляторов глюконеогенеза, при введении через сутки после истощающих нагрузок за час до повторного тестирования, вызывает отчетливую суперкомпенсацию процессов восстановления физической работоспособности. Однако этот эффект полностью снимается ингибитором транскрипции актиномицином D, следовательно, как восстановление физической работоспособности, так и активация глюконеогенеза гидрокортизоном также реализуется на уровне транскрипции. При этом в исследуемой дозе сам по себе актиномицин D не оказывал неблагоприятного (общетоксического) действия, так как при его применении исследуемые показатели не отличались от уровня контрольных животных.

Таблица 13

**Влияние гидрокортизона и актиномицина D на показатели работоспособности и глюконеогенеза через 24 час после истощающей нагрузки (по результатам обработки материалов, представленных в [23])**

| Группа                        | Восстановление работоспособности (% от уровня интактных животных) | Активность глюконеогенеза из лактата (% от уровня интактных животных) |
|-------------------------------|---|---|
| Интактные                     | 100   | 100   |
| Контроль (через 24 часа)      | 83  | 85  |
| Гидрокортизон 50 мг/кг        | 178   | 142   |
| Актиномицин D 250 мкг/кг      | 82  | 84  |
| Гидрокортизон + актиномицин D | 79  | 80  |

## **Исследования на крупных животных**

Тредбан дает возможность оценить не только физическую работоспособность, но и ее восстановление после истощающей нагрузки. Важным критерием является испытание действия фармакологических средств на крупных лабораторных животных. В НЦБМТ разработан и широко применяется специальный тредбан для мини-свиней (Рис.11). Этот тест максимально приближен к аналогичным исследованиям у человека, что позволяет с большой долей вероятности экстраполировать результаты фармакологических экспериментов в отношении спортсменов.

### **Тест принудительного бега мини-свиней по тредбану**

Данный тест относится к жестким видам теста и служит для оценки выносливости и работоспособности животных в экстремальных ситуациях на фоне приема различных препаратов и веществ. Данные, полученные после проведения теста можно экстраполировать в дальнейшем на человека.

Для проведения теста необходим тщательный отбор животных для формирования контрольных и опытных групп. Как правило, для экспериментальной работы пригодны 30-50% животных из общего поголовья стада. Животные в каждой группе должны быть одного пола и возраста. Допускается варьирование массы тела мини-свиней в пределах 10% от средней. На подготовительном этапе и во время эксперимента предпочтительно индивидуальное содержание животных в клетках. В крайнем случае, допускается содержание животных не более 3-х голов в станке во избежание выяснения ими иерархического положения, что часто приводит к различным травмам. Содержание, кормление и уход за животными в контрольных и опытных группах должно быть одинаковой.



Рис.11. Изучение работоспособности и выносливости мини-свиней с использованием тредбана.

Критерием для отбора животных помимо вышеперечисленных признаков служит их обучаемость к бегу на движущейся ленте тредбана. Заведомо отбраковываются мини-свиньи с агрессивным поведением.

После предварительного отбора животных, начинают выявлять особей, которые не отличаются по продолжительности бега на тредбане более, чем на 20%. На начальном этапе ограничиваются скоростью движения ленты 3 км/ч, продолжительность бега мини-свиней – 5 мин.

Отобранных таким образом животных в течение 15 дней до начала эксперимента обучают бегу на беговой дорожке. Скорость движения беговой дорожки во время эксперимента – 6 км/час. Длительность обучения – 30 минут ежедневно, с перерывом 3 минуты через каждые 10-15 минут бега.

Уже отобранным животным опытной группы вводят препараты и испытуемые вещества согласно утвержденному протоколу. Животным контрольной группы вводят плацебо тем же путем, в тех же объемах и той же консистенции, что и исследуемый препарат или вещество. Ввод препаратов и веществ необходимо осуществить в одно и то же время на протяжении всего эксперимента, в утренние часы.

Необходимые для характеристики нагрузок показатели животных фиксируют по утвержденному протоколу. Для наглядности ниже приведены данные по исследованию активности некоторых пептидов.

До начала ввода препаратов, а далее на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й день измеряли показатели артериального давления, содержания кислорода в крови, температуру тела ректально. Далее животных принудительно заставляли бегать по беговой дорожке (Торнео T-203). Измеряли время бега, дистанцию. После остановки беговой дорожки опять измеряли показатели артериального давления, ЭКГ, содержания кислорода в крови, температуру тела ректально, количество дыхательных движений в 1 минуту, брали пробу крови для биохимического и гематологического анализа. На 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни эксперимента у животных забирали кровь в обработанные ЭДТА капилляры объемом 20 мкл. Для определения биохимических показателей кровь собирали в пробирки с активатором свертывания, центрифугировали 6 мин при 4000 об. и температуре 8° С. Исследование проводилось с использованием автоматического биохимического анализатора ChemWell+ и автоматического гематологического анализатора MINDRAY BC-3200.

Результаты длительности принудительного бега мини-свиней на фоне ректального введения Пепт-1 представлены ниже (Таблица 14).

Таблица 14

**Сравнительные показатели в тесте принудительного бега мини-свиней на фоне приема Пепт-1**

| Показатель \ Препарат                        | Контроль | Пепт-1   |
|--|----------|----------|
| Время бега, мин                              |          |          |
| фон  | 24,8±5,7 | 23,3±2,1 |
| 7 день                                       | 24,4±4,5 | 27,3±1,9 |
| 14 день                                      | 25,0±6,1 | 32,7±3,1 |
| 21 день                                      | 25,4±4,2 | 38,3±3,0 |
| 28 день                                      | 25,9±3,6 | 40,7±2,5 |
| Отношение времени бега в эксперименте к фону |          |          |
| 7 день/фон                                   | 1,0      | 1,26     |
| 14 день/фон                                  | 1,0      | 1,50     |
| 21 день/фон                                  | 1,02     | 1,76     |
| 28 день/фон                                  | 1,04     | 1,90     |
| 14 день/7 день                               | 1,02     | 1,20     |
| 21 день/7 день                               | 1,04     | 1,40     |
| 21 день/14 день                              | 1,0      | 1,17     |
| 28 день/7 день                               | 1,06     | 1,50     |
| 28 день/14 день                              | 1,04     | 1,24     |
| 28 день/21 день                              | 1,02     | 1,09     |

На фоне приема Пепт-1 на 7-й день эксперимента время принудительного бега лабораторных животных (мини-свиньи) увеличилось в 1,26 раза по сравнению с фоновыми показателями. На 14 день превышение (по сравнению с фоном) составило 1,50 раза. Время бега нарастала постепенно - к 21-му дню (день отмены ввода Пепт-1) она превысило фоновое значение в 1,76 раза, а максимальному значению достигла на 28 день (7-й день после отмены ввода препарата) и превысила фоновое значение в 1,90 раза, что косвенно может свидетельствовать о кумулятивном эффекте Пепт-1.

До и после нагрузочных проб у крупных лабораторных животных измеряли температуру тела, ЧСС, ЧДД и содержание кислорода в крови (Таблица 15).

Все изменения изучаемых параметров находились в физиологической норме и были обусловлены стрессом и высокими физическими нагрузками.

Таблица 15

**Некоторые физиологические параметры мини-свиней до и после предельных физических нагрузок на фоне действия Пепт-1**

| Показатель | Ректальная температура, С° |           | Частота сердечных сокращений, ед/мин |          | Число дыхательных движений, ед/мин |          | Оксигенация гемоглобина, % |          |
|------------|----------------------------|-----------|--------------------------------------|----------|------------------------------------|----------|----------------------------|----------|
|            | до                         | после     | до                                   | после    | до                                 | после    | до                         | после    |
| фон        | 38,7±0,9                   | 39,2±0,4  | 79,9±2,1                             | 97,0±1,4 | 18,7±0,9                           | 29,2±1,6 | 95,9±1,5                   | 90,2±1,2 |
| 7-й день   | 39,4±1,4                   | 39,4±0,9  | 76,8±1,4                             | 96,3±2,0 | 19,0±0,9                           | 28,4±1,9 | 98,3±1,3                   | 83,3±1,4 |
| 14-й день  | 38,8±1,3                   | 39,3±0,9  | 77,9±1,2                             | 96,9±1,9 | 18,9±1,6                           | 25,4±1,6 | 94,4±1,5                   | 93,4±0,9 |
| 21-й день  | 38,2±0,7                   | 40,4±0,14 | 76,9±2,3                             | 95,0±1,8 | 20,0±1,6                           | 30,2±2,5 | 96,5±0,9                   | 84,6±1,4 |
| 28-й день  | 37,9±0,3                   | 41,3±0,12 | 76,9±1,4                             | 94,0±2,0 | 20,1±0,8                           | 29,8±2,0 | 99,2±0,6                   | 86,4±1,6 |

Запись электрокардиограммы проводилась после прикрепления электродов к конечностям, так как с грудных отведений у мини-свиней ЭКГ зарегистрировать практически невозможно. Следует особо отметить, что любые манипуляции и, в частности, запись ЭКГ у мини-свиней сопровождаются стрессовыми реакциями. В качестве физической нагрузки использовался бег. Показатели ЭКГ записывали до и после забега на фоне введения пептидов на 7, 14 и 21 и на 28 день эксперимента.

Анализ полученных электрокардиограмм показал, что у всех испытуемых животных, независимо от вводимых препаратов, выявлены отклонения от нормы, такие же, как и при фоновой записи: учащение пульса от 75 до 100 и более уд/мин, одиночные и групповые наджелудочковые экстрасистолы в виде бигеминии и тригеминии. Появление на ЭКГ блокад передне-верхних разветвлений левой ножки пучка Гиса вызвано запредельной физической нагрузкой, которая привела к нарушению возбуждения от синусового узла до окончаний проводящей системы и плохому наполнению левого желудочка. На некоторых электрокардиограммах были выявлены отклонения электрической оси влево, что можно объяснить тяжелой физической нагрузкой, а выраженное отклонение электрической оси вправо – результатом резкого перевозбуждения проводящей системы сердца, вызванное стрессом. У некоторых животных отмечалось снижение частоты пульса с 85 до 45 уд/мин и появление одиночных желудочковых экстрасистол, что также можно объяснить резким возбуждением блуждающего нерва и запредельными физическими нагрузками. И только у одного животного сначала эксперимента и до его окончания постоянно отмечалась синусовая брадиаритмия и неопределенная электрическая позиция сердца, выраженное отклонение электрической оси вправо. Ниже приводим ЭКГ свиней на разных этапах эксперимента (Рис. 15, Рис. 16, Рис. 17).

|                  |           |                         |
|------------------|-----------|-------------------------|
| <b>Параметры</b> |           |                         |
| P, сек.          | 0.06      | R-R, сек.: 0.59         |
| PQ, сек.         | 0.25      | AQRS, град.: 60         |
| QRS, сек.        | 0.05      | ЧСС, уд/мин.: 102       |
| QT/QTБ, сек.     | 0.27/0.30 | QTcor(Bazett),с: 0.34   |
| RRмакс.-RRмин.:  | 0.67-0.47 | А.Д., мм.рт.ст.: 120/80 |

**Заключение**

Миграция водителя ритма с ЧСС =102уд/мин.  
Неопределенная электрическая позиция сердца.  
В остальном ЭКГ без существенных отклонений от нормы.

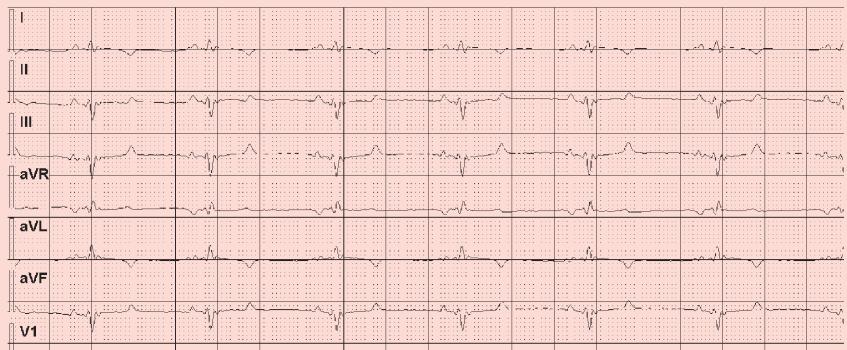
**Врач:**

Рис. 15.Фоновая ЭКГ мини-свиней.

|                  |           |                         |
|------------------|-----------|-------------------------|
| <b>Параметры</b> |           |                         |
| P, сек.          | 0.06      | R-R, сек.: 0.63         |
| PQ, сек.         | 0.09      | AQRS, град.: -78        |
| QRS, сек.        | 0.06      | ЧСС, уд/мин.: 95        |
| QT/QTБ, сек.     | 0.27/0.31 | QTcor(Bazett),с: 0.34   |
| RRмакс.-RRмин.:  | 0.71-0.59 | А.Д., мм.рт.ст.: 120/80 |

**Заключение**

Синусовый ритм с ЧСС = 95уд/мин.  
Неопределенная электрическая позиция сердца.  
Блокада передне-верхних разветвлений левой ножки пучка Гиса.

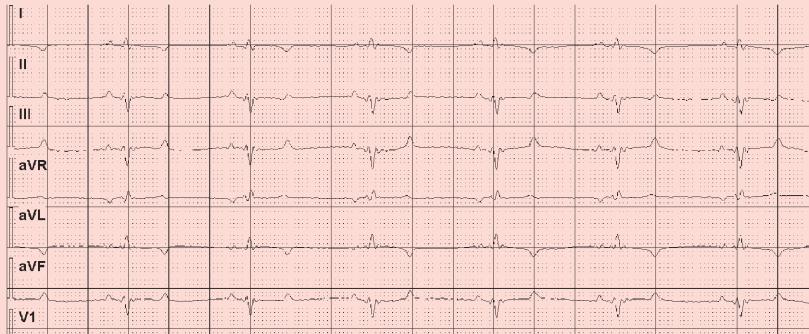
**Врач:**

Рис. 16. ЭКГ мини-свиней после нагрузочной пробы (7-й день эксперимента)

| <b>Параметры</b> |           |                   |        |
|------------------|-----------|-------------------|--------|
| P, сек.          | 0.00      | R-R, сек.         | 0.63   |
| PQ, сек.         | 0.26      | AQRS, град.       | -      |
| QRS_сек.         | 0.00      | ЧСС, уд/мин.      | 96     |
| QT/QTБ, сек.     | 0.26/0.00 | QTcor(Bazett), с: | 00.00  |
| RRмакс-RRмин:    | 0.69-0.58 | А.Д., мм рт.ст.:  | 120/80 |

**Заключение**

Синусовый ритм с ЧСС = 96уд/мин.  
Неопределенная электрическая позиция сердца.  
Выраженное отклонение электрической оси вправо.

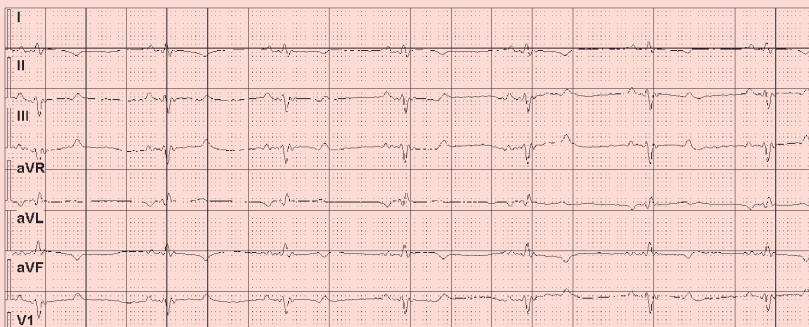
**Врач:**

Рис. 17. ЭКГ мини-свиней после нагрузочной пробы (14-й день эксперимента)

Следует отметить, что при сравнении фоновых ЭКГ и ЭКГ на фоне вводимых препаратов при запредельных нагрузках особых отличий в симптоматике в виде определенной динамики продолжительности и полярности основных электрофизиологических параметров, (интервалов зубцов) не выявлено. Вводимый препарат не увеличивал период восстановления ЭКГ и, соответственно, не уменьшал выносливость животных.

**Вынужденное (пределное) плавание**

Классическая методика теста Порсолта (вынужденного плавания) предназначается для оценки депрессивного поведения (в частности «отчаяния»), однако после модификации, разработанной в НЦБМТ, ее можно рекомендовать для оценки эффектов стимуляторов работоспособности в условиях стресса. Тест принудительного плавания представляет собой комбинированный жесткий вид стресса, сочетающий физический и эмоциональный компоненты.

Для проведения теста лабораторным животным в области крестца к шкуре или к задним лапкам животного прикрепляется груз, пропорциональный весу животного [147, 247]. В зависимости от того, какой режим физических нагрузок (низкий, умеренный, средней интенсивно-

сти, высокой интенсивности) планируется к изучению, выбирается соответствующая масса груза (2,5-3% от массы тела – низкий уровень нагрузок большой длительности, 5% – умеренный уровень нагрузок средней длительности, 7,5% - средний уровень интенсивности нагрузок, 10% - высокий уровень нагрузок, выполнение которых возможно только короткое время). Тест предельного плавания с грузом 2,5 - 3% обычно используется для оценки аэробного порога работы животных, 10% - анаэробного порога, 7,5% - для изучения смешанной (аэробно – анаэробной) физической работоспособности. Груз 10% от массы тела обычно используется также при тестировании препаратов в интересах спорта высших достижений (Рис. 18). Тест вынужденного плавания обычно используется для предварительной оценки работоспособности животных, а также для динамических исследований, предполагающих повторное тестирование работоспособности лабораторных животных.

Кроме величины груза, на время предельного плавания животных существенно влияет температура воды. Ее различные диапазоны могут использоваться для тестирования работоспособности в условиях низких температур (диапазон температуры воды 11-14<sup>0</sup>C) или в условиях гипертермии (диапазон температур 30-34<sup>0</sup>C). Для оценки физической работоспособности без учета специфического влияния температурного фактора используется вода термонейтрального для лабораторных животных диапазона – (22-24<sup>0</sup>C).

Вода в бассейн для плавания животных заливается заблаговременно, не менее чем за 4 часа до исследования, тонкой струйкой по стенке для избегания дополнительной ее газации. За период отстоя из воды происходит высвобождение растворенного в ней воздуха, что исключает в последствии его сорбцию на мехе животного и влияния на его плавучесть. Температура воды определяется термометром за 30 минут до начала ис-



Рис. 18. Тест вынужденного плавания.

следования, и при необходимости доводится до среднего значения нужного температурного диапазона. Высота уровня воды в бассейне должна быть не меньше 35-40 см для лабораторных мышей, 75-90 см – для крыс. Расстояние от кромки бассейна до уровня воды должен быть не меньше 10 см для мышей, 20 см для крыс, во избежание выпрыгивания животного из бассейна.

Исследование должно проводиться в стандартных условиях (утренние часы, обычный уровень освещения). Животные накануне исследования на ночь оставляются без корма при свободном доступе к воде.

Лабораторным животным после взвешивания зондом перорально или инъекционно внутрибрюшинно вводится расчетная доза раствора исследуемого препарата. За 15-20 минут до начала тестирования работоспособности (для сглаживания возможной стресс-реакции) к животному фиксируется подобранный груз.

При начале исследования животное без резких движений погружается в воду бассейна, секундомер включается при первых плавательных движениях животного. Критерием прекращения исследования в teste **пределного плавания** (остановка секундомера) являются погружение животного на дно бассейна без плавательных движений более чем на 1 минуту, а также появление пузырьков вытесняемого из легких воздуха. В более мягком teste **вынужденного плавания** критерием прекращения исследования служит первое погружение животного на дно. В этот момент животное быстро извлекается из воды и обсушивается сухим полотенцем.

Животные, при предварительном тестировании физической работоспособности которых полученные результаты более чем на 35% отличаются от средних значений, при рандомизации исключаются из исследования.

Анализируемым показателем, отражающим физическую работоспособность лабораторных животных, является время предельного плавания животных. Используемая экспериментальная модель является по своей природе экстремальной. Воздействующий экстремальный фактор является внешним для экспериментальной модели, в силу чего полученные в ней данные могут не соответствовать характеристикам нормального частотного распределения для случайных величин. Статистическое описание массива данных о времени предельного плавания лабораторных животных в группе плацебо-контроля представлено в таблице (Таблица 16).

При анализе таблицы (Таблица 16) обращает на себя внимание тот факт, что среднее значение, медиана и мода анализируемого параметра не совпадают, что является одним из признаков отклонения статистического частотного распределения от нормального для случайных величин. В связи с этим был проведен частотный анализ распределения параметра «Время предельного плавания животных». Его результаты отражены в таблице (Таблица 17) и рисунке (Рис. 19).

Таблица 16

**Статистическое описание времени предельного плавания животных (мин) в контроле**

|                        |                 |
|------------------------|-----------------|
| Среднее                | <b>9,841329</b> |
| Стандартная ошибка     | 0,459937        |
| Медиана                | <b>8,8725</b>   |
| Мода                   | <b>11,2</b>     |
| Стандартное отклонение | 4,506445        |
| Дисперсия выборки      | 20,30804        |
| Эксцесс                | 0,791553        |
| Асимметричность        | 0,884892        |
| Интервал               | 23,8832         |
| Минимум                | 2,3168          |
| Максимум               | 26,2            |
| Сумма                  | 944,7676        |
| Число наблюдений       | 96              |

Таблица 17

**Частоты встречаемости наблюдений по интервалам**

| Интервал (мин)           | 1- 3 | 4-5 | 6-7 | 8-9 | 10-11 | 12-13 | 14-15 | 16-17 | 18-19 | 20 и более |
|--------------------------|------|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|-------|------------|
| Частота встречаемости, % | 5    | 15  | 20  | 23  | 8     | 9     | 10    | 4     | 3     | 2          |
| Кумулятивная частота, %  | 5    | 20  | 40  | 63  | 71    | 80    | 91    | 95    | 98    | 100        |

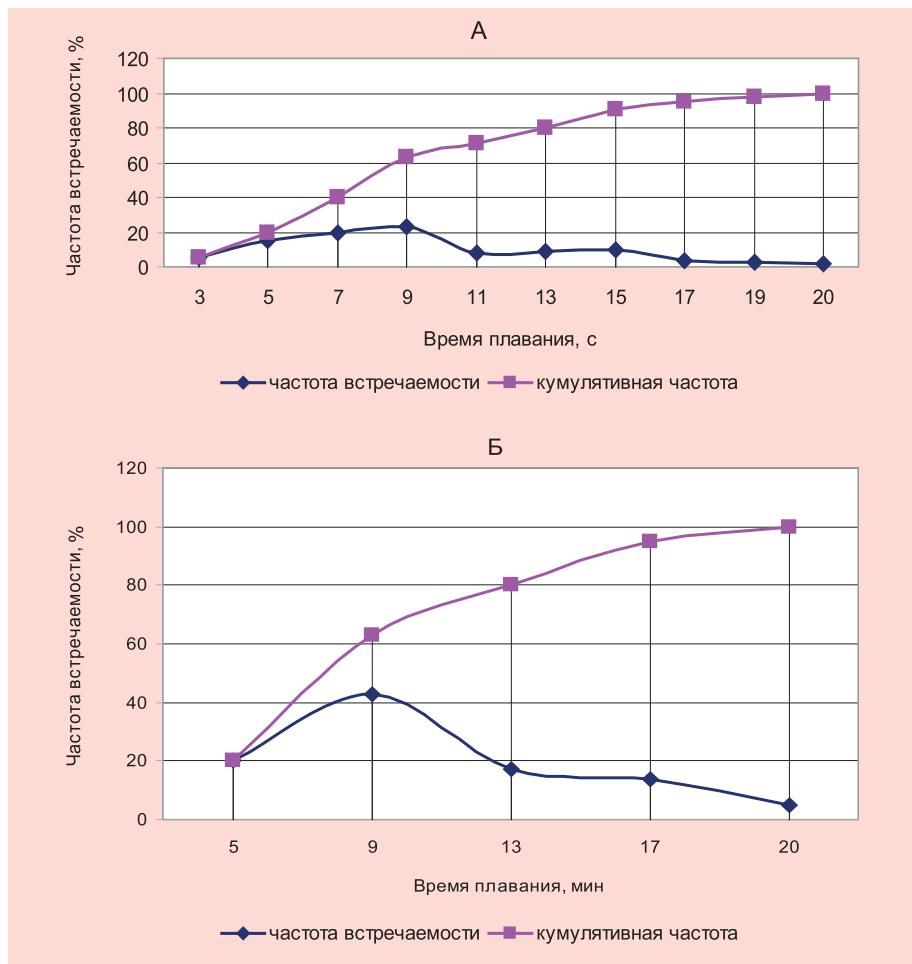


Рис. 19. Кривые частотного распределения встречаемости параметра «время предельного плавания лабораторных животных». А) при детализации интервалов Б) при укрупнении интервалов

Укрупнение интервала наблюдений (Рис. 19Б) дает более типичную куполообразную кривую распределения, смешенную в зону более низких значений. В соответствии со свойствами нормального распределения, смещение куполообразной кривой влево означает наличие действия внешнего фактора, уменьшающего значение анализируемого параметра. Чем выше степень смещения, тем больше степень экстремальности воздействующего фактора.

Отклонение кривой распределения параметра «время предельного плавания лабораторных животных» от типичной кривой нормального распределения вносит существенные изменения в обычно применяемую схему статистической обработки экспериментальных данных, так как проведение оценки достоверности различий по средним величинам (t-критерий), корреляционного и регрессионного анализов допустимо только для массивов с нормальным частотным распределением параметров.

Кроме того, не корректной будет и экстраполяция полученных результатов на генеральную совокупность объектов (то есть перенос результатов на другие исследования, их прямые сопоставления). С этой целью полученные экспериментальные массивы должны быть трансформированы в нормализованные оценки (стены, Z-оценки или Т-оценки), которые едины для всей генеральной совокупности объектов.

С учетом особенностей кривых распределения (Рис. 19), для перевода времени предельного плавания животных (минуты) в стеновые оценки может быть предложена следующая шкала:

Таблица 18

**Таблица перевода времени предельного плавания животных с грузом 7,5% от массы тела в термокомфортных условиях в стены**

| мин  | 2 и менее | 3 | 4 | 5-7 | 7-9 | 9-11 | 11-14 | 14-17 | 17-19 | 20 и более |
|------|-----------|---|---|-----|-----|------|-------|-------|-------|------------|
| стен | 1         | 2 | 3 | 4   | 5   | 6    | 7     | 8     | 9     | 10         |

Для интерпретации стеновых оценок исследований значимым является изменение более чем на 1 стен (увеличение значений стеновой оценки однозначно интерпретируется как сдвиг в лучшую сторону, а уменьшение – в худшую).

Система Z-оценок обычно используется, если анализируемые материалы в дальнейшем планируется подвергать параметрическим видам математической обработки и статистического моделирования (корреляционный, регрессионный, мультифакторный, кластерный и др. виды анализа). Расчет Z-оценок проводится по следующей формуле:

$$Z(x) = (X - M) / \sigma, \quad (8)$$

где  $Z(x)$  – Z-оценка величины  $X$ ,  $X$  – оцениваемая величина,  $M$  – математическое ожидание (среднее значение) параметра  $X$ ,  $\sigma$  – стандартное отклонение параметра  $X$ . Значения представлены в таблице (Таблица 16).

Для интерпретации значений Z-оценок важным является их знак (больше или меньше нуля), значимыми являются отличия более чем на одну единицу.

Т-баллы преимущественно используются в системе оценки динамики показателя или в задачах классификации (отнесения к определенному классу объектов). Значимыми являются отличия более чем на 10 Т-баллов. Т-баллы являются производными Z-оценок и рассчитываются по следующей формуле:

$$T(x) = 50 + 10 * Z(x). \quad (9)$$

**В качестве примера применения теста предельного плавания представим результаты по оценке влияния на физическую работоспособность однократного перорального приема экстрактов адаптогенных растений (Таблица 19).**

В случае анализа эффекта разных доз одного препарата полученные результаты удобнее отражать в виде кривой «Доза-эффект» (Рис. 20, Рис. 21, Рис. 22).

Таблица 19

**Влияние перорального введения экстрактов растений на время предельного плавания лабораторных животных**

| Препарат     | Доза, мг/кг | n  | M     | m    | средний прирост (мин) | Эффект (% к плацебо) | Балл | p*    |
|--------------|-------------|----|-------|------|-----------------------|----------------------|------|-------|
| Плацебо      |             | 32 | 9,84  | 0,92 | 0                     | 0                    | 6    |       |
| Родиола      | 1           | 8  | 13,99 | 3,21 | 4,15                  | 42                   | 8    | 0,058 |
| Родиола      | 2           | 8  | 11,26 | 1,74 | 1,42                  | 14                   | 6    |       |
| Родиола      | 3           | 8  | 14,26 | 2,47 | 4,42                  | 45                   | 8    | 0,052 |
| Элеутерококк | 5           | 8  | 9,67  | 1,85 | -0,17                 | -2                   | 6    |       |
| Элеутерококк | 10          | 12 | 13,8  | 2,63 | 3,96                  | 40                   | 7    | 0,07  |
| Элеутерококк | 15          | 8  | 13,2  | 3,92 | 3,36                  | 24                   | 7    |       |
| Лимонник     | 10          | 8  | 12    | 1,84 | 2,16                  | 22                   | 7    |       |
| Лимонник     | 20          | 8  | 13,23 | 2,08 | 3,39                  | 34                   | 7    | 0,05  |
| Лимонник     | 30          | 10 | 15,81 | 1,4  | 5,97                  | 61                   | 8    | 0,002 |
| Женьшень     | 5           | 8  | 13,28 | 2,51 | 3,44                  | 35                   | 7    | 0,1   |
| Женьшень     | 10          | 9  | 7,41  | 0,8  | -2,43                 | -25                  | 5    |       |
| Гуарана      | 10          | 8  | 12,58 | 1,89 | 2,74                  | 28                   | 7    |       |
| Йохимбе      | 0,2         | 8  | 11,43 | 1,64 | 1,59                  | 16                   | 7    |       |
| Йохимбе      | 0,5         | 8  | 13,35 | 1,66 | 3,51                  | 36                   | 7    | 0,1   |
| Аралия       | 6           | 8  | 11,06 | 2,16 | 1,22                  | 12                   | 7    |       |

Примечание: уровень значимости (p), отражающий отсутствие достоверных отличий от группы плацебо-контроля ( $p > 0,1$ ), не приводится. Достоверность отличий оценивалась методом однофакторного дисперсионного анализа.

### Установленные зависимости «Доза – эффект»

В рамках данной экспериментальной серии изучалась зависимость «Доза – эффект» для основных растительных адаптогенов и стандартно применяемых средств повышения работоспособности (сиднокарб, кофеин, бромантан, bemитил, яктон) при однократном предварительном применении. На рисунках (Рис. 20, Рис. 21, Рис. 22) представлены данные сравнительного исследования экстрактов адаптогенов (родиола, лимонник, элеутерококк) и стандартных стимуляторов работоспособности на время предельного плавания лабораторных животных (термонейтральные условия).

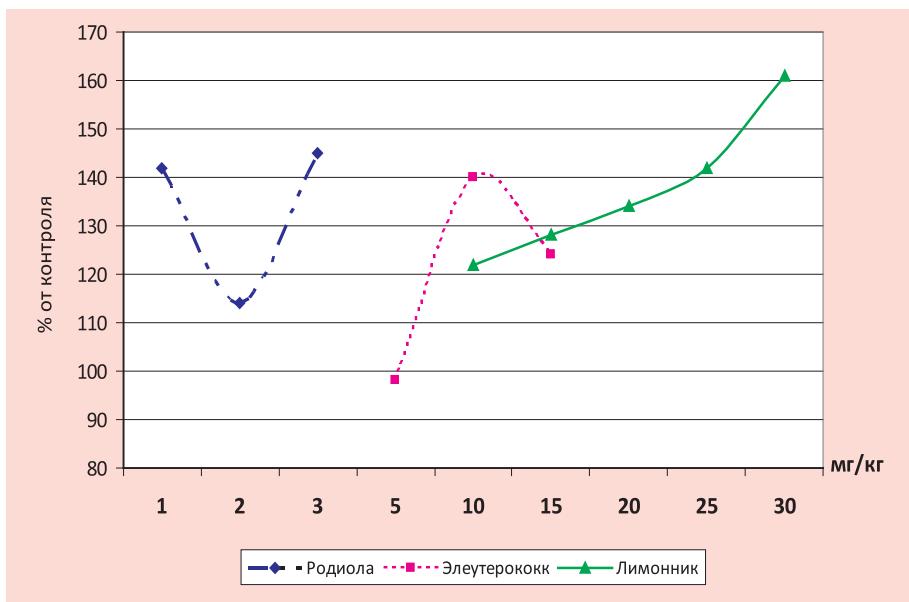


Рис. 20. Кривые «Доза-Эффект» для однократного введения экстрактов родиолы, элеутерококка, лимонника

Для экстракта элеутерококка кривая «Доза-Эффект» имеет куполообразный характер с узким диапазоном умеренного по выраженности эффекта в средней исследуемой дозе.

Для экстракта родиолы анализируемая кривая отражает две зоны умеренно эффективных доз – малую и большую, что может отражать наличие 2 разных механизмов влияния активных компонентов экстракта родиолы на физическую работоспособность (первый – высокочувстви-

тельный, специфический, реализуемый в диапазоне малых доз, второй – менее специфический, низкочувствительный к активным компонентам экстракта родиолы, оказывающий эффект в более высоком диапазоне доз). При этом в среднем диапазоне доз может реализовываться конкуренция компонентов экстракта за точки приложения и их возможные эффекты.

Исследование эффективности стандартно применяемых для экстренного повышения работоспособности препаратов выполнялось на крысах-самцах в teste предельного плавания животных при их внутрибрюшинном введении. Сиднокарб исследовался в диапазоне доз от 0,15 до 1,5 мг/кг, кофеин-бензоат натрия, яктон, ладастен и метапрот (этилтиобензимидазол) – в диапазоне от 1 до 100 мг/кг. В каждой экспериментальной точке изучалось 5 лабораторных животных. Препараты или плацебо вводились за час до тестирования работоспособности. Результаты исследования представлены на рисунках (Рис. 21, Рис. 22).

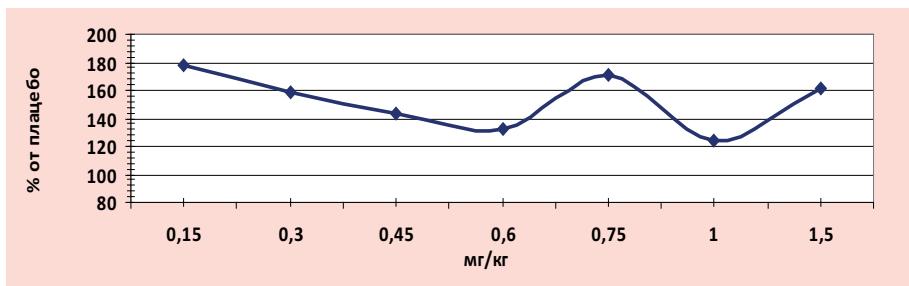


Рис. 21. Кривая «Доза – эффект» для сиднокарба

Стандартный психомоторный стимулятор сиднокарб (Рис. 21) оказывал свое стимулирующее действие в широком диапазоне доз – от 0,15 до 1,5 мг/кг, при этом наличие локальных максимумов активности в зоне малых (0,15 мг/кг), средних (0,75 мг/кг) и относительно высоких (1,5 мг/кг) может свидетельствовать о вовлечении в суммарный эффект повышения работоспособности разных молекулярных или физиологических механизмов действия сиднокарба. Наиболее оптимальной может считаться средняя доза сиднокарба (0,75 мг/кг), так как в ее зоне четко формируется куполообразная кривая нормального распределения, и выявленный эффект с высокой степенью надежности может быть перенесен на популяционный уровень.

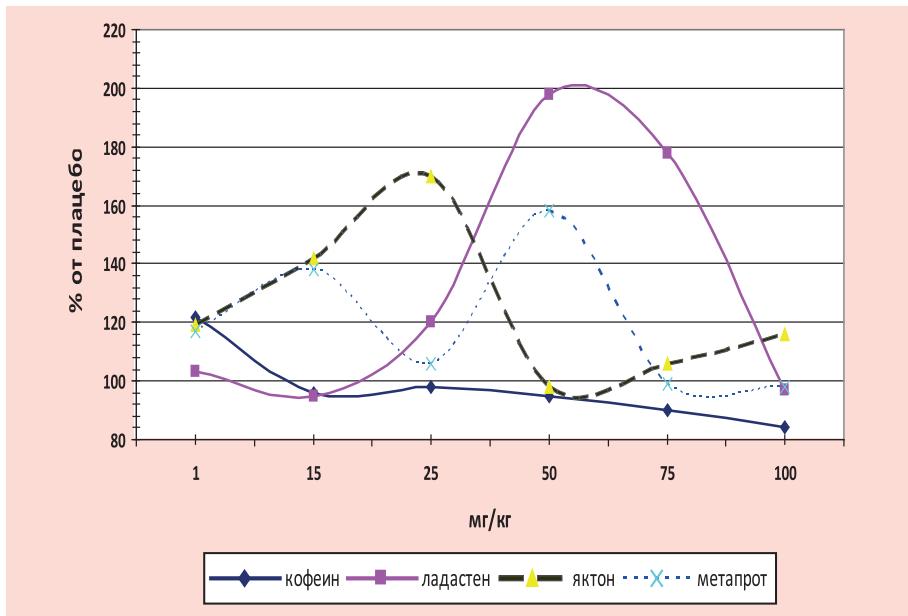


Рис. 22. Кривые «Доза-Эффект» для однократного введения стандартных стимуляторов работоспособности

Наиболее выраженное и надежное стимулирующее влияние на физическую работоспособность животных в teste предельного плавания проявил (Рис. 22) препарат бромантан (ладастен), для которого отмечается как психостимулирующее, так и метаболическое адаптогенное и актопротекторное действие. В оптимальной дозе 50 мг/кг он обеспечивал двухкратное повышение физической работоспособности животных, причем его кривая «доза – эффект» весьма близка к кривой статистического нормального распределения.

Для бемитила основания (препарат метапрот) была характерна умеренная по степени эффекта активность (прирост работоспособности на 40 – 50%). Кривая «доза – эффект» для этого препарата носит отчетливо двухгорбый вид с максимумами в дозах 15 и 50 мг/кг, что также может отражать наличие двух механизмов влияния препарата на работоспособность. Для препарата яктон (тонибрала сукцинат) также была характерна умеренная, но более высокая чем для метапрота, по степени эффекта активность (максимальный прирост работоспособности на 70%). Особенностью яктона необходимо считать

достаточно узкий диапазон эффективных доз (15 – 25 мг/кг), так как выход за его пределы ведет к существенному снижению эффективности препарата.

Необходимо отметить, что такой психомоторный стимулятор как кофеин-бензоат натрия практически не влиял на уровень работоспособности животных (только в минимальной дозе 1 мг/кг отмечен слабый стимулирующий эффект). Вероятно, что в более высоких, чем минимальная, дозах кофеин преимущественно стимулирует сердечную деятельность и интенсивность катаболических обменных (термогенных) реакций со снижением КПД затрат энергии по отношению к мышечной деятельности.

**NB!** Оптимальные растительные адаптогенные комплексы могут найти применение как средства экстренного повышения работоспособности наряду с известными стимуляторами работоспособности.

Сопоставление полученных кривых «доза-эффект» для «эталонных» стимуляторов работоспособности с выявленными в скрининговой серии эффектами растительных адаптогенных комплексов показывает, что в условиях их однократного применения наиболее активные растительные адаптогены (лимонник) могут быть сопоставимы с малыми дозами сиднокарба, а препараты с умеренной активностью (элеутерококк, родиола) - с метапротом (бемитилом) и яктоном.

### **Методика определения МПК у лабораторных животных**

Для лабораторных животных в настоящее время возможно только прямое определение потребления кислорода – по артериовенозной разнице кислородной емкости крови.

Для определения этого показателя необходимо перед проведением тестирования физической работоспособности определить исходную (фоновую) кислородную емкость артериальной крови конкретного экспериментального животного. Для этого необходимо определить содержание гемоглобина в артериальной крови животного и степень его насыщения кислородом, с помощью ультразвуковой кардиографии определить ударный объем сердца, а затем по ЭКГ определить частоту сердечных сокращений. Аналогичным образом определяется кислородная емкость венозной крови в состоянии относительного покоя.

Полученная разница (потребление кислорода в условиях относительного покоя) отражает интегральные особенности окислитель-

но-восстановительных процессов в тканях и зависит от возраста, пола животного, времени суток, состояния здоровья, пищевого, эндокринного и метаболического статуса. При стандартных условиях содержания животных и проведения исследований, показатель потребления кислорода в условиях относительного покоя для конкретного животного на временном отрезке нескольких недель является достаточно стабильным и может быть использован как однократный интактный контроль при исследовании физической работоспособности и изучении влияния лекарственных средств.

Тестирование физической работоспособности животного осуществляется на бегущей дорожке с регулируемой скоростью движения в режиме ступенчато возрастающей нагрузки. Продолжительность каждой ступени нагрузки – 5 минут, интервал отдыха (период регистрации показателей) между ступенями также составляет 5 минут. Интенсивность нагрузки между ступенями должна увеличиваться в среднем на 20 – 25%. До начала тестирования животному устанавливается венозный катетер, прикрепляются датчики для ЭКГ. Сразу после завершения ступени нагрузки из венозного катетера осуществляется забор крови для определения степени насыщения гемоглобина кислородом, и в течение 10 секунд регистрируется ЭКГ для определения частоты сердечных сокращений. Исследование выполняется аналогичным образом после каждой ступени нагрузки. Нагрузка ступенчато повышается до отказа животного от бега с заданной скоростью.

На основе полученных данных строится кривая зависимости потребления кислорода (артериовенозной разницы) и ЧСС животного от мощности нагрузки. Точка перегиба на графике, определяемая по нарушению линейной взаимосвязи поглощения кислорода и частоты сердечных сокращений, и будет соответствовать значению МПК.

С учетом методических трудностей забора артериальной крови и динамического взятия проб венозной крови и регистрации ЭКГ при физических нагрузках, вероятнее всего, прямое определение МПК у мелких лабораторных животных будет не возможно. В наших исследованиях для этих целей используются мини-пиги.

С учетом важности показателя МПК для проводимых в интересах спортивной фармакологии экспериментальных исследований, и сложности его прямого определения, в настоящее время ведется разработка непрямого метода определения МПК у лабораторных животных.

## Модели для фармакологического анализа процессов утомления

### Модель Киплинджера

Для скрининговой оценки влияния исследуемых соединений на процессы утомления может быть использована достаточно редкая экспериментальная модель Киплинджера [308]. Предварительно обученные мыши совершают в челночном варианте не менее 18 непрерывных за-плывов на фиксированное расстояние 150 см, по времени которых и рас-считывают скорость развития утомления. Критическое время проплыва дистанции 1,5 метра для мышей, после которого животное считается утомленным, в данной модели принимается за 60 секунд.

Результаты опытов обрабатываются методом линейной регрессии, по полученному уравнению регрессии строится кривая утомления (по оси ординат – квадрат средней попытки, по оси абсцисс – среднее время проплыва, умноженное на 100). Эффективность препарата характери-зуется величиной  $tga$  – угла наклона линии регрессии, которая меньше у препаратов, активно предупреждающих развитие утомления. Приме-няемая для обработки материалов исследований методика статистиче-ской обработки достаточно громоздка и сложна в интерпретации, так как анализируется не само уравнение, а построенная по нему линия.

По модели Киплинджера было организовано исследование по оцен-ке влияния фармакологических средств из группы антигипоксантов и актопротекторов, результаты которого представлены в монографии Ю.Г.Бобкова с соавт. [23].

Поскольку в монографии представлены уравнения регрессии, характе-ризующие скорость развития утомления при применении различных препа-ратов, нам пришлось проделать с ними обратную работу, а именно постро-ить график развития утомления, рассчитать фактическое время проплыва, рассчитать среднюю скорость плавания животных, и уже по полученным данным провести сравнительный анализ эффективности препарата.

**NB!** Влияние изучаемых средств на процессы утомления от-ражаются в показателе средней скорости плавания.

По мере нарастания утомления она будет пропорционально повышаться, а отношение ее к скорости плавания в контроле позволит при-вычным образом оценить эффективность изучаемых средств. В качестве примера представим результаты проведенной обработки данных в отно-шении разных доз гутимина основания (Таблица 20).

Таблица 20

**Влияние солей гутимина на формирование физического утомления  
(по данным [23])**

| Препарат          | Доза, мкмоль/кг | Уравнение регрессии | Среднее время проплыva, мин | Скорость плавания, м/мин | Эффективность по отношению к контролю | P |
|-------------------|-----------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------------------|---|
| не утомленные     |                 |                     | 0,11                        | 13,64                    |                                       |   |
| контроль          |                 | $y=44+2x$           | 0,37                        | 4,10                     | 1,00                                  |   |
| гутимин основание | 38              | $y=109+2x$          | 0,40                        | 3,71                     | 0,91                                  |   |
|                   | 76              | $y=82,6+2,4x$       | 0,46                        | 3,29                     | 0,80                                  |   |
|                   | 152             | $y=80,7+1,9x$       | 0,37                        | 4,05                     | 0,99                                  |   |
|                   | 304             | $y=98,3+1,1x$       | 0,24                        | 6,13                     | 1,49                                  | * |

Примечание: отличия от контроля достоверны \*  $p<0.05$  (по критерию Фишера)

Для гутимина основания способность замедлять скорость развития утомления присуща только при использовании высоких доз (304 мкмоль/кг, что соответствует дозе 80 мг/кг).

На рисунке (Рис. 23) отражены типовые линии регрессии, полученные при обработке представленных авторами [23] материалов.

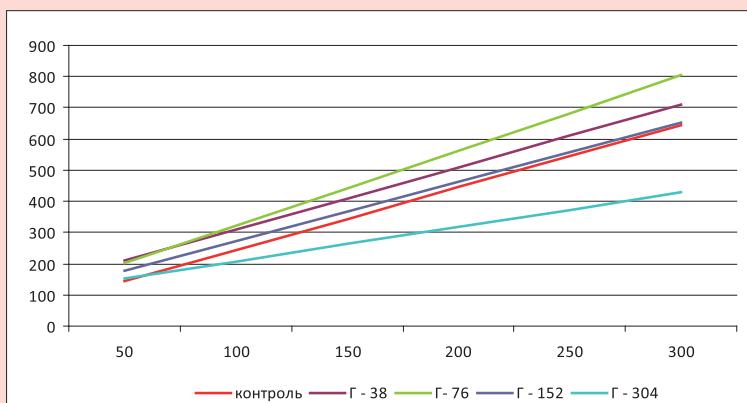


Рис. 23. График формирования утомления у крыс при предварительном введении гутимина основания в различных дозах. Обозначения: Г – гутимин основание, 38, 76, 152 и 304 – доза препарата (мкмоль/кг).

Сама по себе идея **челночного плавания** для оценки влияния фармакологических средств на процессы утомления нам представляется весьма перспективной и полезной. В связи с этим было проведено более детальное изучение информативности методики с целью включения ее в стандартную батарею тестов физической работоспособности и выносливости.

Усредненные по группе результаты челночного плавания контрольных животных (белых мышей – самцов массой 18-25 г) представлены на рисунке (Рис. 24).

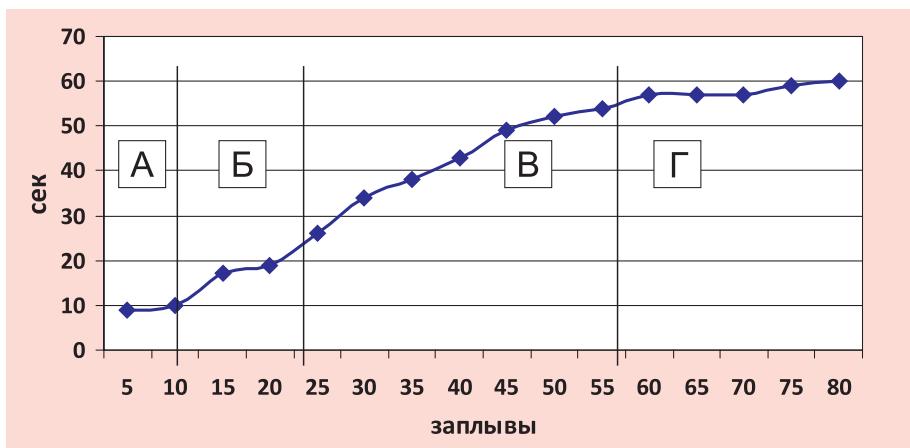


Рис. 24. Динамика средней длительности заплыва лабораторных животных при челночном плавании.

Анализ кривой длительности заплывов при челночном плавании позволяет выявить 4 области, различающиеся между собой. В зоне А (заплы 1-10) отмечается устойчивая высокая скорость плавания животных, утомление животных не проявляется. У некоторой части животных отмечается период врабатывания (незначительное увеличение скорости плавания к 3-4 заплыву) с последующим удержанием этой скорости до конца зоны А. Зона Б (11-20 заплывы) характеризуется начальными признаками формирующегося утомления, при котором скорость плавания животных поддерживается на достаточно хорошем уровне (увеличение времени заплыва примерно в 2 раза). Зона В (заплывы 21-55) характеризуется нарастающим утомлением, в ходе которого сначала у менее выносливых животных, а затем и животных со средним уровнем выносливости, начинает формироваться срыв работоспособности.

Характер срыва работоспособности у разных животных отличается. У части животных он идет по типу равномерного нарастания утомления, у некоторых – по типу срыва работоспособности, с резким нарастанием времени заплывов. Вероятно, различия в характере срыва работоспособности могут быть связаны в разном уровне функциональных резервов животных и разной индивидуальной стратегией их использования. Так, встречались отдельные животные, у которых чередовалось заметное снижение скорости плавания в течение одного – двух заплывов (период отдыха) с последующим ее увеличением до среднегруппового уровня. Зона Г (заплывы 56-80) характеризуется выраженным утомлением и срывом работоспособности животных. Только единичные, особо выносливые животные еще сохраняют в этом диапазоне работоспособность на уровне, близком к 20% от исходной.

Таким образом, модель челночного плавания животных позволяет выявить и количественно оценить собственно **работоспособность** (средняя скорость плавания в зоне А, удержание работоспособности на высоком уровне – длительность фазы Б), **выносливость** (суммарная продолжительность (мин) и длительность (м) плавания до срыва работоспособности), а также **утомляемость** или **скорость развития утомления** (отношение длительности предельного заплыва к их количеству; или в соответствии с подходом Киплинджера [308], коэффициент наклона линии регрессии длительности заплыва к их количеству).

Для групповой характеристики скорости развития утомления линейную регрессионную модель целесообразно строить по усредненным значениям длительности заплывов. Остальные показатели модели рассчитываются по индивидуальным данным с последующим усреднением и определением стандартного отклонения средних значений. Кроме того, можно условно распределить животных по диапазонам выносливости. Границей диапазона высокой выносливости, в соответствии с принципами S-образного шкалирования, будет уровень последних 16-20% животных по кривой частотного анализа. В нашем случае такой границей выносливости будет 51 заплыв, при преодолении которого животное может быть отнесено к группе высоко выносливых. В контрольной группе к высоко выносливым животным можно было отнести 20% мышей.

Описанная модель челночного плавания достаточно полно характеризует работоспособность, выносливость и скорость развития утомления у лабораторных животных в обычных условиях. Однако в практике спорта высших достижений, а также медицине экстремальных состояний, не

редки ситуации, когда интенсивность физических нагрузок существенно выше, чем при выполнении даже интенсивной работы в обычных условиях, или же на организм воздействует какой-либо дополнительный неблагоприятный фактор (нагрузки в условиях гипоксии, при выраженном предшествующем утомлении, наличии острого или обострении хронического заболевания сердечно-сосудистой или дыхательной систем). В этих ситуациях для большей адекватности необходимо ввести в экспериментальную модель утомления фактор дополнительной нагрузки. В отношении модели челночного плавания таким фактором дополнительной нагрузки может быть дополнительное утяжеление животного (прикрепленный груз, равный 2,5% от массы животного).

График динамики челночного плавания животных с утяжелением представлен на рисунке (Рис. 25). Сопоставление основных характеристик методики челночного плавания с дополнительным грузом и без него представлено в таблице (Таблица 21).

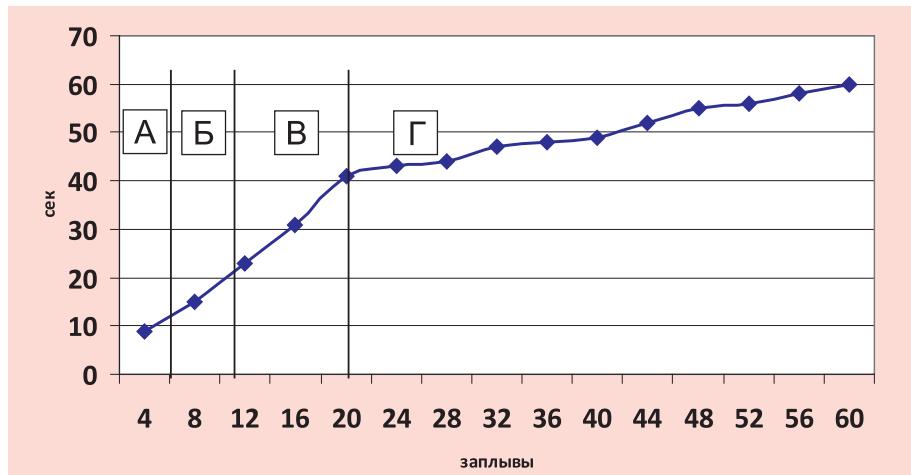


Рис. 25. Динамика времени заплыков лабораторных животных при челночном плавании с утяжелением 2,5% от массы тела.

Сопоставление рисунков (Рис. 25 и Рис. 26) показывает, что начальная скорость плавания животных в обоих моделях совпадает, но сама зона А с 10 заплывов сокращается до 4-5, а зона Б (удержания работоспособности на высоком уровне) сокращается с 20 заплывов до 8-10. Зона нарастающего утомления (зона В) характеризуется более быстрым формированием утомления (в среднем 12-20 заплывов, а не 20-55, как в пла-

вании без утяжеления). Зона срыва работоспособности (зона Г, граница – точка перегиба на графике) начинается при меньшей степени утомления (25-28% от исходной скорости плавания, в модели без утяжеления – при 18-20% от исходной скорости плавания) и при существенно более низком количестве заплыков (21-60 заплыков до полного срыва работоспособности, по сравнению с 55-80 заплывами в модели без утяжеления).

Частотные распределения моментов полного срыва работоспособности (длительность заплыва 60 секунд и более) у лабораторных животных в моделях челночного плавания с утяжелением и без него представлены на рисунке (Рис. 26). Если в модели без утяжеления распределение имеет близкий к нормальному характер со средним значением в области 38 заплыков, то модель с утяжелением имеет характер распределения, существенно отличающийся от нормального. Область максимума распределения смещена в левую часть (среднее значение соответствует 27 заплыву), без начальной зоны малой частоты встречаемости, что является признаком экстремальности воздействия. В то же время, исходя из особенностей частотной кривой в области высоких значений количества заплыков, можно определить границу диапазона выносливости животных – сохранение работоспособности более 45 заплыков в модели с дополнительным утяжелением и 50 заплыков в модели без утяжеления. Доля высоко выносливых животных в контрольной группе по обеим моделям составляет 20%.

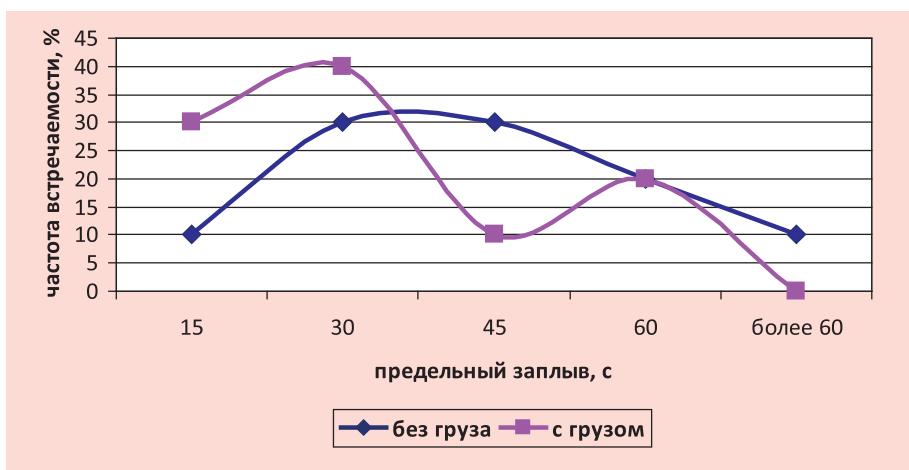


Рис. 26. Частотное распределение срывов работоспособности в моделях челночного плавания.

Таким образом, за исключением показателя скорости плавания на стартовом этапе, остальные параметры, характеризующие работоспособность, выносливость и развитие утомления, в моделях челночного плавания с дополнительным утяжелением и без него имеют тенденцию к статистическим различиям. Модель с дополнительным утяжелением в 2,5% от массы тела характеризуется как вызывающее в среднем на 20-30% более выраженное утомление лабораторных животных.

Таблица 21

**Различия между моделями челночного плавания (средние по группе,  $M \pm m$ )**

| Показатель  |  | Модели плавания |           | Отличия и их достоверность |
|-------------|--|-----------------|-----------|----------------------------|
| Обозначение | Наименование   | Без груза       | Груз 2,5% |                            |
| V1          | Скорость плавания, стартовая фаза, м/мин                         | 10,9±1,0        | 10,7±2,5  | -2%, p=0,81                |
| T1          | Время удержания высокой работоспособности, с                     | 240±120         | 158±126   | -34%, p=0,15               |
| Lmax        | Суммарная дистанция плавания до отказа, м                        | 57±27           | 41±25     | -28%, p=0,17               |
| Tmax        | Суммарное время плавания до отказа, мин                          | 11,1±7,1        | 8,2±4,5   | -26%, p=0,30               |
| K1          | Утомляемость, ед.  | 2,0±1,2         | 2,9±1,4   | +45%, p=0,12               |
| K2          | Скорость развития утомления (коэффициент линейной регрессии, ед) | 1,06            | 1,28      | +21%, p=0,21               |
| K3          | Доля животных с высокой выносливостью, %                         | 20              | 20        | 0%, p=1,0                  |

Примечание: достоверность различий оценивалась методом однофакторного дисперсионного анализа.

Обе модели челночного плавания (плавание с грузом или без) могут быть успешно применены для проведения фармакологических исследований в рамках разработки средств, замедляющих формирование утомления. Для подтверждения адекватности модели представлены результаты выполненного нами исследования по сравнительной оценке некоторых солей кислот цикла Кребса.

Исследование выполнено на двух моделях челночного плавания животных (с дополнительным утяжелением и без), позволяющих достаточно полно характеризовать процессы утомления у лабораторных живот-

ных. Исследуемые препараты вводились перорально через зонд в дозе 50 мг/кг массы животного однократно за 1 час до исследования. Лабораторные животные содержались в стандартных условиях вивария. Контрольным животным вводился физиологический раствор в эквиобъемных количествах. В качестве стандартного препарата сравнения (контроль 2) использовался препарат из группы актопротекторов Метапрот (этилтиобензимидазола гидробромид), предназначенный для сохранения и повышения работоспособности в обычных и осложненных условиях, в дозе 50 мг/кг. Результаты исследования представлены в таблицах (Таблица 22, Таблица 23) и рисунках (Рис. 27, Рис. 28).

Анализ представленных данных показывает, что в teste челночного плавания без утяжеления три исследуемых препарата оказывали заметное влияние на процессы формирования утомления: метапрот, фумарат и сукцинат органических производных янтарной кислоты. Малатные соли имели слабо выраженный эффект.

Таблица 22  
**Влияние фармакологических средств (R-соль) на показатели  
 челночного плавания животных без дополнительной нагрузки  
 (средние по группе,  $M \pm m$ )**

| Показатель  | Контроль<br>(физр-р) | R-фумарат    | R-сукцинат   | R-L-малат | R-LD-<br>малат | Контроль2<br>(Метапрот) |
|---|----------------------|--------------|--------------|-----------|----------------|-------------------------|
| V1  | 10,9±1,0             | 11,5±0,8     | 11,6±1,6     | 10,7±1,7  | 12,4±2,3 *     | 11,9±1,9                |
| T1  | 240±120              | 438±231**    | 440±220**    | 334±198   | 333±106        | 495±378*                |
| Lmax  | 57±27                | 71±34        | 76±17        | 60±21     | 66±22          | 116±35***               |
| Tmax  | 11,1±7,1             | 13,4±6,4     | 12,6±3,1     | 10,8±3,1  | 11,6±4,6       | 19,5±4,6**              |
| K1  | 2,00±1,21            | 1,82±1,58    | 1,24±0,27    | 1,65±0,60 | 1,48±0,44      | 0,84±0,26*              |
| K2  | 1,06                 | 0,80         | 0,79         | 0,95      | 0,86           | 0,51*                   |
| K3  | 20                   | 40           | 60           | 20        | 40             | 80***                   |
| Интегральная<br>оценка<br>(по отношению к<br>плацебо) | 1,00                 | <b>1,27*</b> | <b>1,34*</b> | 1,09      | 1,20           | <b>1,66**</b>           |

Примечания: 1) Достоверность отличий для показателей V1, T1, Lmax, Tmax, K1 оценивалась методом однофакторного дисперсионного анализа, для показателей K2, K3 и Интегральной оценки – методом точной вероятности Фишера для четырехпольной таблицы 2) отличия от плацебо достоверны \* -  $p < 0.1$  \*\*  $p < 0.05$  \*\*\*  $p < 0.01$

Таблица 23

**Влияние фармакологических средств (R-соль) на показатели  
челночного плавания животных в условиях дополнительной  
нагрузки (средние по группе,  $M\pm m$ )**

| Показатель  | Контроль<br>(физр-р) | R-фумарат | R-сукцинат | R-L-малат | R-LD-<br>малат | Контроль2<br>(Метапрот) |
|---|----------------------|-----------|------------|-----------|----------------|-------------------------|
| V1  | 10,7±2,5             | 8,6±1,9   | 10,0±1,5   | 9,8±1,8   | 11,4±2,2       | 9,8±2,9                 |
| T1  | 158±126              | 327±207*  | 143±84     | 148±112   | 165±71         | 270±211                 |
| Lmax  | 41±25                | 57±37     | 30±17      | 35±18     | 41±14          | 52±33                   |
| Tmax  | 8,2±4,5              | 11,3±6,3  | 6,4±2,6    | 7,6±2,9   | 7,8±2,8        | 10,1±4,3                |
| K1  | 2,9±1,4              | 2,3±1,5   | 3,6±1,6    | 3,4±1,9   | 2,4±0,6        | 2,3±1,2                 |
| K2  | 1,28                 | 0,91*     | 1,42       | 1,55      | 1,30           | 0,88*                   |
| K3  | 20                   | 40        | 0          | 0         | 20             | 20                      |
| Интегральная<br>оценка<br>(по отношению к<br>плацебо) | 1,00                 | 1,33*     | 0,83       | 0,86      | 1,03           | 1,21*                   |

Примечания: 1) Достоверность отличий для показателей V1, T1, Lmax, Tmax, K1 оценивалась методом однофакторного дисперсионного анализа, для показателей K2, K3 и Интегральной оценки – методом точной вероятности Фишера для четырехпольной таблицы. 2) отличия от плацебо достоверны \* -  $p<0.1$  \*\*  $p<0.05$  \*\*\*  $p<0.01$

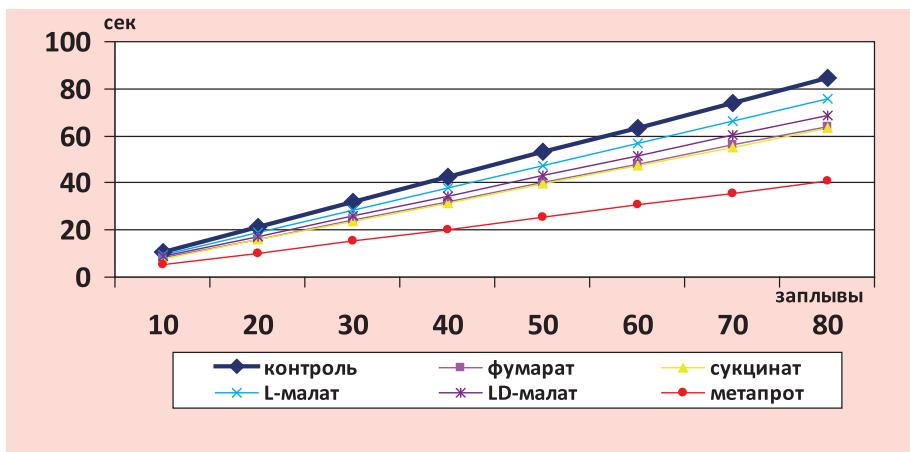


Рис. 27. Графики линейных регрессионных функций формирования утомления в teste челночного плавания без дополнительного утяжеления.

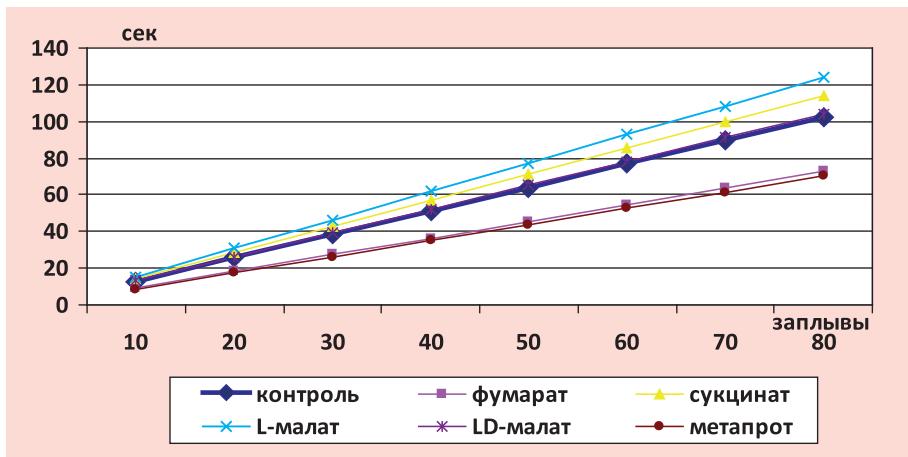


Рис. 28. Графики линейных регрессионных функций формирования утомления в teste челночного плавания с дополнительным утяжелением, равным 2,5% от массы тела.

Введение в модель челночного плавания дополнительной нагрузки в виде утяжеления привело к тому, что только 2 препарата – метапрот и фумарат стали умеренно снижать скорость формирования утомления, а влияние сукцината и малата приводило даже к некоторому ускорению формирования утомления (графики лежат выше линии контроля).

### Метод вынужденного плавания

Оценкой влияния препаратов на скорость развития утомления, т.е. на физическую выносливость, служило время плавания животного. Плавание осуществляется с грузом (свинцовый груз на резиновом кольце, прикрепляемый к корню хвоста), равным 10% от веса тела. Животные плавали с грузом до утомления, о котором свидетельствует погружение животного на дно цилиндра. В этот момент животное быстро извлекали из воды, и обсушивают сухим полотенцем.

В качестве примера применения методики представим результаты исследования препарата семакс и его комбинации с мексидолом и даларгином у крыс линии WAG/GY. Исследуемые препараты вводились животным ректально, на протяжении 10 дней, в следующих дозах: семакс 0,22 мг/кг; мексидол – 11 мг/кг, даларгин – 0,56 мг/кг. Тестирование скорости развития утомления проводилось через сутки после последнего введения препарата.

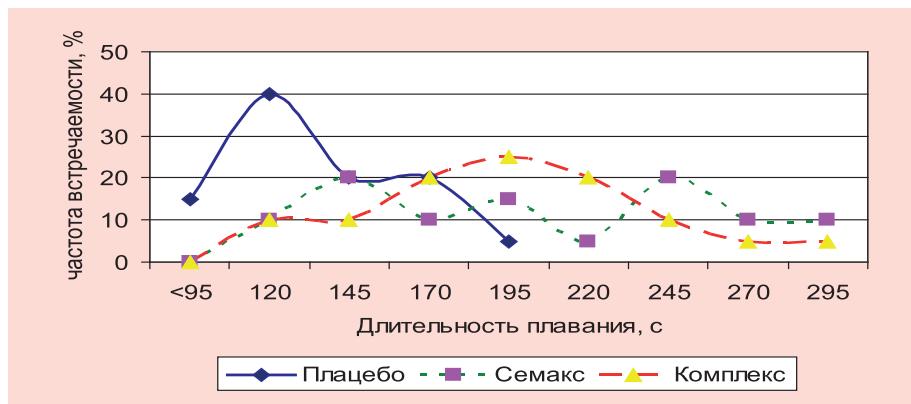


Рис. 29. Развитие утомления у крыс в тесте вынужденного плавания на 11 день наблюдения под влиянием Семакса и комплексного препарата (Семакс +Мексидол+ Даларгина).

Анализ рисунка (Рис. 29) позволяет сделать следующие выводы:

- семакс, и комплексный препарат на его основе существенно влияют на уровень выносливости крыс, увеличивая длительность выполнения ими тяжелых физических нагрузок. При этом эффекты препаратов проявлялись как в снижении доли животных с низкой выносливостью, так и увеличении доли высоко выносливых животных;
- в отношении высоко выносливых животных более эффективно влияет семакс;
- частотная кривая распределения показателя выносливости животных при применении комплексного препарата приближается к виду кривой нормального распределения (в контроле – резко отличается от нее, с демонстрацией признаков экстремальности воздействия). Следовательно, комплексный препарат по своему механизму действия и эффектам компенсирует неблагоприятное экстремальное воздействие тяжелой физической нагрузки на лабораторных животных.

**NB!** В соответствии с правилами графического анализа, оценка эффекта препарата проводится по сдвигу частотной кривой по отношению к плацебо-группе (при близких формах кривой – по сдвигу точек максимумов, при различающихся – по сдвигу площадей под кривой).

Это достаточно простой тест, но не отвечающий на вопрос о механизмах развития утомления. В целях оптимизации и количественной оценки выносливости, работоспособности и утомляемости животных нами была разработана и запатентована кинезогидродинамическая модель.

## **Кинезогидродинамическая модель оценки выносливости, физической работоспособности, утомляемости и скоростных характеристик у животных**

Проблема оценки и количественного измерения выносливости и работоспособности людей, выполняющих работу при воздействии экстремальных факторов (водолазы, профессиональные пловцы, космонавты, спасатели, шахтеры и др.), а также спортсменов в условиях тренировочного и соревновательного процессов, особенно в режиме работы «до отказа», ставит задачи разработки и создания средств повышения энергетических ресурсов, защиты от вредных факторов среды, поиска недопинговых фармакологических средств коррекции и профилактики.

В доступной отечественной и зарубежной литературе, а также в результате проведения патентного поиска, нами не найдено адекватного и однозначного метода, позволяющего построить модель выносливости и работоспособности на лабораторных животных. Оценка выносливости и работоспособности в доклинических условиях осуществляется с помощью многочисленных методов, дающих не полное приближение к решению задачи, но позволяющих косвенно определить характер изменений в организме животных или человека [86]. Основным принципом разработанной нами модели, получившей по фамилии авторов название – метод Каркищенко, является создание гидроканала с изменяющимся ламинарным встречным потоком жидкости, который должно преодолевать подопытное животное [73, 86].

Понятно и объяснимо, что в процессе плавания человек сознательно выбирает направление и конечную цель плавания. У подопытного животного, насильственно помещенного в воду, нет иной мотивации к плаванию кроме инстинкта самосохранения: и направление плавания, и цель его у такого животного одна – по кратчайшему пути к ближайшему безопасному месту (домик-приманка).

Основным принципом кинезогидродинамической модели является создание гидроканала с изменяющимся встречным потоком жидкости, который должно преодолевать лабораторное животное. Гидроканал из прозрачного пластика прямоугольной и равнобокой трапециевидной формы в поперечном сечении длиной 200 см, оснащается с торцевых сторон водосборниками, обеспечивающими ламинарность потоков

воды, циркуляционным насосом с регулируемой мощностью прокачки, теплообменниками для нагрева или охлаждения прокачиваемой жидкости. После включения циркулярного насоса система стабилизируется на скорости квазиламинарного потока воды не ниже 5 м/мин и температуре воды +24°.

«Правильное» направление движения в гидроканале у животных вырабатывается в ходе предварительного обучения с использованием в конце маршрута домика-приманки (имитация домика-норки типа «скворечник»), который по ходу обучения можно отодвигать дальше к торцу гидроканала. Обучение животных осуществляется на протяжении 3 дней. Установленные на борту гидроканала градуированная шкала, датчики перемещения животного, видеокамера сопровождения обеспечивают корректную регистрацию кинезодинамики, скорость перемещения и длительность плавания животного. Плавание животных может осуществляться как без дополнительного отягощения, так и с дополнительным грузом (обычно 7% от массы животного), закрепляемого резиновым кольцом к корню хвоста.

Несомненным преимуществом модели является возможность плавного изменения нагрузки, в том числе – имитация финишного рывка животного.

Компьютерная обработка результатов исследования позволяет сопоставлять режимы нагрузок, этапы энергопродукции, признаки утомления животных, что позволяет получать информацию для всестороннего анализа влияния изучаемых фармакологических средств на физическую работоспособность животных [72, 86].

Нами был разработан и запатентован принципиально новый подход к оценке средств для спортивной фармакологии, дающий строго количественные, компьютеризированные характеристики раздельных показателей работоспособности, выносливости, утомляемости и скоростных характеристик лабораторных животных [72, 86].

На рисунке (Рис. 30) представлена принципиальная схема кинезогидродинамической модели. Для исследования кинезогидродинамических характеристик подопытных животных (лабораторные крысы WAG/GY) используют гидроканал (физические размеры чаши гидроканала в виде параллелепипеда – прямоугольная форма в поперечном сечении – составляют 0,4×0,2×0,4 м). Длина канала составляла от 100 до 200 см. Высота уровня жидкости равна 0,2 м.

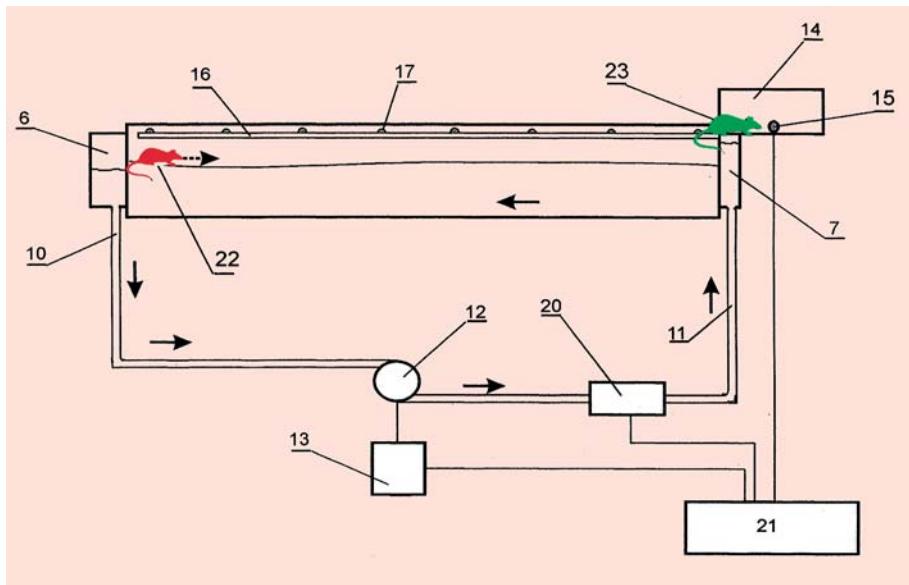


Рис. 30. Принципиальная схема кинезогидродинамической модели Каркищенко. Обозначения:

- 1 – чаша;
- 2, 3, 4, 5 – торцевые и боковые стенки чаши, соответственно;
- 6 и 7 – сообщающиеся с атмосферой водосборники;
- 8 и 9 – входные и сливные отверстия, соответственно;
- 10 и 11 – трубопроводы;
- 12 – циркуляционный насос;
- 13 – регулятор скорости вращения;
- 14 – домик-приманка;
- 15 – емкостной датчик отключения системы прокачки;
- 16 – калибровочная шкала;
- 17 – датчики перемещения;
- 18 – видеокамера сопровождения;
- 19 – датчик температуры;
- 20 – узел подогрева или охлаждения прокачиваемой жидкости;
- 21 – компьютер;
- 22 - стартовое положение;
- 23 - финишное положение.

Преимущество модели (устройство для кинезогидродинамических исследований - Рис. 31) заключается, прежде всего, в объективизации и визуализации регистрируемых эффектов, получении дополнительной информации, сравнении и корреляции с биохимическими параметрами, исключении субъективных и неточных методов измерений, применяющихся в других методах.



Рис. 31. Устройство для кинезогидродинамического моделирования.

### Фармакологический анализ параметров в кинезогидродинамической модели

Для исследования кинезогидродинамических характеристик подопытных животных (лабораторные крысы WAG/GY) используют гидроканал с водой термокомфортной для животных температуры. После включения циркуляционного насоса система стабилизируется по скорости квазиалмонарного потока воды не ниже 5 м/мин и температуре воды +24°C. В эксперименте были использованы 36 крыс, самки, массой  $200 \pm 12,2$  г. После заплыva животное быстро извлекали из домика-приманки, и обсушивали сухим полотенцем. Животные предварительно в течение 3-х дней «тренировались», обучались плаванию. Снятие показателей осуществляли в 4 этапа, до введения на 1, 2 и 3-е сутки после ежедневного введения препаратов, по истечении полутора часов.

При помощи этой модели изучали влияние нейромедиаторов на выносливость, работоспособность, утомление лабораторных животных при работе «до отказа».

Системное накопление в мозге нейромедиаторов достигалось с помощью фармакологических препаратов.

1. **Ацетилхолин** накапливается за счет применения **галантамина** (препарат «Нивалин», в дозе 1 мг/кг, перорально). Это селективный, конкурентный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, который стимулирует никотиновые рецепторы и повышает чувствительность постсинаптической мембраны к ацетилхолину. Облегчает проведение

возбуждения в нервно-мышечном синапсе и восстанавливает нервно-мышечную проводимость. Повышенная активность холинергической системы, галантамин улучшает когнитивные функции у животных и человека.

**2. Гамма-аминомасляная кислота** (препарат «Аминалон», в дозе 60 мг/кг, перорально) – ноотропное средство, широко распространено в ЦНС человека и млекопитающих и примерно в 50% выявляется во всех нервных окончаниях мозга. ГАМК является основным тормозным нейромедиатором, биогенным веществом, принимающим участие в нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге.

**3. Серотонин** накапливался за счет применения *сертралина* (препарат «Ципролекс», в дозе 1 мг/кг, перорально) – антидепрессанта, селективного ингибитора обратного захвата преимущественно серотонина, не взаимодействующего с м-холино-, серотониновыми, допаминовыми, гистаминовыми, адрено-, ГАМК- иベンзодиазепиновыми рецепторами.

**4. Дофамин** накапливался за счет применения *накома* (препарат «Наком», в дозе 180 мг/кг, перорально) – противопаркинсонического средства, устраняющего или уменьшающего напряженность мышц, скованность движений, затем уменьшающего дрожание рук, головы, признаки паркинсонизма и модулирующего поведение и двигательную активность животных. Наком содержит L-ДОФА, предшественник Дофамина, и карбидопу – периферический ингибитор фермента ДОФА-декарбоксилазы, фермента, разрушающего L-ДОФА в крови и периферических тканях. В результате действия Накома происходит накопление L-ДОФА в крови до уровня проницаемости через гематоэнцефалического барьера и ее эффективное накопление в тканях мозга.

**5. Норадреналин** накапливался за счет применения *атомоксетина* (препарат «Стратерра», в дозе 1 мг/кг, перорально) – высокоселективного мощного ингибитора пресинаптических переносчиков норадреналина с минимальным воздействием на другие норадренергические рецепторы. Атомоксетин не относится к психостимуляторам, нормализует дефицит внимания и гиперактивность животных и человека.

Работоспособность оценивали общим расстоянием проплыва в метрах. Накопление нейромедиаторов показало следующие результаты. Повышение содержания ацетилхолина – увеличение работоспособности на 100%, ГАМК – 154%, серотонина – на 56%, норадреналина – на 95%. Введение дофамина привело к уменьшению работоспособности на 344%. Эти изменения наблюдались в соотношении действия нейромедиаторов как к фоновым, так и к контрольным показателям.

Существующие методические приемы не позволяют четко разграничить параметры изменения работоспособности и выносливость. Подразумевается, что работоспособность – это свойство организма в течение заданного времени и с определенной эффективностью выполнять максимально возможное количество работы. В то же время выносливость – это способность совершать работу заданного характера в течение возможно более длительного времени.

Только кинезогидродинамическая модель позволяет количественно разграничить работоспособность (Рис. 32) и выносливость (Рис. 33).

Подопытные животные, в мозге которых накапливался ацетилхолин, показали увеличение выносливости на 51%, в группах ГАМК – на 44%, серотонина – на 56%, норадренолина – на 66%. Дофамин не так значительно повысил работоспособность, на 30%.

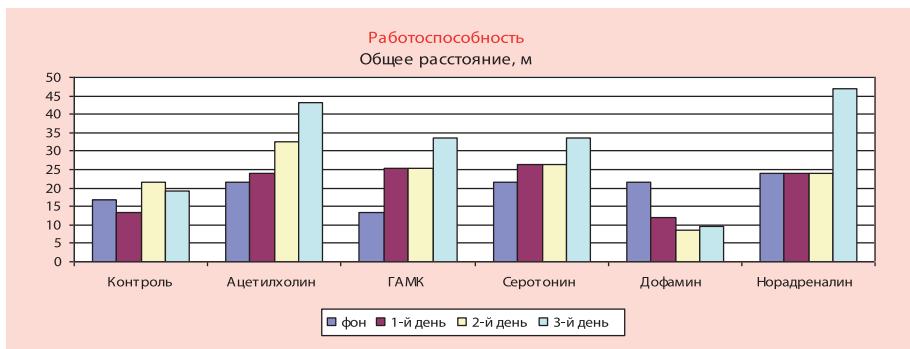


Рис. 32. Показатели работоспособности крыс в кинезогидродинамическом канале при изменении нейромедиаторного пейзажа.

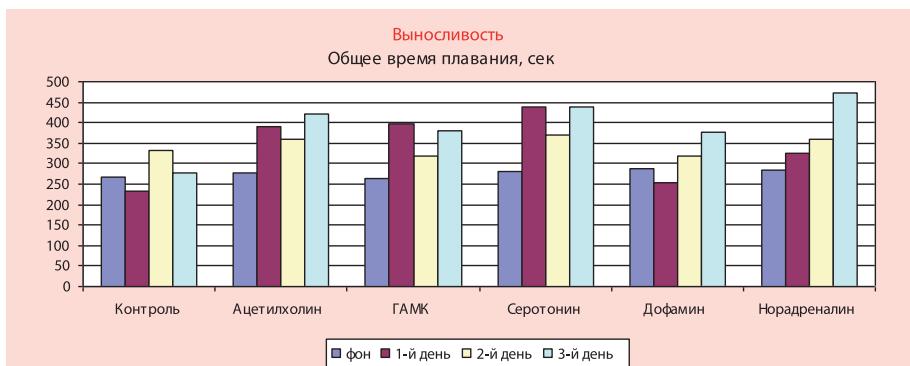


Рис. 33. Оценка выносливости крыс в кинезогидродинамическом канале при изменении нейромедиаторного пейзажа.

По показателям, работоспособности и выносливости высокие значения были зафиксированы в группе с накоплением ГАМК. Достаточно высокие показатели отмечаются в группах животных, в мозге которых накапливались серотонин и ацетилхолин. Однако по показателям выносливости лидирующее значение наблюдалось при 3-дневном накоплении в мозге животных норадреналина.

Кинезогидродинамическая модель позволяет количественно оценить процессы утомления. Об утомлении можно судить по общему количеству заплыпов как в группе исследованных животных, так и индивидуумов. Чем больше заплыпов совершается животным, тем медленнее оно утомляется (Рис. 34).

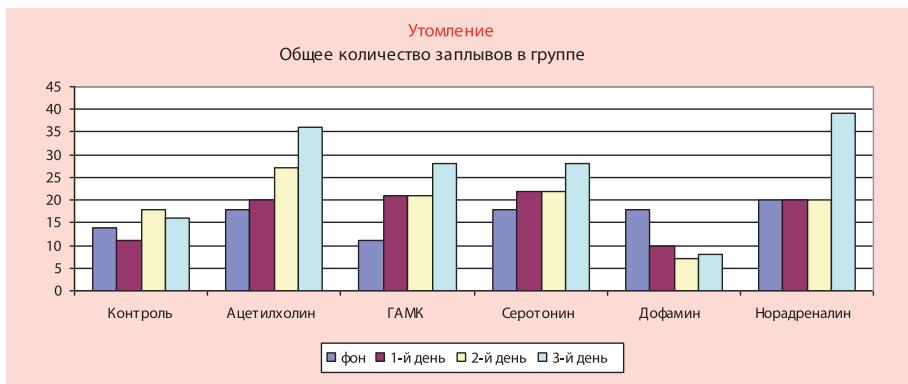


Рис. 34. Особенности утомления крыс в кинезогидродинамическом канале при изменении нейромедиаторного пейзажа.

Накопление ацетилхолина увеличивало общее количество заплызов на 100%, накопление ГАМК – на 154%; серотонина – на 55%. Дофамин, наоборот, привел к увеличению утомляемости и снижению количества заплызов на 44%. Накопление норадреналина привело к увеличению количества заплызов на третий день почти в 2 раза (на 95%), при сохранении результатов на фоновом уровне в 1-й и во 2-й дни.

Достаточно важной характеристикой работоспособности являются скоростные свойства, которые также могут быть определены в кинезогидродинамической модели (Рис. 35).

Накопление ацетилхолина приводит к увеличению скорости плавания в группе животных почти на 34%. Накопление ГАМК – на 78%. Накопление норадреналина на 3-й день увеличивает скорость на 18%. В то время как накопление дофамина вызывает снижение скорости плавания животных на 65%. Накопление серотонина не оказывает выраженного действия на скорость плавания животных.

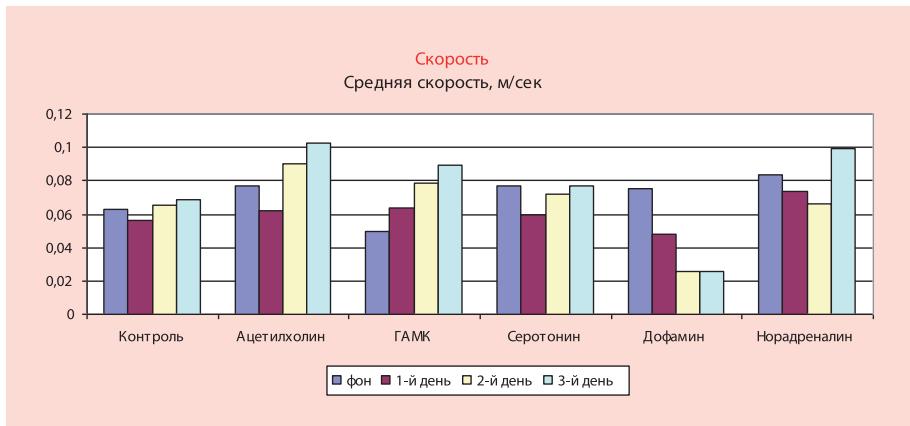


Рис. 35. Особенности скорости плавания крыс в кинезогидродинамическом канале при изменении нейромедиаторного пейзажа.

### Оценка выносливости и статокинетики животных на вращающемся или скользком стержне

#### Исследования на ротароде

Прибор предназначен для оценки чувства равновесия, способности удерживаться на вращающемся барабане [257]. В этом тесте выносливость – это способность совершать работу заданного характера в течение возможно более длительного времени.

Помимо стандартных возможностей, нами модифицирован этот тест для оценки выносливости и утомляемости (Рис. 36). Увеличение скорости вращения барабана провоцирует более быстрое падение с установки. Обычно регистрируется максимальная скорость, при которой животное может на нем удержаться 20-30 секунд. После падения с барабана на токовую площадку, животное, стимулированное электрическим током, запрыгивает на вращающийся барабан. Необходимо постоянно запрыгивать на вращающийся барабан позволило разработать модификацию методики исследования на ротароде, позволяющую оценивать скорость развития утомления. При этом фиксируется время, спустя которое животное, несмотря на электрическую стимуляцию на токовой площадке, уже не может запрыгнуть на вращающийся барабан [73].



Рис. 36. Тест на ротароде.

Увеличение времени выполнения теста более чем на 10% (естественный предел колебаний скорости утомления при прерывистом физическом воздействии) свидетельствует о замедлении скорости формирования утомления у животного. В то же время, если на фоне применения фармакологического средства время удержания животного на врачающемся барабане в единичном цикле снижается, и для стандартизации условий необходимо использовать более медленную скорость вращения барабана, то это может свидетельствовать о негативном влиянии изучаемого фармакологического средства на чувство равновесия, координацию движения и, естественно, выносливость у лабораторных животных.

В качестве примера исследований на ротароде представлены результаты изучения пептидного препарата семакс. Препарат вводился лабораторным животным ежедневно ректально в дозе 20 мг/кг.

Тест проводился на лабораторных крысах WAG/GY. Выносливость животных тестирулась еженедельно, в течение всего курса введения исследуемого препарата (21 день) и спустя 7 дней после его окончания (следовые эффекты). Каждое животное помещалось в закрытую камеру (30x30x40 см) с отверстиями для воздухообмена. Пол камеры состоял из стальных стержней, на которые подавалось постоянное напряжение 35-40 В. Это вынуждало крысу запрыгивать на вращающийся вал, поднятый на высоту 15 см от пола и покрытый мягким пористым материалом (диаметр вала – 7 см, скорость вращения – 1,5 об./сек) и в течение эксперимента передвигаться на нем.

Фиксировалась общая длительность пребывания животного на валу, окончание эксперимента определялось по снижению выносливости и физической усталости крысы, падающей на электрический пол камеры и

не способной подняться на вал снова. Аналогичным способом были получены фоновые данные (до начала введения препаратов) и соответствующие показатели у контрольных животных, которые служили объектом сравнения.

Исследовалось действие пептидного препарата семакс в дозе 0,22 мг/кг при ежедневном ректальном введении. Через 7 дней после начала эксперимента выносливость животных увеличилась на 12%, через 14 дней – на 23% (+11% по отношению к 7 дню), спустя еще неделю (на 21-й день) она возросла на 263% (+251% по отношению к 7 дню, +240% по отношению к 14 дню), а через неделю после окончания введения – снизилась, составив +189% к фону (+177% по отношению к 7 дню, +166% по отношению к 14 дню и -74% по отношению к 21 дню). У животных контрольной группы выносливость незначительно увеличивалась, что было связано с привыканием животных к стрессам и тренировками (Рис. 37).

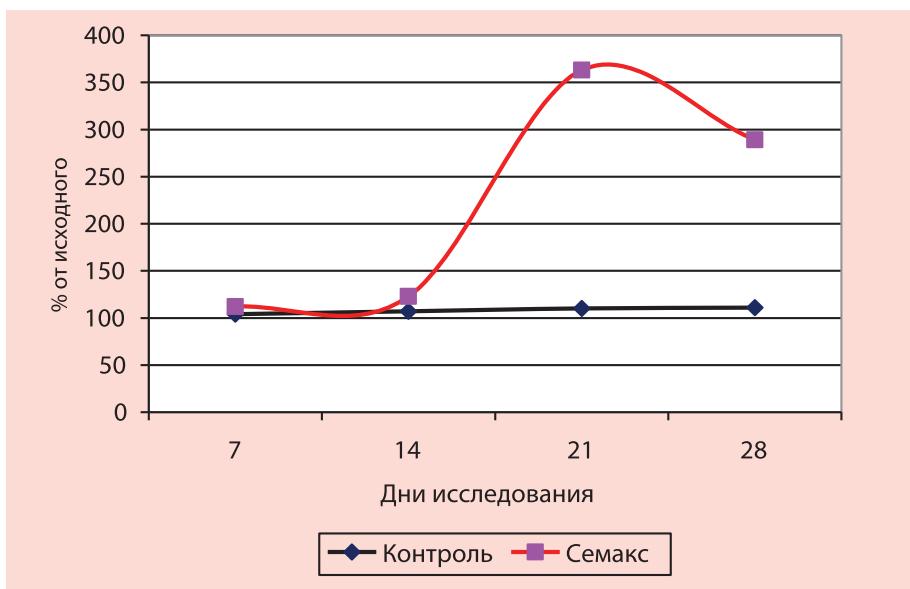


Рис. 37. Динамика адаптации к нагрузкам при применении семакса.

Так как максимальная эффективность препарата была отмечена в конце его курсового применения (на 21 день), то для более детального анализа его действия представлены результаты частотного анализа времени срыва работоспособности (продолжительность выполнения теста), характеризующего формирование утомления (Рис. 38).

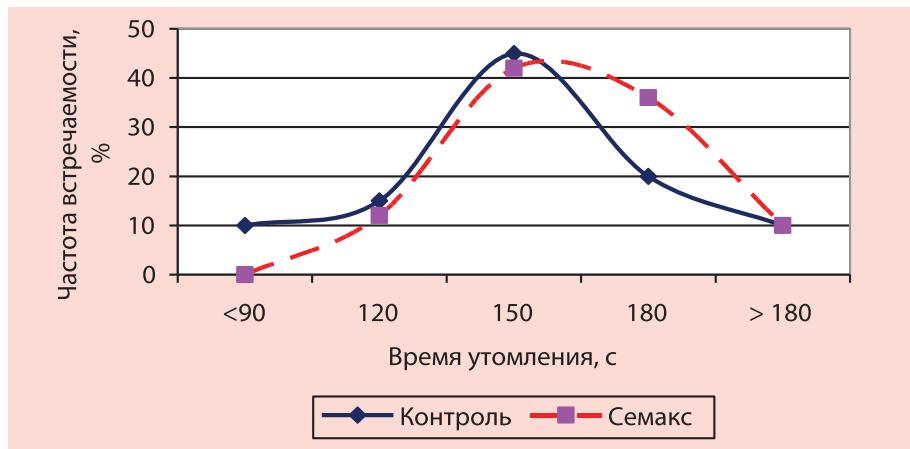


Рис. 38. Развитие утомления крыс в тесте удержания на ротароде.

Анализ рисунка (Рис. 38) показывает, что семакс вызывает перераспределение животных по диапазонам утомляемости (из группы низкоустойчивых к утомлению в средний диапазон, со смещением из среднего диапазона устойчивости в группу с повышенной устойчивостью к утомлению). Отмеченное увеличение устойчивости к утомлению при применении семакса имеет уровень значимости  $p = 0,1$ , то есть находится на уровне статистических тенденций.

### Удержание на стержне

Для оценки сохранности физической работоспособности лабораторных животных при фармакологическом воздействии обычно используется стандартный скрининговый метод оценки времени удержания животного на вертикальном скользком стержне.

Для проведения теста животное размещается на середине закрепленного на штативе на высоте не менее 1 м над полом скользкого стеклянного стержня головой вверх. Фиксируется время удержания животного на стержне в секундах. О сохранности физической работоспособности на фоне фармакологического воздействия судят по отсутствию достоверных сдвигов показателя в сравнении с группой плацебо-контроля.

**NB!** Показатель статической мышечной выносливости лабораторных животных в teste удержания на вертикальном стержне является одним из самых простых по цене вопроса показателей физической активности.

Однако результаты, характеризующие выносливость контрольной группы, в различных источниках существенно отличаются, что затрудняет сопоставление и интерпретацию результатов, полученных при проведении этого теста.

В связи с этим нами было выполнено промежуточное дополнительное исследование вариативности времени удержания животных на вертикальном стержне.

На рисунке (Рис. 39) представлена кривая частот распределения времени удержания животных на вертикальном стержне.

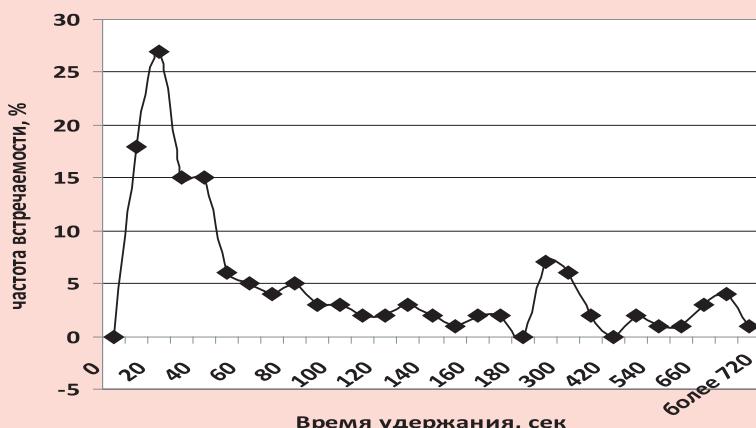


Рис. 39. Кривая частотного распределения показателя времени удержания животных на вертикальном стержне (интактные животные).

Как видно из рисунка, кривая частотного распределения времени удержания интактных лабораторных животных (белых мышей) на вертикальном стержне далека от вида кривой нормального распределения, однако отдельные ее участки похожи на куполообразную кривую нормального распределения. В связи с этим логичным является разбиение области построения на 4 интервала: от 0 до 90 секунд, от 90 до 180 секунд, от 180 до 420 секунд, и интервал более 420 секунд.

При сравнении экспериментальных рядов данных интервальным методом для каждого интервала определяется Т-балл каждого экспериментального значения, и затем усредненная разница Т-баллов для каждого интервала умножается на «весовой коэффициент» интервала (равный

доле числа наблюдений в данном интервале у интактных животных). В результате получаем показатель смещения от эталонной кривой частотного распределения, с помощью которого, исходя из свойств нормированного Т-распределения, и оценивается степень достоверности различий.

Т-балл экспериментального значения, относящегося к определенному интервалу, рассчитывается по следующей формуле:

$$T(x_i) = 50 + 10 * ((X_i - X_s) / \sigma_i) \quad (10)$$

Отклонение от кривой распределения в пределах соответствующего интервала для конкретного значения определяется как

$$\Delta T(i) = T(x_i) - 50. \quad (11)$$

А общее отклонение от кривой распределения

$$\Delta T = K_1 * \Sigma \Delta T_{(1)} / N_1 + K_2 * \Sigma \Delta T_{(2)} / N_2 + K_3 * \Sigma \Delta T_{(3)} / N_3 + K_4 * \Sigma \Delta T_{(4)} / N_4 \quad (12)$$

где  $N_1, N_2, N_3, N_4$  – число наблюдений, попавших в соответствующий интервал значений показателя времени удержания животного на вертикальном стержне

Нормативные параметры интервалов для белых беспородных мышей, необходимые для расчетов, приведены в таблице (Таблица 24).

Если полученное значение  $\Delta T$  находится в диапазоне от -5 до +5, то экспериментальный ряд не имеет статистически значимых отличий от ряда сравнения ( $p > 0,1$ ). Если значения  $\Delta T$  находятся в диапазоне от -10 до -5 или от +5 до +10, то отличия имеют уровень значимости статистических тенденций ( $0,1 > p > 0,05$ ). Если значения  $\Delta T$  находятся в диапазоне от -15 до -10 или от +10 до +15, то отличия имеют уровень значимости статистической достоверности ( $0,05 > p > 0,01$ ). Если значения  $\Delta T$  находятся в диапазоне менее -15 или более +15, то отличия имеют уровень значимости статистической достоверности  $p < 0,01$ .

Таблица 24

#### Нормативные параметры интервалов кривой распределения времени удержания лабораторных мышей на вертикальном стержне.

| № интервала | Диапазон значений ВУ (сек) | Среднее значение для интервала ( $X_i$ ) | Стандартное отклонение для интервала ( $\sigma_i$ ) | Весовой коэффициент интервала (К) |
|-------------|----------------------------|--|---|-----------------------------------|
| 1           | До 90                      | 28,3                                     | 21,7  | 0,7                               |
| 2           | От 90 до 180               | 126,9                                    | 24,2  | 0,1                               |
| 3           | От 180 до 420              | 241,7                                    | 38,9  | 0,12                              |
| 4           | Более 420                  | 623,7                                    | 107,9   | 0,08                              |

В качестве примера (Таблица 25) представлены результаты тестирования на модели удержания животного на скользком вертикальном стержне однократного перорального применения разных доз седативных растений.

Таблица 25

**Время удержания животных на вертикальном стержне при приеме исследуемых доз растительных экстрактов с седативным действием**

| Экстракт  | Доза, мг/кг | Среднее время удержания, сек | ΔT   | P    |
|-----------|-------------|------------------------------|------|------|
| Плацебо   |             | 136                          |      |      |
| Хмель     | 10          | 119                          | -1   |      |
|           | 25          | 9                            | -6   |      |
|           | 50          | 39                           | -1   | 0,09 |
| Валериана | 10          | 27                           | -0,3 |      |
|           | 25          | 191                          | +3,5 |      |
|           | 50          | 35                           | -2   |      |
| Пустырник | 10          | 53                           | -1   |      |
|           | 25          | 59                           | +1   |      |
|           | 50          | 288                          | +2,5 |      |
| Боярышник | 10          | 154                          | +9,3 | 0,06 |
|           | 25          | 118                          | +4,1 |      |
|           | 50          | 127                          | +3,9 |      |

Анализ таблицы (Таблица 25) показывает, что снижение времени удержания животных на вертикальном стержне, свидетельствующее об ухудшении показателя статической мышечной выносливости, отмечается только при приеме экстракта хмеля в дозе 25 мг/кг. В то же время, позитивные сдвиги этого показателя были выявлены при применении экстракта боярышника в дозе 10 мг/кг.

### Тест на силу хватки

Прибор [73] состоит из решетки, подсоединеной к динамометру. При поднесении животного к решетке, оно цепляется за нее пальцами лап. Затем исследователь начинает осторожно оттягивать животное назад до усилия, необходимого для отрыва животного от решетки (Рис. 40). По показаниям динамометра регистрируется усилие, необходимое для того, чтобы животное разжало пальцы кистей или стоп. Современные установки позволяют автоматически регистрировать все необходимые параметры.



Рис. 40. Тест на силу хватки (Gripstrengthsystem).

## Оценка равновесия и координации

«Прогулка по приподнятой перекладине» (*raised-beamwalking*). Используется для оценки равновесия. Система представляет собой приподнятую перекладину разной конфигурации и толщины и закрытую безопасную платформу. Животное обучают проходить по перекладине. Фиксируется время прохода, соскальзывания лап, падения. При нарушении равновесия удлиняется время латентного периода перехода за счет того, что животное цепко держится лапами за перекладину [273].

Анализ походки по следам (*gait analysis system*). Тест для оценки координации животного. Установка представляет собой коридор, по которому животное обучается проходить. Регистрируют время и скорость прохода, продолжительность касания пола каждой частью тела животного (каждая нога, хвост, живот, нос). В норме центр следа стопы падает на центр предшествующего следа кисти. При нарушении координации постановка задней лапы изменяется.

## Методы оценки поведенческой активности животных

Для оценки базовых этологических показателей поведения животных может быть использован тест «Открытое поле», позволяющий охарактеризовать их ориентировочную активность (ОА), поисковую активность (ПА), эмоциональную лабильность (ЭЛ) и агрессивность (Аг). Кроме этих, базовых показателей, в teste открытого поля также регистрируется общая двигательная активность (ОДА) и дополнительный показатель психологического комфорта животных – груминг (количество умывательных движений) [2, 73, 111, 146].

Тест *openfield* был разработан американским исследователем Холлом [279] для оценки общей и исследовательской активности. Классическая установка представляет собой арену, поделенную на одинаковые квадраты. В центр помещается животное, регистрируется число пересеченных квадратов, то есть пройденное за определенное время (обычно 10 мин) расстояние.

Помещение животного (крысы) в новое окружение ведет к возникновению исследовательского поведения, которому в то же время препятствуют условия, вызывающие страх. Две антагонистические тенденции характеризуются различным временным ходом. По этой причине, несмо-

тря на уменьшение страха, активность животного и его познавательная деятельность к концу опыта снижается. Лучшим выражением уменьшения страха у животных является исследование ими внутренних секторов, которое постепенно становится более интенсивным от опыта к опыту.

Как правило, ориентировочно-исследовательская реакция крыс оценивается по горизонтальной и вертикальной двигательной активности, времени реакции обнюхивания. В то время как эмоциональный статус животного оценивают по числу болюсов, уринаций, груминговой активности, времени выхода из центра и времени замирания [73]. Все эти показатели изменяются при введении в организм различных фармакологических препаратов, а также при действии физических и социальных факторов.

Современные установки снабжаются фотоэлементами либо датчиками вибрации, и процессорами, позволяющими фиксировать различные виды локомоторной активности (базовую, исследовательскую, груминг, вертикальную активность, стереотипные движения), фиксировать траекторию движения, рассчитывать соотношения нахождения животного в центре и на периферии поля. Данные преобразовываются в цифровой формат.

Исследование проводят на приборе, представляющем собой специальную площадку размером 80\*80 см с 16-ю квадратами и 16-ю отверстиями (в каждом квадрате), размещенную на расстоянии 30 см над полом. Стандартное время наблюдения за спонтанным поведением животного в скрининговых фармакологических исследованиях – 3 минуты. При необходимости более полной детализации поведенческой активности животных время наблюдения увеличивают до 10 минут.

В ходе короткого 3-минутного исследования регистрируются следующие показатели:

- число обследованных квадратов (A)
- число подъемов на задние лапы – стоек (b)
- число квадратов, в которых были сделаны стойки (B)
- число заглядываний за край поля (c)
- число квадратов, в которых были заглядывания за край (C)
- число заглядываний в отверстия (n)
- число квадратов, в которых были заглядывания в отверстия (N)
- количество умывательных движений (Гр)
- число дефекаций (D)
- число уринаций (U).

Затем, по истечении заданного времени, не снимая животное с арены, проверяют реакцию на хлопок (Х) и захват рукой (Н), которые оцениваются в баллах (от 0 до 4).

Расчет этологических показателей проводится по следующим формулам:

$$\text{Ориентировочная активность} \quad OA = a/A + b/B$$

$$\text{Поисковая активность} \quad PA = n/N + c/C$$

$$\text{Эмоциональная лабильность} \quad EL = D + U$$

$$\text{Агрессивность} \quad Ag = H + X$$

Общая двигательная активность оценивается по показателю (a/10)

Групповой показатель психологической комфортности животных (ПК) определяется как доля животных в группе, у которых отмечался груминг.

В качестве примера использования теста «Открытое поле» в фармакологических исследованиях представлены данные, отражающие влияние адаптогенных растений и некоторых их комбинаций на поведенческие реакции животных. Полученные данные (Таблица 26) анализируются, в первую очередь, с точки зрения возможного негативного влияния на поведенческую активность лабораторных животных.

Так, основным поведенческим эффектом приема родиолы был резкий рост поисковой активности животных при умеренном снижении общей двигательной и ориентировочной активности, а также повышение психологической комфортности животных. Эти данные можно рассматривать как проявление известных эффектов влияния активных компонентов этого растения на восходящие пути мозга, его способности повышать интеллектуальную эффективность человека.

Основным эффектом элеутерококка можно считать снижение агрессивности при его приеме и некоторого повышения психологической комфортности.

Комбинация, содержащая родиолу с лимонником (для которой характерна наиболее выраженное влияние на физическую работоспособность), характеризуются выраженным усилением эмоциональной лабильности животных, что может ограничивать возможность применения этих комплексов (особенно при курсовом применении) на фоне эмоционального стресса, астенических реакций, интенсивных физических нагрузок на грани вегетативного срыва.

Лимонник, аралия, а также сочетания лимонника с элеутерококком и аралией не проявили негативного влияния на показатели поведенческой активности животных.

Таблица 26

**Влияние адаптогенов на поведенческие характеристики животных  
в teste открытого поля**

| Препарат                      | M    | m    | % от плацебо | p      |
|-------------------------------|------|------|--------------|--------|
| Общая двигательная активность |      |      |              |        |
| Плацебо                       | 4    | 3,9  | 100          | 1      |
| Родиола (Р)                   | 2,7  | 4,1  | 68           | 0,06   |
| Элеутерококк (Э)              | 3,4  | 4,8  | 85           | 0,41   |
| Лимонник (Л)                  | 2,3  | 2,4  | 58           | 0,01   |
| Аралия (А)                    | 4,9  | 7,5  | 123          | 0,24   |
| РЛ                            | 2,5  | 3    | 63           | 0,02   |
| ЛЭ                            | 4    | 4,3  | 100          | 0,94   |
| АЛ                            | 3,3  | 5,9  | 83           | 0,35   |
| Поисковая активность          |      |      |              |        |
| Плацебо                       | 5,19 | 0,48 | 100%         | 1      |
| Родиола                       | 8,31 | 0,61 | 160%         | 0,0006 |
| Элеутерококк                  | 3,79 | 0,61 | 73%          | 0,12   |
| Лимонник                      | 4,74 | 0,31 | 91%          | 0,64   |
| Аралия                        | 4,08 | 0,31 | 79%          | 0,19   |
| РЛ                            | 4,03 | 0,14 | 78%          | 0,15   |
| ЛЭ                            | 3,26 | 0,28 | 63%          | 0,02   |
| АЛ                            | 3,05 | 0,17 | 59%          | 0,009  |
| Ориентировочная активность    |      |      |              |        |
| Плацебо                       | 4,17 | 0,21 | 100          | 1      |
| Родиола                       | 3,24 | 0,31 | 78           | 0,02   |
| Элеутерококк                  | 3,7  | 0,22 | 89           | 0,19   |
| Лимонник                      | 3,4  | 0,45 | 82           | 0,09   |
| Аралия                        | 4,43 | 0,51 | 106          | 0,59   |
| РЛ                            | 2,83 | 0,16 | 68           | 0,0005 |
| ЛЭ                            | 3,86 | 0,33 | 93           | 0,45   |
| АЛ                            | 3,33 | 0,31 | 80           | 0,04   |

| Препарат                  | M    | m    | % от плацебо | p      |
|---------------------------|------|------|--------------|--------|
| Эмоциональная лабильность |      |      |              |        |
| Плацебо                   | 0,86 | 0,21 | 100%         | 1      |
| Родиола                   | 0,6  | 0,31 | 70%          | 0,49   |
| Элеутерококк              | 0,4  | 0,22 | 47%          | 0,19   |
| Лимонник                  | 0,6  | 0,22 | 70%          | 0,45   |
| Аралия                    | 0,7  | 0,33 | 81%          | 0,68   |
| РЛ                        | 2,9  | 0,67 | 337%         | 0,0009 |
| ЛЭ                        | 0,5  | 0,27 | 58%          | 0,33   |
| АЛ                        | 0,8  | 0,5  | 93%          | 0,87   |
| Агрессивность             |      |      |              |        |
| Плацебо                   | 3,1  | 0,21 | 100%         | 1      |
| Родиола                   | 2,6  | 0,27 | 84%          | 0,19   |
| Элеутерококк              | 1,7  | 0,26 | 55%          | 0,0006 |
| Лимонник                  | 2,8  | 0,25 | 90%          | 0,42   |
| Аралия                    | 2,4  | 0,34 | 77%          | 0,09   |
| РЛ                        | 3,9  | 0,28 | 126%         | 0,04   |
| ЛЭ                        | 3,6  | 0,4  | 116%         | 0,24   |
| АЛ                        | 4,2  | 0,42 | 135%         | 0,015  |

Примечание: 1) РЛ, ЛЭ, АЛ – комбинированные препараты, содержащие разовые дозы родиолы, лимонника, элеутерококка или аралии; 2) Достоверность различий с плацебо-группой определялась методом однофакторного дисперсионного анализа.

## **Перспективные методы оценки поведения**

**Компьютерный анализ поведенческих компонентов** является наиболее современным методом оценки локомоторной активности животных. В нашем Центре он проводится с использованием системы Laboras (Metris B.V., Нидерланды), которая позволяет вычислять длительность таких форм поведения как локомоции (горизонтальная активность), неподвижность, стойки (вертикальная активность), груминг, стереотипные движения и др. Кроме того, оценивается время элементов сложного поведения. За каждый временной промежуток по каждому животному определяется процент каждой формы поведения. Полученные данные группируются в зависимости от тестируемого препарата, временного промежутка и формы поведения. Статистическая обработка проводится с помощью пакета программ MATLAB путем вычисления медиан по всем животным, после чего строятся гистограммы распределения форм поведения для каждого временно-го промежутка. Оценку достоверности проводятся с помощью указанных на гистограммах верхних и нижних границ доверительных интервалов, в качестве которых использовали значения 25-й и 75-й процентилей соответственно.

Косвенно о повышении или понижении работоспособности животных также можно сделать вывод с помощью анализа некоторых составляющих их системного поведения: двигательной активности, указывающей на уровень возбуждения центральной нервной системы (ЦНС), и интенсивности груминга, являющегося показателем комфорtnого (или дискомфорtnого) состояния.

В качестве примера представлены результаты исследования системного поведения животных при введении им различных нейроактивных пептидных соединений (Таблица 27). Полученные данные указывают на то, что по окончании курса введения тестируемых препаратов во всех опытных группах отмечается тенденция к повышению горизонтальной активности, длительности умывания и снижению времени неподвижности по сравнению с фоновыми данными. Аналогичная тенденция наблюдается и в контрольной группе животных, однако эти отличия не столь существенны как в опытных группах. Наиболее ярко указанный эффект (снижение времени замирания и повышение локомоций более чем в несколько раз) прослеживается в группах препаратов под шифрами Пеп-4, 5, 6, 8, 11 и 12.

Таблица 27

**Некоторые этологические показатели крыс, принимавших исследуемые препараты**

| Препарат / показатель | Неподвижность, % |         | Горизонтальная активность, % |         | Груминг, % |         |
|-----------------------|------------------|---------|------------------------------|---------|------------|---------|
|                       | Фон              | 21 день | Фон                          | 21 день | Фон        | 21 день |
| Контроль              | 45               | 40      | 13                           | 16      | 19         | 22      |
| Пеп-1                 | 30               | 19      | 11                           | 25      | 19         | 21      |
| Пеп-2                 | 32               | 14      | 16                           | 24      | 19         | 23      |
| Пеп-3                 | 36               | 29      | 13                           | 22      | 17         | 19      |
| Пеп-4                 | 49               | 26      | 9                            | 24      | 20         | 20      |
| Пеп-5                 | 57               | 25      | 6                            | 22      | 11         | 15      |
| Пеп-6                 | 41               | 20      | 4                            | 23      | 19         | 23      |
| Пеп-7                 | 44               | 23      | 12                           | 24      | 19         | 19      |

Основными преимуществами компьютерного анализа поведения с помощью Laboras являются:

- возможность тестирования многих мелких лабораторных животных – мыши, крысы, хомяки, морские свинки – что крайне важно при выборе оптимальной модели для биомедицинских, доклинических и других исследований;
- полная автоматизированность системы, позволяющая без участия экспериментатора и, соответственно, «человеческого фактора», измерять поведенческие характеристики животных;
- способность работы в полной темноте, когда использования иных методов, таких как видеорегистрация, ограничено или невозможно;
- длительность исследования, составляющая до 7 дней в непрерывном режиме, т.е. testируемые животные при этом находятся в привычных для них условиях (это дает возможность заменить одним обширным тестом несколько простых, таких как «Открытое поле» и т.д.);
- простота и удобство использования, которое не требует дополнительных навыков работы исследователя и особенной профессиональной подготовки.

## Дополнительные и комплексные методики влияния препаратов на физическую работоспособность

К числу дополнительных методик, не имеющих прямого отношения к физической работоспособности, но обычно используемых в экспериментальных исследованиях с лабораторными животными, относятся **тесты на антигипоксическую активность (гипобарическая гипоксия, гипоксия в гермообъеме)** [18, 19].

Включение этих методик в батарею тестов обосновано тем, что вещества с антигипоксической активностью могут оказывать позитивное влияние на процессы восстановления после истощающих физических нагрузок, что было показано в работах многих фармакологов с антигипоксантами (соли гутамина, амтизола), актопротектором бемитилом, ноотропом пирацетамом и другими препаратами метаболического действия.

Кроме того, проба на гипоксическую устойчивость может быть использована для предварительной дифференциации животных на подгруппы устойчивости, так как для низкоустойчивых к гипоксии животных более характерным является преобладание слабого типа нервной системы, повышенной возбудимости, повышенной эмоциональной реактивности, быстрой истощаемости процессов возбуждения, слабости процессов внутреннего торможения, а также повышенная судорожная готовность [87, 145].

**NB!** Гипоксия – явление, которое, согласно современным представлениям, включается в патогенез практически любого заболевания. Несмотря на очевидные различия пусковых механизмов формирования гипоксии экзогенного или эндогенного происхождения, метаболические сдвиги в условиях дефицита кислорода в биологических системах в значительной мере стереотипны [212, 347].

Гипоксические состояния осложняют течение многих заболеваний различного генеза, являясь важнейшей составляющей самых разнообразных нозологических форм патологии, включающих такие типовые патологические процессы как воспаление, лихорадка, шок, ДВС-синдром и другие [153, 191, 203].

В связи со сложностью механизмов нарушений метаболизма, а, соответственно, структуры и функции клеток в различных органах и тканях при гипоксических состояниях различного генеза, очевидны и чрезвычайные трудности медикаментозной коррекции сдвигов метаболического статуса в условиях гипоксии [37, 315]. К тому же, если учесть, что

арсенал лекарственных средств для лечения гипоксического состояния невелик, а имеющиеся антигипоксанты не полностью отвечают требованиям практической медицины из-за низкой эффективности и/или наличия нежелательных побочных действий. Поэтому поиск лекарственных средств для повышения резистентности организма в условиях острой гипобарической гипоксии является актуальной задачей экспериментальной медицины и биологии [128, 132].

Поскольку в доступной нам литературе крайне мало сведений о влиянии низкомолекулярных белков и пептидов животного происхождения на выносливость и работоспособность (как лабораторных животных, так и человека), мы сочли целесообразным проанализировать антигипоксическую активность низкомолекулярных пептидов посредством их курсового введения лабораторным крысам с еженедельной постановкой теста на переносимость острой гипобарической гипоксии.

Эксперимент проведен в НЦБМТ на крысах линии Wistar. В опыте и контроле были использованы самки 3-месячного возраста массой  $200\pm20$  г, по 6 особей в каждой группе. Крысы содержались в вентилируемых клетках изолятной системы «RAIR Isosystem» и получали гранулированный комбикорм (производитель – ООО «Лабораторкорм») ad libitum [87].

Исследуемые вещества – оригинальные препараты пептидного происхождения, полученные из животного сырья и отличающиеся друг от друга размерами и молекулярной массой (от 500 до 1300 Да). Выделяли пептиды разными технологическими методами из различных органов сельскохозяйственных животных. Введение всех препаратов осуществлялось ректально, ежедневно, в течение 21 суток. Контрольной группе животных в аналогичном режиме вводился физ. раствор.

Оценку их влияния осуществляли по тесту индивидуальной чувствительности к острой гипобарической гипоксии. Для этого каждую крысу помещали в барокамеру и «поднимали» на «критическую высоту» (11500 м) со скоростью 165 м/с, где она находилась до агонального состояния. Исследуемые показатели: время первого падения (переход в лежачее положение) животного, характеризующее порог реакции организма на данное воздействие, сек; время жизни на «высоте» (до появления агонального дыхания), сек; время восстановления позы после «спуска» животного с «высоты», сек. Мерой оценки чувствительности животного к острой гипобарической гипоксии служило время жизни на «высоте». Сначала проводили фоновое тестирование крыс, а затем на 7-й, 14-й и 21-й день после начала курса введения оценивалась их устойчивость к гипоксическому воздействию.

Таблица 28

## Оценка антигипоксического эффекта исследуемых препаратов

| Препарат | Время жизни на высоте, с |           |           |           | Коэффициент эффективности защиты |         |         |
|----------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------------|---------|---------|
|          | Фон                      | 7 дней    | 14 дней   | 21 день   | 7 дней                           | 14 дней | 21 день |
| Пеп-1    | 110 ± 65                 | 250 ± 119 | 268 ± 204 | 435 ± 162 | 2,27                             | 2,44    | 3,95    |
| Пеп-2    | 110 ± 65                 | 210 ± 110 | 349 ± 244 | 470 ± 190 | 1,91                             | 3,16    | 4,27    |
| Пеп-3    | 110 ± 65                 | 315 ± 70  | 444 ± 154 | 515 ± 153 | 2,86                             | 4,04    | 4,69    |
| Пеп-4    | 110 ± 65                 | 280 ± 267 | 403 ± 241 | 740 ± 323 | 3,45                             | 3,66    | 6,73    |
| Пеп-5    | 110 ± 65                 | 320 ± 97  | 508 ± 195 | 742 ± 222 | 2,91                             | 4,62    | 6,75    |
| Пеп-6    | 110 ± 65                 | 349 ± 244 | 370 ± 270 | 797 ± 413 | 3,16                             | 3,36    | 7,15    |
| Пеп-7    | 95 ± 12                  | 135 ± 105 | 197 ± 71  | 170 ± 95  | 1,42                             | 1,97    | 1,79    |

Результаты проведенного эксперимента представлены в таблице (Таблица 28). Наиболее активными были препараты под шифрами Пеп-6, Пеп-4 и Пеп-5, которые уже после 7 дней введения увеличили продолжительность жизни «на высоте» опытным животным на 216%, 245% и 191% соответственно. Препараты под шифрами Пеп-3, Пеп-1 и Пеп-2 за тот же срок действия продлили жизнь «на высоте» подопытных крыс соответственно на 186%, 127% и 91%. Антигипоксический эффект всех препаратов сохранился на высоком уровне и в последующие сроки исследований. Так, препарат Пеп-6 на 21 дне введения увеличил «время жизни» животных в опыте относительно 7-го и 14-го дня (у тех же крыс) на 176% и 113%; препарат Пеп-5 – на 46% и 132%; Пеп-2 – на 35% и 124% соответственно и т.д. В целом, эффективность антигипоксической защиты исследуемых препаратов составила на 21-й день от минимального его значения у Пеп-1 – 3,95 до максимального, у Пеп-6 – 7,5, что означает увеличение времени жизни на «высоте» животных опытных групп по сравнению с контролем в 4-7 раз.

### Моделирование спортивного стресса

---

Стресс – это ответная реакция организма на экстремальные условия, нарушающие его спокойствие и равновесие. Любая спортивная ситуация, на которую организм реагирует сильным эмоциональным возбуждением, может стать причиной возникновения стресса. Стресс могут вызвать различные факторы – действующие как положительно, так и отрицательно. Стресс может быть вызван как непосредственным воздействием внешнего фактора (сильного холода, нападения врага), так и психологическим стрессором – например, ожиданием угрозы извне [114]. Изучая причины возникновения, механизм и длительность действия стресса, а также способы выхода из него, можно в определенной степени контролировать стрессовое состояние спортсмена, оценивать действия фармакологических препаратов и многое другое [90, 94, 95, 100, 152].

**NB!** Стressовая реакция позволяет организму быстро мобилизоваться, чтобы противостоять угрозе нарушения гомеостаза (физиологического равновесия), и готовит организм для «борьбы или бегства».

Во время стрессовой реакции организма в тренировочном периоде поднимается уровень гормонов, которые увеличивает скорость поступления глюкозы в мускулатуру, что должно помогать организму справляться с физическим напряжением, необходимым для достижения цели. В то же время обостряется сознание (вероятно, чтобы способствовать переработке информации) и порой притупляется ощущение боли. Замедляются или приостанавливаются такие физиологические процессы, как рост, размножение, воспаление и пищеварение, которые не сопряжены с немедленной выгодой и требуют больших затрат энергии.

Хроническая активация стрессовой реакции может иметь неблагоприятные последствия для здоровья [115, 116]. Если глюкоза постоянно мобилизуется, вместо того, чтобы запасаться, то здоровые ткани атрофируются, и наступает истощение. Сердечно-сосудистые изменения со временем приводят к гипертензии, что плохо сказывается на сердце, кро-

веносных сосудах и почках. Кроме того, когда анаболические процессы без конца откладываются, организм расплачивается нарушением восстановления тканей, снижением плодовитости, ослаблением функций иммунной системы и повышением вероятности развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

### Моделирование стресса у животных

**Иммобилизационная модель** стресса представляет собой создание условий для животного, исключающих его свободное передвижение. Данный тест можно провести с помощью помещения животного в индивидуальную пластиковую клетку-пенал на несколько часов, повторяя процедуру необходимое количество раз. Для крыс иммобилизацию также создают путем помещения животного на несколько часов в узкую пластиковую бутылку с отверстием для дыхания.

**В teste отчаяния (Порсолта, «вынужденного плавания»)** определяют уровень депрессивности животных. При тестировании крыс примерно на 5 мин погружают в прозрачный пластиковый цилиндр, наполненный водой (температура 27–28°C), таким образом, чтобы животное не имело возможности опереться задними конечностями или хвостом о дно цилиндра. Поведенческими показателями служат: количество и время периодов полной недвижимости — индекс депрессивности (ИД). Для характеристики временной структуры вынужденного плавания подсчитывают количество и продолжительность периодов недвижимости, группируя их по четырем основным диапазонам: менее 6 сек, от 6 до 18, от 18 до 36 и более 36 сек. Учитываются также количество фекальных болюсов.

Установка «**Экстраполяционное избавление**» предназначена для изучения когнитивных функций грызунов в условиях острого стресса и позволяет оценить: индивидуальные различия когнитивного стиля решения задачи (поиска пути избавления из острой стресс-ситуации); становление когнитивных функций в онтогенезе; влияние фармакологически-активных веществ на нарушение когнитивных функций, вызванное L-DOPA, апоморфином, фенамином и т.д. Используется для скрининга анксиолитиков, психостимуляторов, нейролептиков, атипичных транквилизаторов, антидепрессантов, нейропротекторов, регуляторных пептидов и фармнутриентов.

Процедура тестирования делится на три основных этапа:

- посадка животного в цилиндр;
- регистрация поведения;
- изъятие животного из установки.

Крысу необходимо аккуратно поместить в воду, опустив ее внутрь прозрачного цилиндра хвостом вниз. Регистрировать поведение крыс в teste можно как в процессе реального эксперимента, так и по видеозаписи. Рекомендуется записывать эксперимент на видео, поскольку поведение животных в teste может быть сложным. Основным вариантом экстраполяционного избавления животного в данной модели является подныривание под стенки цилиндра с выходом «на свободу». Количество мерой выполнения teste является время, затрачиваемое животным на поиск решения.

В качестве стрессовых моделей в отдельных ситуациях могут использоваться *гипоксические* (ранее описанная гипобарическая гипоксия, или технически более простая гиперкапническая гипоксия). При гиперкапнической гипоксии экспериментальное животное помещается в герметичный стеклянный сосуд стандартной емкости. В процессе эксперимента животное потребляет некоторую часть кислорода, заменяя его равнозенным количеством углекислого газа. Метод позволяет следить за поведением животного, регистрировать частоту дыхательных движений, а также фиксировать основной параметр – продолжительность жизни (критерием гибели служит момент полной остановки дыхания). Концентрация  $\text{CO}_2$  во вдыхаемой смеси составляет 4-5%, дефицит  $\text{O}_2$  – 4,8-6%. Главным недостатком описанной модели является невозможность регистрации многих параметров жизнедеятельности и ограничение возможности воздействия на организм во время опыта (применение раздражителей, введение лекарственных веществ) без нарушения герметичности системы. В случае использования этой модели только для создания стрессового воздействия животное извлекается из-под колпака не дожидаясь его гибели, при появлении первых признаков дискоординированного поведения.

Также применяется *тест индивидуальной чувствительности к острой гипобарической гипоксии*. Для этого каждую крысу помещают в барокамеру и «поднимают» на «субкритическую высоту» (11000 м) со скоростью 165 м/с, где она находится до первого падения (переход в лежачее положение) животного, характеризующее порог реакции организма на данное воздействие.

Стрессом для многих животных также является и противоположное состояние – перенасыщение кислородом (**гипероксия**), данную модель также можно использовать в биомедицинских исследованиях.

При исследовании влияния физических факторов стресса (гипоксия, гипероксия, температурные воздействия) о выраженности стресс-реакций животных судят по иным признакам стресса (биохимическим, морфологическим, поведенческим).

Стресс-фактором для лабораторных животных также является **физическая нагрузка и готовность к ней** (при предварительном обучении). Обычно проводится физическая нагрузка по методике ротарода. В отличие от ранее описанных методов, данный тест проводится в закрытой камере, с регулируемыми отверстиями для воздухообмена. В течение эксперимента на крысах животное передвигается на вращающемся вале, покрытом мягким, пористым материалом. Вал был поднят на некоторую высоту от пола, а сам пол камеры состоит из стальных стержней, на которые подается постоянное напряжение примерно 25-35 В. Длительность эксперимента составляет обычно около 40 минут с момента научения животного (прекращения падений с вала), окончание определяется визуально, по снижению координации, выносливости и физической усталости крысы, расслабляющей мышцы и падающей на электрический пол камеры.

С помощью указанной выше камеры можно также проводить тест на **электрокожное раздражение**, вызывающее у крыс состояние тревоги, страха и болевого стресса, вплоть до шока.

**Тесты на агрессивное поведение** (определение порога электрической стимуляции, при которой помещенные в тесные условия два животных начинают демонстрировать агрессивное поведение). Включение этой методики в батарею тестов обосновано, во-первых, тем, что умеренное повышение агрессивности многими специалистами в области спорта расценивается как важный компонент психологической готовности к соревнованиям, настроенности на победу. С другой стороны, повышение порога агрессивности отражает рост толерантности к стрессу, что способствует более адекватному течению восстановительных процессов в межсоревновательный и тренировочный периоды. Наличие агрессии в поведении крыс в определенные периоды исследования может объяснить работа т.н. «копинг-механизмов» (когнитивных, эмоциональных и поведенческих стратегий, используемых для того, чтобы справиться со стрессом).

Состояние **хронического стресса** у животных обычно моделируют за счет повторяющихся иммобилизаций, депривации сна (медленное вращение в вертикальном барабане), пульсирующих свето-звуковых воздействий.

Подводя итог вышесказанному, следует заключить, что факторов, приводящих животных к стрессу, бесчисленное множество [126, 129]. Даже кратковременная депривация корма и воды вызывает у них состояние волнения и тревоги. Поэтому выбор той или иной стресс-модели и разработка методики связаны с направлением исследования, а также целями и задачами конкретного эксперимента по поиску адекватных приемов оценки эффективности лекарственных средств и фармнутриентов для спортивной фармакологии.

## Ультразвуковая вокализация – индикатор стресс–реакции

### Поиск УЗВ у животных

Информативные данные о стрессе у животных могут быть получены путем измерения их вокализации, существенная часть которой представлена в ультразвуковом диапазоне. Эта ультразвуковая вокализация является поведенчески важной, по крайней мере, по двум причинам: во-первых, она может служить мерой оценки текущего состояния животных, а во-вторых, вероятно, является важной коммуникативной особенностью, которая должна приниматься во внимание при анализе различных социальных аспектов (спаривание, кормление, агрессия, защита и т.д.) [2, 10, 31, 73, 80, 87].

Поскольку в доступной нам литературе отсутствуют сообщения об установлении ультразвуковой вокализации у крупных лабораторных животных и человека, то целью наших исследований [71] явилось изучение возможности регистрации УЗВ у различных видов животных (мыши, крысы, хомяки, морские свинки, кролики, мини-свиньи, обезьяны) и человека, а также анализ этих колебаний для выделения информативных и экстраполяционных параметров.

Дизайн и организация исследования направлены на определение индивидуальных УЗВ-параметров у животных и человека и выявление взаимосвязи с их видом, физиологическим и клиническим состоянием. Количество объектов, принимающих участие в исследовании, достаточно для полной регистрации изучаемого эффекта.

В экспериментальном доклиническом исследовании, которое проводилось на базе НЦБМТ, были использованы самцы и самки: крыс линии WAG/GY трехмесячного возраста; хомяков линии BSto шестимесячного возраста; генномодифицированных мышей линии B10.GFP в возрасте 4-6 месяцев; морских свинок в возрасте 4-6 месяцев; кроликов породы Советская шиншилла в возрасте 6 месяцев; а также мини-свиньи светлогорской популяции трехмесячного возраста (самцы); макаки резусы в возрасте 8-10 лет (самцы). Наряду с этим, исследованию подверглись клинически здоровые волонтеры в возрасте 20-25 лет.

*Регистрация УЗВ.* Ультразвуковые волны фиксировались с помощью специальных микрофонов системы Sonotrack (Mertis B.V., Нидерланды). Микрофоны устанавливались дистантно, на расстоянии 20-25 см от головы животных или человека. Частота дискретизации составляла 200 кГц, сигнал записывался в цифровом формате. Регистрацию ультразвуковых колебаний у каждого животного в состоянии покоя осуществляли в течение 30 минут. Регистрация ультразвука у человека была возможной только при физической нагрузке (серия приседаний или отжиманий от пола, циклическое поднятие и опускание гантелей на вытянутых руках).

Уровень вокализации тестируемых животных и волонтеров измерялся с помощью системы SONOTRACK и цифровых методов анализа ультразвука, издаваемого лабораторными животными (Рис. 41).



Рис. 41. Компьютерная визуализация экспериментальной работы с использованием системы Sonotrack.

*Обработка материалов.* После удаления физических артефактов (монотонных шумов), осуществляли спектральный анализ ультразвука с использованием процедуры быстрого преобразования Фурье в частотной полосе от 20 до 100 кГц с помощью пакета программ MATLAB-5.5 методом Уэлча (функция pwelch). Эпоха анализа составляла 10 мс, размерность быстрого преобразования Фурье (Nfft) – 2000 интервалов. После вычислений *спектральной плотности мощности* (СПМ) находились медианы по каждой частоте, учитывая все эпохи анализа в эксперименте для каждого

животного и человека. Кроме того, отдельно вычислялись медианы значений спектра по всей частотной полосе (20-100 кГц), и для каждой частоты осуществлялось суммирование числа случаев, когда СПМ была выше этой «общей» медианы. При анализе СПМ УЗВ по группе животных одного вида, определялись медианы по каждой частоте по всем записям у этих животных. Также оценивалось число случаев (в процентах), когда каждая из анализируемых частот присутствовала в записи в течение эксперимента. В отдельных исследованиях измерялась мощность интервалов УЗВ в логарифмической шкале в дБ/Гц. В остальных случаях нам представилось более наглядным выражать значения спектральной плотности мощности (СПМ) в виде безразмерных коэффициентов ( $K_{\text{СПМ}}$ ), рассчитанных как отношение СПМ к фону окружающей среды.

### Информативные параметры УЗВ лабораторных животных

Оценивая количество эпизодов от общего времени каждого эксперимента, в которых регистрировался ультразвук, можно построить ряд, состоящий из животных и человека (Рис. 42-Рис. 49). Поставив в данном ряду на первое место животных, у которых ультразвуковая вокализация обнаруживалась наиболее часто, а остальных – расположив по убыванию вероятности регистрации ультразвука, получим следующую цепочку: хомяки → крысы → мыши → морские свинки → мини-свиньи → кролики → обезьяны → человек.

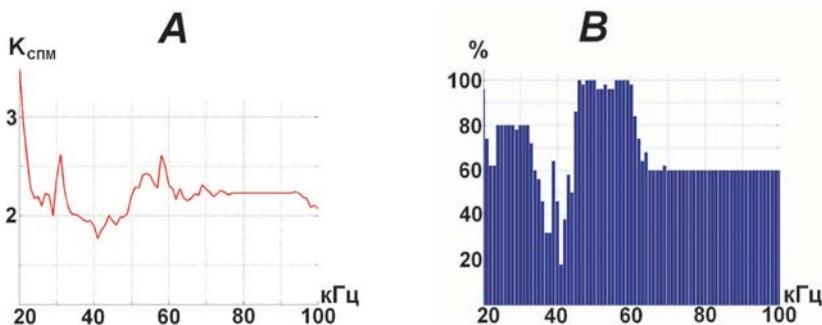


Рис. 42. Ультразвуковая вокализация мышей. А – график спектральной плотности мощности (СПМ) УЗВ. По оси абсцисс – частота (кГц), по оси ординат  $K_{\text{СПМ}}$ . В – распределение числа случаев обнаружения ультразвука. По оси абсцисс – частота, кГц; по оси ординат – число случаев, %.

Анализ СПМ УЗВ мышей (Рис. 42) показал, что максимум значений СПМ ( $K_{\text{СПМ}} = 3,5$ ) отмечался на частоте около 20 кГц (Рис. 37А). Кроме того, имелись дополнительные пики СПМ в области 31-32 кГц ( $K_{\text{СПМ}} \approx 2,6$ ) и в полосе 50-58 кГц ( $K_{\text{СПМ}} \approx 2,3-2,6$ ). Минимум значений СПМ приходился на частоту около 41 кГц ( $K_{\text{СПМ}} \approx 1,8$ ). По характеру распределения числа случаев обнаружения ультразвука видно, что чаще всего регистрировались колебания 45-60 кГц, реже всего (18-19% случаев) – колебания около 42 кГц (Рис. 42В). Мощность УЗ-сигнала прямо пропорциональна частоте его встречаемости.

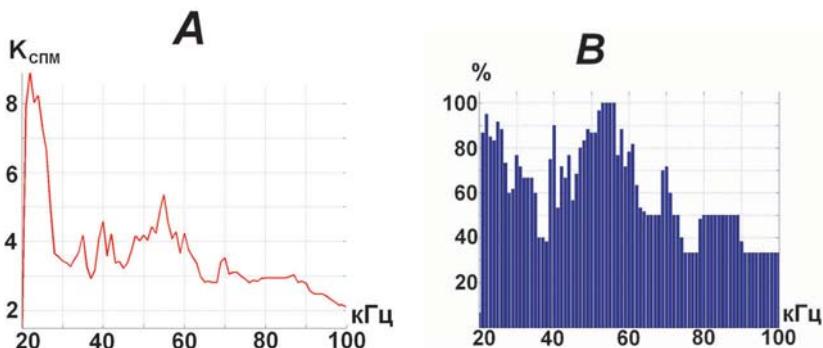


Рис. 43. Ультразвуковая вокализация хомяков. А – график спектральной мощности. В – распределение числа случаев обнаружения ультразвука. Остальные обозначения см. Рис. 42.

У хомяков мощность основного пика СПМ ( $K_{\text{СПМ}} \approx 9$ ) приходится на частоту около 22 кГц, также пики мощности зафиксированы в диапазоне 40-60 кГц (Рис. 43А) с максимумом мощности в области 55 кГц ( $K_{\text{СПМ}} \approx 5,3-5,4$ ). Далее СПМ ультразвука снижалась с нарастанием частоты. Минимум значений СПМ приходится на 20 кГц ( $K_{\text{СПМ}} < 2$ ). Согласно анализу числа случаев обнаружения ультразвука (Рис. 43В), частотный диапазон 53-57 кГц встречается с наибольшей вероятностью (100% случаев), а области 74-78 и 91-100 кГц – с наименьшей ( $\approx 32-33\%$  случаев), т.е. данные показатели также согласованы.

Анализ СПМ УЗВ крыс (Рис. 44А) показал, что основные пики мощности приходятся на частотный диапазон 23-39 кГц, с максимумом значений в его конечной точке ( $K_{\text{СПМ}} > 9$ ). Дополнительные низкоамплитудные пики встречаются в диапазоне 53-75 кГц, после чего мощность сигнала падает с нарастанием частоты. Минимальное значение

мощности ( $K_{\text{СПМ}} < 2$ ) зафиксировано в районе 20 кГц. Согласно картины распределения числа случаев обнаружения УЗВ, диапазон 35-41 кГц является наиболее встречаемым (100% случаев), в области 21 кГц ультразвук фиксируется примерно лишь с одним процентом вероятности (Рис. 44В). Мощность УЗ-сигнала прямо пропорциональна частоте его встречаемости.

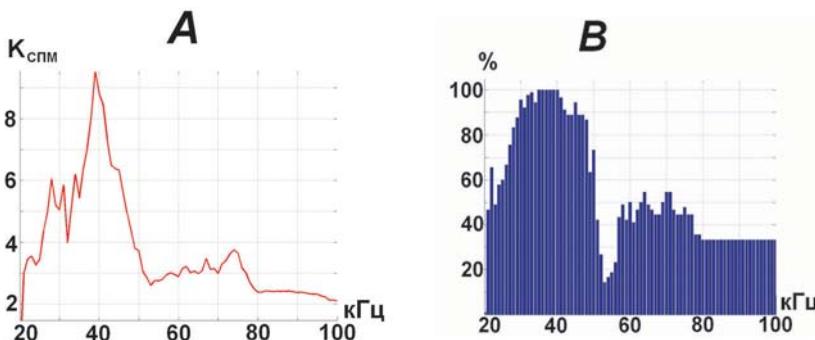


Рис. 44. Ультразвуковая вокализация крыс. А – график спектральной мощности. В – распределение числа случаев обнаружения ультразвука. Остальные обозначения см. Рис. 42.

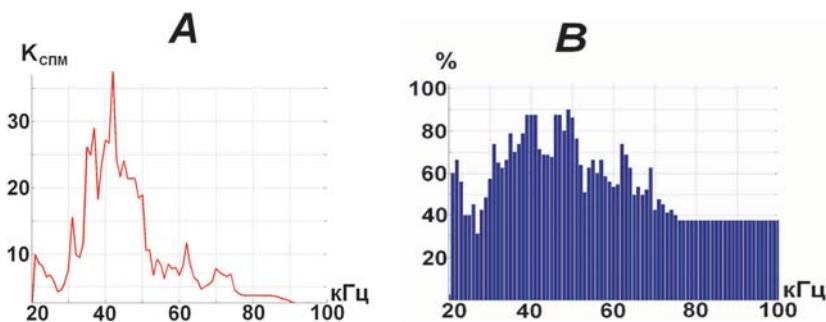


Рис. 45. Ультразвуковая вокализация морских свинок. А – график спектральной мощности. В – распределение числа случаев обнаружения ультразвука. Остальные обозначения см. Рис. 42.

Ширина пика СПМ морских свинок (Рис. 45) приходится на диапазон 21-42 кГц, т.е. также составляет около 20 кГц. Пик СПМ – в конце диапазона ( $K_{\text{СПМ}} > 35$ ). Низкоамплитудные пики СПМ встречаются

в области 62, 70-75 кГц, после чего мощность так же падает, как и в вышеописанном случае. Минимум значений СПМ ( $K_{\text{СПМ}} < 2$ ) приходится на частоту 20 и диапазон частот 92-100 кГц. В 90% случаев в вокализации морских свинок встречается частота 48-49 кГц (максимум), а 21 кГц – аналогично предыдущему описанию, лишь в 1-2% случаев (минимум). Данные показатели согласованы (Рис. 45В).

Характерной особенностью ультразвука кроликов было наличие в нем большой СПМ ( $K_{\text{СПМ}} = 16$ ) в области 23-24 кГц (Рис. 46А). Также отмечался пик в области 35 кГц, а далее СПМ ультразвука снижалась с нарастанием частоты. Минимум значений СПМ отмечался около 20 кГц ( $K_{\text{СПМ}} < 2$ ), а также 42, 60, 73 и 100 кГц ( $K_{\text{СПМ}} \approx 2$ ). Наиболее часто встречались колебания в районе 22-23 кГц (примерно 98% случаев), не удавалось зарегистрировались частоты около 67-68 кГц (Рис. 46В). Соответствие мощности УЗ-сигнала частоте его встречаемости – частичное.

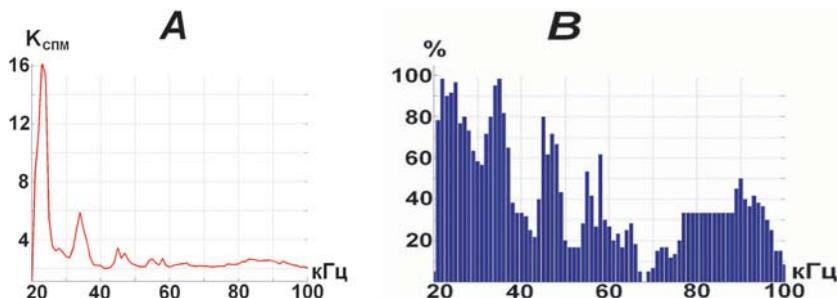


Рис. 46. Ультразвуковая вокализация кроликов. А – график спектральной мощности. В – распределение числа случаев обнаружения ультразвука. Остальные обозначения см. Рис. 42.

Анализ СПМ ультразвука мини-свиней показал, что максимальные значения СПМ ( $K_{\text{СПМ}} = 25-26$ ) приходились на частоту около 21-22 кГц (Рис. 47А), также имелись дополнительные пики в области 27-28 кГц ( $K_{\text{СПМ}} = 20$ ) и 35 кГц ( $K_{\text{СПМ}} \approx 16$ ). Далее, как и у кроликов, СПМ ультразвука снижалась с нарастанием частоты. Наиболее часто регистрируемый частотный диапазон – 21-37 кГц (100% случаев), а в областях 58-61, 62-65, 66-87, 89-96, 97-98 и 99-100 кГц ультразвук вообще не встречался (Рис. 47В). Частота встречаемости УЗ-сигнала в данном случае напрямую связана с его мощностью.

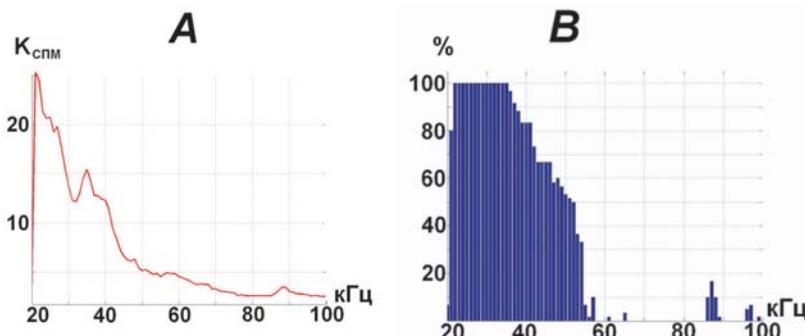


Рис. 47. Ультразвуковая вокализация мини-свиней. А – график спектральной мощности. В – распределение числа случаев обнаружения ультразвука. Остальные обозначения см. Рис. 42.

Для ультразвука, излучаемого макаками резусами, характерно наличие основных пиков СПМ в диапазоне  $\sim 20\text{-}40$  кГц, с максимумом ( $K_{\text{СПМ}} > 12$ ) в области 37-38 кГц (Рис. 48А). Имеются низкоамплитудные пики СПМ ультразвука в диапазоне  $\sim 48\text{-}67$  кГц, после чего мощность сигнала падает с возрастанием частоты. Минимум значений СПМ зафиксирован в районе 20 кГц ( $K_{\text{СПМ}} < 2$ ). Распределение числа случаев обнаружения ультразвука (Рис. 48В) показало, что чаще всего в вокализации данных животных встречаются частоты 22 и 35-41 кГц (100% случаев), реже всего – в области 72-76 кГц (0%). Таким образом, прослеживается частичная зависимость двух вышеописанных показателей.

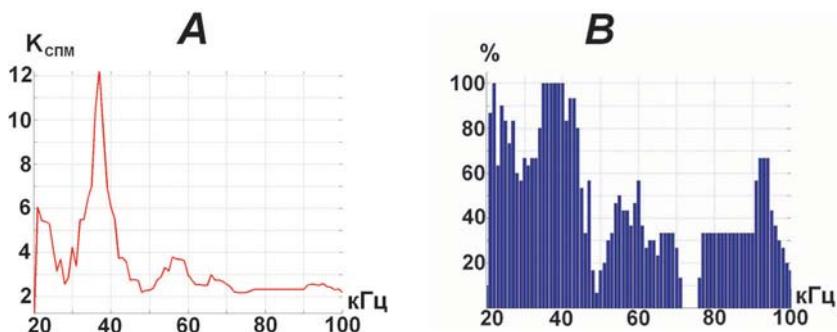


Рис. 48. Ультразвуковая вокализация обезьян. А – график спектральной мощности. В – распределение числа случаев обнаружения ультразвука. Остальные обозначения см. Рис. 42.

### Сравнительные параметры УЗВ человека

Исследования выполнены на волонтерах-мужчинах в возрасте 20-25 лет с использованием нагрузочных тестов (Гарвардский степ-теси, поднятие гантелей 5 и 10 кг) от минимальных нагрузок, до работы «до отказа». СПМ УЗВ человека при физической нагрузке характеризуется постепенным снижением этого показателя с нарастанием частоты (Рис. 49А), однако отмечаются пики небольшой амплитуды на частотах в области 22 (максимальный  $K_{\text{СПМ}} > 6$ ), 45, 57 кГц, а также повышение мощности и возникновение плато в диапазоне 60-80 кГц. Минимум значений СПМ зафиксирован на частоте 20 кГц ( $K_{\text{СПМ}} \approx 2$ ). Пики на спектрограмме также соответствуют вероятности обнаружения ультразвука сопоставимых частот (Рис. 49В), где области 46-48 кГц и 56-58 кГц встречаются в 100% случаев, а 21 кГц – примерно в 8%.

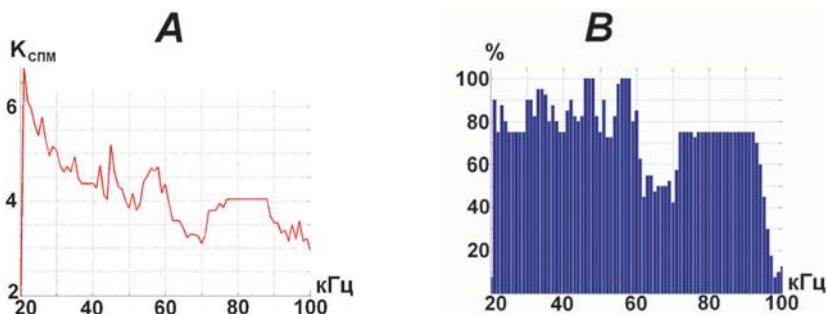


Рис. 49. Ультразвуковая вокализация человека. А – график спектральной мощности. В – распределение числа случаев обнаружения ультразвука. Остальные обозначения см. Рис. 42.

Спектральная плотность мощности ультразвука человека при физической нагрузке содержит пики небольшой амплитуды на частотах, приблизительно равных 20 кГц, 45, 55 кГц; также отмечается плато в диапазоне 60-80 кГц. Общая тенденция спектрограммы УЗВ человека характеризуется плавным гиперболическим снижением мощности сигнала по мере возрастания частоты. Доминирование УЗВ в диапазоне 20-30 кГц отображает дистрессорное состояние, тогда как 50-55 кГц характеризуют, в зависимости от перераспределения мощностных характеристик СПМ, комфортное или дискомфортное состояние.

При анализе графика СПМ УЗВ человека можно заметить определенное сходство с аналогичными картинами УЗВ у разных животных. В значительной степени профиль СПМ УЗВ человека совпадает в диапазоне 20-30 кГц с таковыми изменениями у мышей, хомяков, кроликов и мини-свиней. В то же время отдельные элементы графиков СПМ УЗВ крыс, морских свинок, обезьян совпадают с СПМ УЗВ человека в диапазоне около 40 кГц. У человека и всех исследованных животных имеются совпадения в диапазоне около 60 кГц. Подобные совпадения УЗВ человека и животных создают экстраполяционную привлекательность, но требуют серьезного анализа физических процессов, лежащих в основе УЗВ, и их дальнейшей физиологической и психоэмоциональной интерпретации, для направленной оценки лекарственных веществ и фармнугриентов в интересах спортивной фармакологии.

### **Механизмы УЗВ и ее экстраполяция**

Охарактеризовав исследованные объекты (животных и человека) по количеству эпизодов, в которых регистрировался ультразвук в эксперименте, и, выстроив убывающий ряд, где на первом месте находятся хомяки, а на последнем – человек, можно сделать заключение о том, что для подобных исследований, опирающихся на анализ ультразвуковой вокализации, наиболее адекватными и информативными объектами изучения являются хомяки и крысы, т.к. эти животные издают УЗВ чаще других.

Анализ СПМ ультразвука показал, что данные эксперимента можно условно разделить на 4 группы по графическому сходству изменений. Первая группа данных включает результаты, полученные от мышей. Во вторую группу мы отнесли результаты, зафиксированные у кроликов, мини-свиней и хомяков. Общность изменений также характерна и для ультразвука, излучаемого макаками резусами, крысами и морскими свинками (третья группа результатов). К четвертой группе нами был отнесен человек.

Охарактеризовав животных и человека по мощности ультразвукового сигнала и сгруппировав данные по убыванию этого признака, получим следующий ряд: морские свинки → мини-свиньи → кролики → обезьяны → крысы → хомяки → человек → мыши. Таким образом, морские свинки, например, издают небольшое количество ультразвуковых сигналов в состоянии спокойного бодрствования, но они – наиболее мощные. А ультразвуковая вокализация мышей в сходном состоянии практически не выражена и отсутствует. Данный факт подтверждает имеющиеся сведения о том, что вокализация мышей обычно связана с состоянием, отличным

от состояния спокойного бодрствования, размножением и т.д. (т.е. в покое не наблюдается) и условно разделяется на 2 вида – «40-кГц» и «70-кГц» – вокализация [353]. Мощность УЗВ-сигнала мини-свиней, возможно, коррелирует с таковой звука в слышимом диапазоне в силу их видовых особенностей («шумные» животные), встречаемости кратных частот и т.д.

Анализ СПМ ультразвука крыс подтвердил литературные данные о том, что этим животным характерна т.н. «22-кГц ультразвуковая вокализация» (диапазон 20-30 кГц), и, в силу того, что исследования связаны с транспортным стрессом, возможно, она является моделью изучения тревожного состояния взрослых крыс, вызывающего страх [331].

Мы полагаем, что вероятность регистрации УЗВ коррелирует с остротой слуха животных, поэтому редкость встречаемости частот в области 75-100 кГц связана с тем, что большинство животных этих звуков не слышит и, соответственно, не воспроизводит [88].

### **Изменения показателей УЗВ при стрессе**

Постоянная активация ответа организма на стресс может быть вредна, хотя мало кто проживет долго, если не способен к этой реакции [95]. Эти процессы необходимо вовремя распознавать и корректировать. Поэтому нами была предпринята попытка изучения влияния иммобилизации, электрокожного раздражения и физической нагрузки как факторов стресса для лабораторных крыс на ультразвуковую вокализацию животных и оценка длительности стресс-периода.

Эксперимент проводился в НЦБМТ. Тестились пятимесячные самцы крыс линии WAG/GY в количестве 3 особей и трехмесячные самки крыс той же линии в количестве 3 особей. Содержание животных – по барьерной системе, в клетке со свободным доступом к питью и пище, зоогигиенические показатели – в пределах нормы, микробиологический статус – SPF. Иммобилизацию создавали путем помешания крысы на 2 часа в узкий пластиковый пенал с отверстием для дыхания, исключающим возможность каких-либо движений туловища в ней. Состояние стресса от электрокожного раздражения вызывали пульсирующим током такой величины, чтобы крыса не издавала звука в слышимом диапазоне (до 15 кГц). Стимуляцию осуществляли 10 минут, в течение которых крыса находилась под постоянным наблюдением. Данная процедура проходила в закрытой камере (30x30x40 см) с отверстиями для воздухообмена. С помощью этой же камеры изучалось и стрессовое влияние физической нагрузки (методика с применением ротарода).

Специальные микрофоны и оборудование позволяли регистрировать сигнал частотой от 20 до 100 кГц и записывать его в цифровом формате для дальнейшей обработки [88, 145]. Длительность регистрации – 10 минут. В предыдущих опытах (с обездвиживанием и электрокожным раздражением) ультразвук записывался непосредственно в период иммобилизации и во время стимуляции током. Далее крысы помещали обратно в свои клетки, с целью возвращения к нормальным условиям и адаптации. Процедура регистрации ультразвуковой вокализации повторялась через 1,5 часа. Полученные в программе SONOTRACK числовые значения обрабатывались с помощью Microsoft Office Excel, после чего находились медианы необходимых частот в диапазонах 20-30, 30-60, 60-80 и 80-100 кГц.

Результаты эксперимента по иммобилизации крыс (Таблица 29) показали преимущественное отсутствие вокализации во время иммобилизации.

Таблица 29  
Иммобилизация крыс (в течение 2 часов)

| Группа животных | Функциональное состояние     | Интервал нахождения медиан ультразвуковых частот, кГц |       |       |
|-----------------|------------------------------|---|-------|-------|
|                 |                              | 20-30   | 30-60 | 60-80 |
| Самцы           | Комфорт                      | -   | 37,18 | -     |
|                 | Иммобилизация                | 25,38   | -     | -     |
|                 | Последействие через 1,5 часа | -   | 36,99 | -     |
| Самки           | Комфорт                      | -   | 39,85 | -     |
|                 | Иммобилизация                | -   | -     | -     |
|                 | Последействие через 1,5 часа | -   | -     | -     |

Данный эффект, связанный с замиранием животных, а также появление ультразвуковых частот в диапазоне 20-30 кГц (в трех случаях) свидетельствуют о том, что они испытывают чувства волнения и тревоги. Превышение в единичном случае уровня ультразвуковых колебаний в диапазоне 30-60 кГц по сравнению с фоновыми значениями, видимо, является следствием дискомфорта состояния, приближающегося к болевому порогу. По истечении полутора часов, для крыс характерны отсутствие вокализации в диапазонах 20-30 и 30-60 кГц, а также (в половине случаев) ультразвуковые колебания в диапазоне 30-60 кГц, значения которых приблизительно соответствуют состоянию комфорта. На

основании данного факта, можно сделать вывод о том, что в этот период времени у животных наблюдается ослабление стресса, они постепенно приходят в норму, но у них все еще отмечаются остаточные эффекты психоэмоционального шока.

Результаты, полученные в период стрессового влияния электрокожного раздражения (Таблица 30), показали появление у обеих групп животных вокализации в диапазонах 20-30 и 60-80 кГц. Значения медиан частот в диапазоне 30-60 кГц превышают таковые в состоянии спокойного бодрствования, что свидетельствует о дискомфорте у животных, а наличие данных в диапазоне от 60 кГц говорит о превышении болевого порога. Преимущественное отсутствие вокализации в послестрессовый период и некоторое превышение значений медиан частот (в двух случаях) по сравнению с фоновыми чи-словесными значениями говорит, вероятно, о том, что животные, уже не испытывающие ударов током, продолжают находиться в стрессовом состоянии.

Таблица 30  
**Электрокожное раздражение  
(до вокализации в слышимом диапазоне)**

| Группа животных | Функциональное состояние     | Интервал нахождения медиан ультразвуковых частот, кГц |       |       |
|-----------------|------------------------------|---|-------|-------|
|                 |                              | 20-30   | 30-60 | 60-80 |
| Самцы           | Комфорт                      | -   | 37,18 | -     |
|                 | Эл. раздражение              | 25,68   | 43,33 | 63,30 |
|                 | Последействие через 1,5 часа | -   | 40,28 | -     |
| Самки           | Комфорт                      | -   | 39,85 | -     |
|                 | Эл. раздражение              | 27,71   | 46,40 | 65,09 |
|                 | Последействие через 1,5 часа | -   | -     | -     |

Полученные результаты по влиянию физической нагрузки (Таблица 31) показали, что в данном функциональном состоянии у животных отмечается отсутствие ультразвука во всех диапазонах, кроме 30-60 кГц. Усиление вокализации в данном интервале по сравнению с фоновыми значениями свидетельствует о том, что интенсивная физическая нагрузка (не характерная для обычной жизни исследуемых животных) является для них стресс-фактором и вызывает дискомфорт. Через 1,5 часа действие данного стресса, видимо, практически прекращается, о чем говорит уменьшение медиан частот в диапазоне 30-60 кГц и возвращение их к значениям, характерным для состояния спокойного бодрствования.

Таблица 31  
Физическая нагрузка (в среднем, 45 минут)

| Группа животных | Функциональное состояние     | Интервал нахождения медиан ультразвуковых частот, кГц |       |       |        |
|-----------------|------------------------------|---|-------|-------|--------|
|                 |                              | 20-30   | 30-60 | 60-80 | 80-100 |
| Самцы           | Комфорт                      | -   | 37,18 | -     | -      |
|                 | Физ. нагрузка                | -   | 52,08 | -     | -      |
|                 | Последействие через 1,5 часа | -   | 36,98 | -     | -      |
| Самки           | Комфорт                      | -   | 39,85 | -     | -      |
|                 | Физ. нагрузка                | -   | 55,07 | -     | -      |
|                 | Последействие через 1,5 часа | -   | 38,17 | -     | -      |

Согласно результатам спектрального анализа (Рис. 50) эксперимента по электрокожному раздражению, основные изменения в ультразвуке, излучаемом крысами в состоянии комфорта, непосредственно при раздражении и через 1,5 ч после возвращения подопытных к обычным условиям, наблюдались в полосе 20-80 кГц. В состоянии спокойного бодрствования (комфорта) для крыс наиболее распространены были колебания 25-45 кГц, с пиком СПМ в области 38-39 кГц (-30 дБ/Гц), минимальные значения СПМ отмечались в диапазоне 80-100 кГц ( $> -36$  дБ/Гц). При действии электрического тока СПМ в диапазоне 25-42 кГц снижалась, однако отмечалось повышение этого показателя в областях 25, 28 и 45-53 кГц, с пиком около 25 кГц ( $< -26$  дБ/Гц). Анализ СПМ спустя 1,5 часа после выключения тока показал отсутствие преобладающих частот в спектрограмме ультразвука, кроме того, мощность

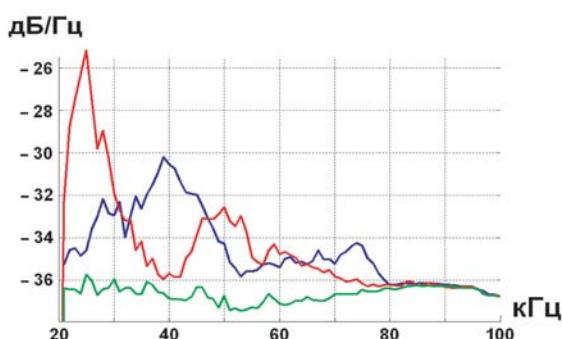


Рис. 50. График спектральной мощности ультразвука у крыс в различных условиях. По оси абсцисс – частота, кГц; по оси ординат – спектральная плотность мощности в логарифмической шкале, дБ/Гц. Синяя линия – исходное состояние спокойного бодрствования, красная – СПМ УЗВ при электрокожном раздражении, зеленая линия – изменение СПМ УЗВ спустя 1,5 часа после электрокожного раздражения.

сигнала в последействии тока характеризовалась низкими значениями (примерно -36 дБ/Гц и более).

Таким образом, обездвиживание, электрокожное раздражение и *физическая нагрузка* являются стресс-факторами для лабораторных крыс и оказывают влияние на частоту их вокализации в ультразвуковом диапазоне. Наиболее сильным стрессором является электрокожное раздражение. Стressовое влияние иммобилизации и электрокожного раздражения сохраняется у животных по крайней мере на протяжении нескольких часов, иногда 2-3 суток. Стресс, испытываемый крысами при интенсивной физической нагрузке, прекращается приблизительно через час после ее окончания и достижения миорелаксации. Предложенная модель может быть использована для скрининга, оценки фармакодинамики и выявления механизмов действия нейропсихотропных антистрессорных и адаптогенных средств и фармнутриентов для спортивной фармакологии.

### Изменение параметров УЗВ при агрессии и тревоге

Установив, что различные функциональные, стрессовые и др. состояния оказывают влияние на вокализацию животных в ультразвуковом

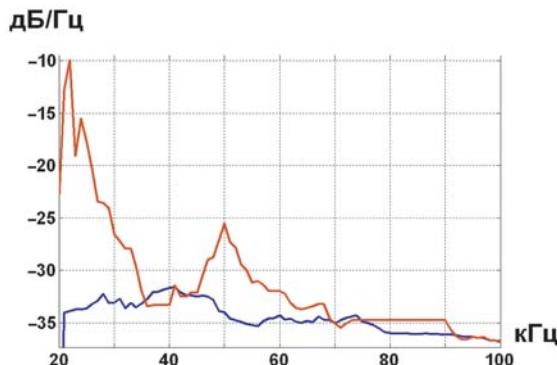


Рис. 51. График изменения спектральной мощности ультразвука у крыс в состоянии «боя самцов». По оси абсцисс – частота, кГц; по оси ординат – спектральная плотность мощности в логарифмической шкале, дБ/Гц. Синяя линия – исходное состояние спокойного бодрствования, красная – спектральная плотность мощности во время «боя самцов».

диапазоне, нами был также проведен опыт по изучению вокализации крыс в состоянии агрессии и тревоги (т.н. «бой самцов»). Эксперимент проводился на 2 пятимесячных самцах крыс линии WAG/GY. Животные помещались в клетку с электризованным полом, и в течение 5 минут записывалась их вокализация в обычном (комфортном) состоянии. Затем, в этой же клетке, с помощью подачи тока (25-35 В) добившись агрессивного

поведения самцов по отношению друг к другу, записывали ультразвук (одним микрофоном у двух самцов одновременно).

СПМ ультразвука в состоянии «боя самцов» по сравнению с состоянием комфорта характеризовалась ростом этого показателя на несколько порядков в диапазонах 20-30 и 45-70 кГц (Рис. 51), с пиком в области 22-23 кГц ( $СПМ \geq 10$  дБ/Гц). Наименьшие значения СПМ в данном состоянии зафиксированы около 97-100 кГц ( $\geq 35$  дБ/Гц).

Применение теста на агрессивное поведение и ультразвуковую во-кализацию при агрессии было использовано для оценки нейротропной активности оригинального пептидного соединения Пепт-9. Тест проводится на самцах крыс в возрасте 2-3 мес. В начале эксперимента подбираются пары самцов, склонные к агрессивному поведению, проявляющемуся в борьбе (соперничеству) друг с другом под воздействием электрического тока. Животные помещаются в клетку, на пол которой подается ток по мере возрастания силы. В момент достижения агрессивной позы (вставание самцов на задние лапы, стойка) фиксируется напряжение подаваемого электрического тока (в вольтах – В), и тест завершается (Таблица 32). Перед экспериментом записываются фоновые данные, следующий тест проводится в заданный период исследования.

Таблица 32

**Влияние пептидного препарата Пепт-9 в дозе 10 мг/кг на агрессивное поведение крыс при ректальном ежедневном введении**

| Показатель                                      | Контроль        | Пепт-9          |
|---|-----------------|-----------------|
| Напряжение электрического тока, в вольтах       |                 |                 |
| фон   | $28,9 \pm 1,85$ | $34,2 \pm 2,01$ |
| 7 день  | $30,1 \pm 2,12$ | $44,8 \pm 1,64$ |
| 14 день   | $30,2 \pm 1,98$ | $37,8 \pm 3,66$ |
| 21 день   | $31,3 \pm 1,66$ | $16,3 \pm 5,39$ |
| 28 день   | $29,1 \pm 1,79$ | $32,2 \pm 4,59$ |
| Отношения напряжения тока в эксперименте к фону |                 |                 |
| 7 день/фон                                      | 1,04            | 1,3             |
| 14 день/фон                                     | 1,04            | 1,1             |
| 21 день/фон                                     | 1,08            | 0,5             |
| 28 день/фон                                     | 1,01            | 0,9             |

В контрольной группе мы не наблюдали существенных отличий в значениях напряжения электрического тока при достижении ими боевой

стойки по дням наблюдения. Отличия, вероятно, зависят от индивидуальных особенностей животных. В то же время после 14-го дня введения препарата Пепт-9 сила тока, вызывающая агрессивное поведение животных, была практически в 2 раза меньше. Это свидетельствует, что препарат Пепт-9 облегчает формирование агрессивного поведения. Эта особенность психотропного действия препарата должна учитываться при его клиническом применении, а также в практике спортивной медицины, так как для некоторых видов спорта умеренное повышение агрессивности является полезным свойством.

Анализируя результаты эксперимента с электрокожным раздражением, можно сделать вывод о том, что данный стресс-фактор усиливает ультразвуковую вокализацию крыс, что соответствует результатам опыта, проведенного M. Weber, G. Paxinos и R. Richardson [350]. Оценивая результаты наших экспериментов с «боем самцов», можно сказать о том, что частота ультразвуковой вокализации, равная приблизительно 50 кГц, связана со стрессовым состоянием данных животных, что также подтверждает имеющиеся сведения [73].

Доказано, что ультразвуковая вокализация в интервале частот 20-30 кГц отражает отрицательные состояния, сходные со страхом и унынием у человека [309, 357, 358]. Высокочастотная вокализация (50 кГц) имеет частоту пика энергии 32-96 кГц, звуки имеют узкий диапазон (1-7 кГц), но более короткую длительность (30-50 мсек), чем 22 кГц вокализация [357, 358]. Выделяют два подтипа 50 кГц-вокализации. Первый из них связан с приятными ощущениями (юношеские игры, спаривание, еда, электростимуляция некоторых ядер лимбической системы мозга и др.), второй, напротив, – с отрицательной стимуляцией (запах кота, звук шагов, яркий свет). 50-кГц вокализация может быть индикатором комфортных и дискомфортных состояний, представляющих гомологию радости человека [357].

Появляется все больше данных о том, что УЗВ крыс полностью зависит от ситуации, опыта животного и может отражать его различные эмоциональные состояния. В частности, УЗВ взрослых крыс наблюдается в ожидании искусственного вознаграждения, фармакологического воздействия или при электrostимулировании медиального пучка переднего мозга. Предполагается, что УЗВ такого рода отражает положительное аффективное состояние, сродни радости у человека [277, 320]. Предложенная нами модель представляет большой интерес для направленного поиска инновационных средств в спортивной фармакологии.

# Оценка сенсорных и когнитивных функций

---

К сожалению, боль частый спутник спортсменов. Ее надо устранять так, чтобы не создавать проблем спортсмену, т.е. необходимо обезболивание без наркотиков. Существует, однако, не так много экспериментальных методов для таких безопасных и эффективных средств обезболивания, не подпадающих под запрещенный список ВАДА. Значительную трудность в направленном поиске инновационных средств обезболивания составляет весьма ограниченный выбор экспериментальных методических приемов оценки болевой чувствительности у лабораторных животных.

### Оценка болевой чувствительности и обезболивание

Различают острую или постоянную боль. Самая распространенная модель постоянной боли – подкожная инъекция формалина в подошву лапы животного. Для моделирования острой боли используют высокую или низкую температуру в установках, перечисленных ниже. Оценивать с помощью данных тестов выносливость и работоспособность невозможно, поскольку силы организма здесь, в первую очередь, направлены на преодоление болевого синдрома.

#### «Горячая платформа» (*hot plate*)

Оценивается пороговая чувствительность острой боли. Животное помещают на нагретую поверхность (55°C для мышей, 52,5°C для крыс). Фиксируется время, когда животное начинает облизывать одну из лап. Тест ориентирован на оценку обезболивающих эффектов, реализуемых, прежде всего, на уровне головного мозга.

#### «Отдергивание хвоста» (*tail flick*)

Прибор фокусирует обжигающий луч на хвосте животного. Фиксируется время отдергивания хвоста. Тест предназначен в основном для оценки эффектов средств спинального уровня.

На наш взгляд, весьма перспективным в спортивной фармакологии является использование лекарственных препаратов, которые бы усиливали стресс-анальгезию, минуя опиатные механизмы. В этом плане представляют интерес фармакологические вещества, вызывающие активациюmonoаминергических структур мозга, функционально и морфологически связанных с внутренними системами подавления боли [77].

Ранее нами была показана возможность потенцирования стресс-анальгезии после болевого воздействия с помощью имипрамина, относящегося к трициклическим антидепрессантам [77]. Эмпирически и благодаря появлению новых психотропных препаратов были созданы такие известные методы, как нейролептанальгезия, атаралгезия, гипноаналгезия. При таком обезболивании равновесие антагонистических нуклеозидов уридин/тимидин в коре мозга смещается в сторону тимицина. Клинически показано, что введение в премедикацию утэплекса (уридина) в дозе 10 мг перед клофелин-кетаминовой анестезией потенцирует уровень обезболивания, продолжительность медикаментозного сна и устраняет выраженные психотические эффекты кетамина, существенно превосходя в этом диазепам [75, 76, 81, 91].

Наши и другие данные свидетельствуют о наличии анальгетических, вегето-стабилизирующих и стресс-протекторных свойств у антагонистов кальция [77]. Антиноцицептивный эффект этой группы препаратов, в частности, верапамила, объясняются непрямым воздействием на κ-опиатные рецепторы, снижением активности фосфолипазы, что вызывает уменьшение синтеза гипералгезических простагландинов Е и лейкотриенов. Кроме того, антагонисты кальция уменьшают действие субстанции Р — мощного трансмиттера эфферентной болевой импульсации и могут применяться в качестве обезболивающих средств в спортивной медицине.

**Трансамин** (parnate, Tilcyprine) — препарат по химическому строению близок фенамину, ингибитор моноаминоксидазы. Ранее применялся в клинике как антидепрессант, но в настоящее время в этом качестве не применяется. Фармакологическое свойство трансамина усиливать действие снотворных (барбитуратов) и седативных средств нашло широкое применение в клинической практике в качестве ненаркотического обезболивающего средства.

Экспериментальные исследования анальгетической активности трансамина в дозе 500 мг/ кг показали наличие достоверного анальгетического эффекта в «tail-flick» тесте. В дозе 500 мг/кг препарат вызывал

увеличение латентного периода реакции одергивания хвоста до значений предельного времени стимуляции ( $95,1 \pm 8,9\%$ ). Кроме анальгезии, трансамин вызывал снижение мышечного тонуса, угнетение двигательной активности и седативный эффект, что позволяет рассматривать его как перспективного кандидата в восстановительном периоде и для устранения болевых синдромов у спортсменов.

## Слуховая чувствительность

Лабораторные животные слышат в диапазоне частот, отличном от человека (80-100 кГц для мышей). Грызуны более чувствительны к внезапным звукам, шумам. Наиболее точно слуховой порог определяется электрофизиологическим методом. Хорошее разрешение имеет метод, основанный на рефлекторном вздрагивании животного при неожиданном звуке.

### *«Стартл-рефлекс» (startle reflex system)*

Методика является основной при изучении многих параметров аудиочувствительности. Современные установки создают комбинации различных шумов в диапазоне от 15 Гц до 16кГц. Фиксируется вздрагивание животных на новые резкие аудиосигналы. При одновременном наблюдении за несколькими животными важно изолировать их друг от друга [88].

## Ультразвуковая чувствительность

Слуховая чувствительность животных превосходит таковую у человека как по диапазону, так и по порогам восприятия. Многие виды животных воспринимают как инфразвуковые (ниже 10 Гц – неслышимых человеком), так и ультразвуковые (свыше 16-20 кГц – не чувствительные для человека). Суть моделирования ультразвукового стресса заключается в использовании генератора ультразвука, выдающего серию сигналов в диапазоне  $25 \pm 5$  кГц. Животное (крыса, мышь или др.) помещается в проницаемую для ультразвука клетку. Мощность сигнала повышается до возникновения вздрагивания или вокализации, в том числе в УЗВ-диапазоне. Фармакологические средства или ные факторы меняют порог реакции животных на ультразвук.

Механизм формирования отклика млекопитающих на воздействие ультразвука расшифрован в последние годы [20, 21, 22].

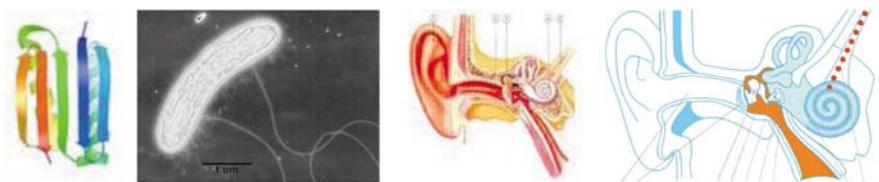


Рис. 52. Структура престина и схема формирования реакции на ультразвуковое воздействие.

Изучены изменения синтеза белка престина (Рис. 52), а также генов, ответственных за этот процесс, под воздействием ультразвука. В этих условиях престин способен удлинять волоски клеток улитки внутреннего уха и, вследствие этого, усиливать звуковой сигнал определенной частоты. Были исследованы гены, отвечающие за синтез престина у 25 различных видов млекопитающих (дельфины, собаки, коровы, мыши, свиньи, кошки, летучие мыши). Хотя в этой группе только летучие мыши, киты и дельфины способны к ориентированию с помощью эхолокации, у всех животных имеется определенная схожесть гена престина. Для нас существенно важно, что одним из выводов этих исследователей является способность престина, содержащего весьма ограниченное количество аминокислотных последовательностей, активно функционировать для усиления ультразвуковых колебаний.

Ранее мы показали, что животные и человек способны генерировать сигналы в ультразвуковом диапазоне. Нами установлены сходства и различия информативных параметров УЗВ, которые позволяют использовать УЗВ как инструмент при моделировании разнообразных психоэмоциональных состояний, включая стрессорное воздействие, а также для исследования эффектов фармакологических средств. Полученные данные позволяют осуществлять экстраполяцию результатов исследований на лабораторных животных в отношении человека.

### **Зрительная и обонятельная чувствительность**

**Зрительная чувствительность.** Зрение лабораторных животных отличается от зрения человека. Грызуны являются ночных животными и инстинктивно избегают яркого света. Существуют линейные различия

в остроте зрения [348]. В настоящее время нет единого протокола тестирования зрения у животных. Наиболее точными считаются неповеденческие методы – гистология сетчатки, электроретинограмма и метод вызванных корковых потенциалов. Однако существуют и этологические тесты для оценки зрения.

**Ступенчатая оценка (*Visual cliff apparatus*).** Используется для оценки остроты зрения. Двухуровневая установка имеет уступ, на который помещается животное. Обрыв закрыт прозрачным стеклом. Особи с нормальным зрением останавливаются перед краем и исследуют его [241].

**Оптомоторный рефлекс (*Virtual optomotor system*).** Метод основан на оптомоторном рефлексе: животное следит (поворачивает голову) за движущимся предметом. В teste животному предлагается следить за бегущими на мониторе серо-белыми полосами, контрастность которых снижается в процессе тестирования [324].

**«Стартл-рефлекс» (*Startle reflex system*).** У животного вырабатывают условный рефлекс на свет или на предмет как на отрицательный стимул. Если животное не способно его видеть, рефлекс не выработается.

**Обонятельная чувствительность.** Исследование ольфакторной перцепции основано на поиске и/или обнюхивании аттрактивной приманки (пища, феромоны), помещенной в клетку. Учитывается время обнаружения и изучения приманки [207, 264].

## Оценка когнитивных функций

Когнитивные (познавательные) процессы – виды поведения животных и человека, в основе которых лежит не условнорефлекторный ответ на воздействие внешних стимулов, а формирование мысленных представлений о событиях и связях между ними [64]. Основные когнитивные функции, важные в физиологии и медицине спорта – это различные виды памяти, способность к обучению и внимание.

Особенности изучения внимания у человека требуют наличия вербального контакта, в связи с чем, они не применимы к животным. Для изучения внимания у животных целесообразно применять методы электроэнцефалографии и вызванной поляризации.

**NB!** Память и способность к обучению тесно связаны между собой, поэтому для их изучения используются схожие методики – в основном, различные лабиринты.

**Метод радиального лабиринта.** Используется специальное устройство – 6- или 12-лучевой радиальный лабиринт (Рис.53). Задача состоит

в выборе животным стратегии исследования и нахождения пищи с минимумом усилий. Методика позволяет раздельно изучать кратковременную и долговременную память и скорость обучения. Используется для мышей и крыс. Необходимо предварительное обучение животных.

**Метод Т-образного лабиринта.**

Основная задача животного – найти приманку. Учитывается количество ошибок, возвратов, посещений рукавов с приманкой. Используется для изучения памяти.

**Метод Скиннера.** Данная мето-

дика используется для изучения оперантного обучения. Животное помещают в специальный ящик, оборудованный рычагом и устройством для подачи корма либо открывания двери. Отмечают время, за которое животное научится пользоваться рычагом [73].



Рис.53. Радиальный лабиринт.

### Фармакокинетика в спортивной фармакологии

---

Независимо от области приложения фармакологии, ее триедиными составляющими являются *фармакодинамика*, т.е. то, что делает препарат в организме, *фармакокинетика*, т.е. то, что происходит в организме с веществом, и *фармакогенетика*, т.е. то, как соответствующий геном реагирует на различные лекарства. Спортивная фармакология в этом плане подчиняется основным закономерностям общей фармакологии. Фундаментальные процессы остаются едиными. Отличием, иногда существенным, является лишь то, что лекарственное средство или фармнутриенты назначаются практически здоровому человеку. Но поскольку исследования в доклинических испытаниях и первых фазах клинической апробации проводятся на здоровых субъектах, то кардинальных отличий в трактовке фармакокинетических процессов практике в спортивной фармакологии не существует.

При анализе и моделировании параметров биохимических, фармакологических и иных кинетических показателей человека и животных отображаются, казалось бы, во всей полноте двух – и трехмерные точечные значения, но на самом деле в этих показателях отсутствует главная составляющая, а именно *динамика по времени*. В реальной ситуации эти показатели чрезвычайно динамичны в скоростях взаимодействия лекарств с организмом, со скачкообразным *структурно дискретным* лиганд-рецепторным процессом и *функционально непрерывным* процессом всасывания, метаболизма и экскреции лекарств (Рис. 54). Иными словами, прослеживаются явления неоднородности параметров фармакодинамических и фармакокинетических моделей в их структурной *лабильности*, *дискретности* и *консервативности*, функциональной *непрерывности* [75, 76, 80, 213].

**NB!** Фармакокинетика является одной из основополагающих, базовых дисциплин в экспериментальной, клинической и спортивной фармакологии, изучающая перемещение и трансформацию лекарства в организме человека.

Она изучает то, что делает организм с лекарством, в пространстве и во времени. Каждая дискретность и скачкообразность изменения значений отдельных параметров, в своей основе является функционально непрерывным процессом, связывающим фармакокинетические структуры и параметры с функционально непрерывными фармакодинамическими эффектами.

Наглядным примером соотношения дискретности и непрерывности является *фармакокинетическое моделирование* [89, 108, 154, 185, 243]. Поскольку в процессе изложения мы будем к нему обращаться неоднократно, дадим некоторые определения и пояснения. Фармакокинетические параметры, как и все в природе, меняются непрерывно, тогда как их измерение и выявление структурных элементов осуществляется дискретно.

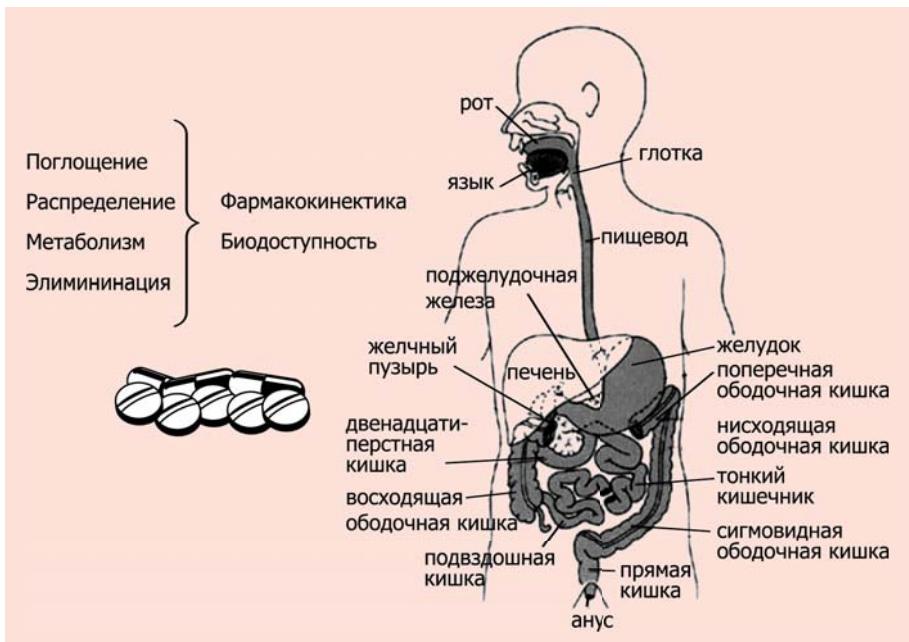


Рис. 54. Принципы поглощения – распределения – метаболизма – элиминации лекарственных препаратов.

## Транспорт лекарств

На рисунке (Рис. 55) представлен функционально непрерывный график изменения концентрации препаратов в плазме крови, построенный на основе структурно-дискретных значений и временных параметров забора крови у человека или животного. Цель таких исследований заключается в получении достоверных измерений в особых точках  $\alpha$ -  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -фаз нарастания и падения концентраций изучаемого препарата [89, 101, 102, 185].

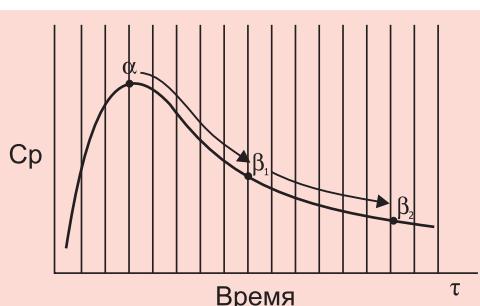


Рис. 55. Типовая кривая изменения концентрации препарата в крови во времени.

Параметр  $\alpha$  называют константой скорости распределения препарата в организме, а параметр  $\beta$  – константой скорости терминальной элиминации. Последнему соответствует терминальный период полуыведения препарата ( $T_{1/2} = \ln(2)/\beta$ ).

**NB!** Поглощение и распределение лекарственных препаратов в организме, а затем их удаление – взаимосвязанные процессы. Они зависят от способности молекул лекарственных препаратов преодолевать различные барьеры, которыми буквально насыщен весь организм. Эти барьеры представляют собой фосфолипидные мембранны.

Основу мембран (Рис. 56) образует двойной слой фосфолипидных молекул, ориентированных полярными головками в сторону водной фазы. Белковые молекулы могут располагаться по обе стороны от фосфолипидных слоев или же внедряться внутрь их в виде белковых глобул. Лекарственный препарат или любой другой агонист взаимодействует с мембраной и либо взаимодействует с рецепторными белками, либо путем эндоцитоза проникает внутрь клетки. Функции переносчика во втором случае выполняют G-белки или, сопряженные с ними GPCRs-рецепторы. GPCRs представляют собой серпентинные мембранные белки. Через эффекторные белки, вторичные мессенджеры, модулируемые целевые белки лекарства достигают цели, вызывая биологический ответ клетки.

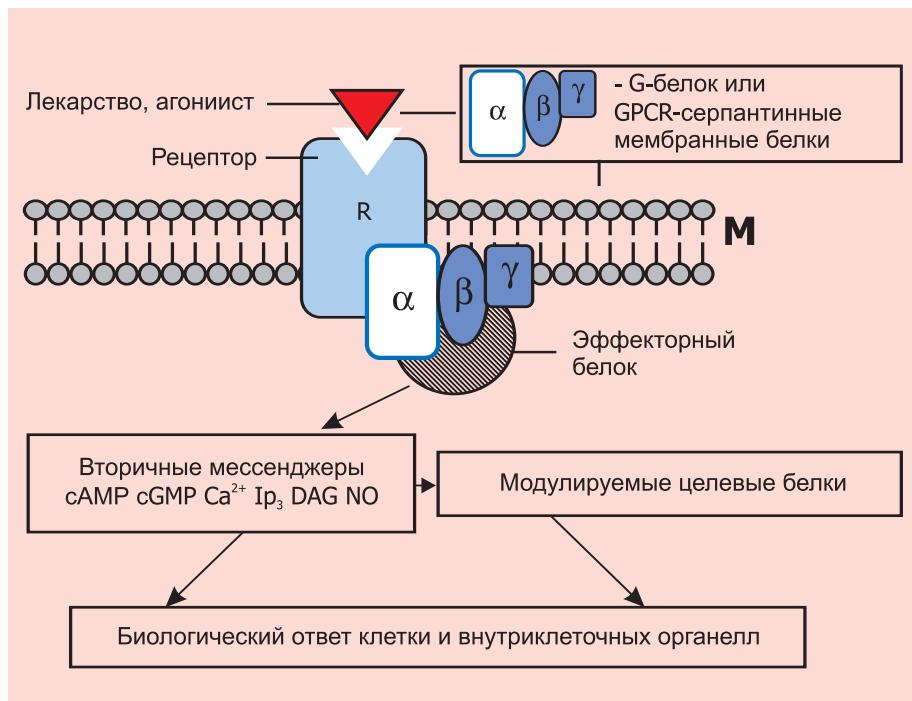


Рис. 56. Гипотетическая схема моделей взаимодействия лекарств и иных агонистов с фосфолипидными мембранами (M), мембранными белками (G, GPCR) и вовлечением в процесс вторичных мессенджеров и модулируемых целевых белков.

Известно, что фосфолипидные мембранны лекарственные препараты могут преодолеть с помощью нескольких механизмов: пассивной диффузии, облегченной диффузии (которая идет при участии переносчиков), фильтрации и активного транспорта.

При изучении кинетики лекарственных препаратов очень важно представлять основные механизмы, способные повлиять на скорость и степень проникновения молекул лекарств через мембранные барьеры организма. Необходимо сознавать, что независимо от пути введения препарат преодолевает огромное число мембранных преград до того как окажется там, где осуществляется его терапевтическое действие и развивается ожидаемый врачом эффект (Рис. 57).

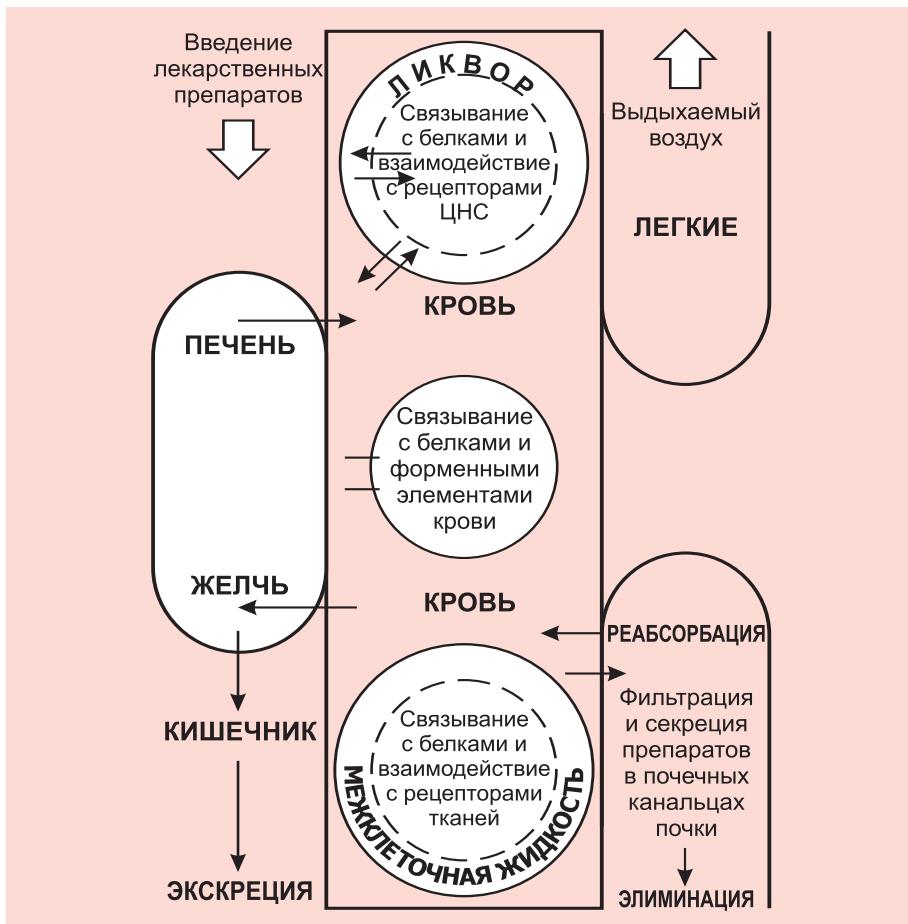


Рис. 57. Схематическое представление фармакокинетических процессов.

### Параметры фармакокинетики

Многочисленные показатели кинетики лекарств в организме отражают все стороны того, что с ними происходит от проникновения до элиминации. Дадим краткое описание этого процесса для того, чтобы понять, насколько взаимосвязаны проявления фармакокинетики и фармакодинамики лекарств.

**Диффузия** – это процесс распределения молекул одного вещества среди молекул другого. Простейший пример пассивной диффузии мы можем наблюдать при растворении сахара в стакане чая. Подобный про-

цесс распределения молекул лекарственных веществ наблюдается и в водной фазе крови или межтканевой жидкости, но в организме эти процессы усложняются еще рядом факторов: ионизацией молекул, связыванием молекул с белками плазмы крови и тканей и рядом других факторов. Диффузия – один из основных путей проникновения лекарственных препаратов в организм. В простейшем случае скорость диффузии вещества определяется градиентом его концентраций.

Рассмотрим, в качестве примера, **токоферол**, широко применяемый в спортивной фармакологии. При приеме внутрь в качестве лекарственного средства или вместе с пищей в желудочно-кишечном тракте подвергается действию желчных кислот (эмультгаторов любых жирорастворимых витаминов). После всасывания в кровяное русло путем простой диффузии витамин Е в составе хиломикрона с током крови транспортируется в печень, где депонируется, а далее из печени распределяется по остальным тканям и органам. Невсосавшийся токоферол выводится с калом, а продукты его метаболизма (в виде токоферонной кислоты и ее водорастворимых глюкуронидов) – с мочой.

**Диффузия в водной фазе.** Это процесс ограниченной емкости, который обычно возникает после проникновения лекарств через эпителиальные поверхности (роговицу, эпителий носа, кишечника и мочевого пузыря). Поскольку эпителиальные клетки прилегают друг к другу плотнее, чем клетки капилляров, только очень небольшие молекулы (с молекулярным весом 100-150, например, ионы лития или метанол) могут проходить через небольшие промежутки в мембранах. Для сравнения скажем, что у большинства капилляров значительно более крупные промежутки между клетками, и через них могут проникать молекулы с весом до 20000-30000. Капилляры мозга в большинстве случаев имеют меньшие размеры пор.

В качестве примера можно привести **семакс**. Этот пептид быстро проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что позволяет применять низкие дозировки препарата. Он обладает высокой биодоступностью: 60-70% активного вещества попадает в мозг. Способствует быстрому наступлению клинического эффекта: обнаруживается в клетках мозга через 2 минуты, а максимальная концентрация – через 30 минут. Концентрируются на плазматических мембрanaх мозжечка и гиппокампа, а также в тканях базальных ганглий и коры (отделы-мишени действия Семакса). Действует длительно: в головном мозге значимые количества аминокислот, входящих в состав препарата, остаются в течение 20-24 часов.

**Диффузия в липидной фазе.** Преодоление клеточных мембран при наличии хорошего растворения в липидах мембран и дальнейшего пассивного транспорта молекул по направлению градиента концентраций – следующий важный механизм распределения препаратов в организме. Очевидно, что степень растворимости в липидах по отношению к растворимости в воде (обычно определяемая как коэффициент распределения октанол-вода), тем выше, чем лучше препарат проникает через мембранны. Наример,

**Омега-3** жирные кислоты, в т.ч. эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, всасываются в тонком кишечнике. Хорошо проникают во все ткани. После всасывания сначала попадают в печень, где включаются в состав различных липопротеинов и затем переносятся в периферические депо липидов. Фосфолипиды клеточных мембран заменяются липопротеиновыми фосфолипидами, после чего жирные кислоты могут становиться предшественниками различных эйкозаноидов. Большинство жирных кислот окисляется для обеспечения энергетических потребностей организма.  $T_{1/2} = 18\text{--}31$  день.

**Диффузия при ионизации.** Большинство лекарственных препаратов – это электролиты (слабые органические кислоты или основания), и поэтому степень их ионизации зависит от pH среды, в которой они находятся. Между pH среды, константой диссоциации и степенью ионизации существует взаимосвязь:

$$pH = pK_a \pm \lg [\alpha / (1 - \alpha)], \quad (13)$$

где знак плюс соответствует кислоте, а знак минус – основанию;  $pK_a$  – отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации.

Известно, что при введении внутрь лекарственный препарат проходит через области с сильно различающимися значениями pH: в желудке pH равна примерно 1,0; около 6,8 – в верхних отделах и около 7,6 – в нижних отделах тонкого кишечника. Однако во многих других органах и тканях организма pH практически постоянна и равна 7,4. В моче pH изменяется от 4,6 до 8,2, что создает довольно широкий диапазон возможностей для регуляции пассивной диффузии и реабсорбции лекарств в тубулярной системе почек. Как уже указывалось выше, доля ионизированных молекул препарата связана с pH и  $pK_a$ . Если они равны ( $pH = pK_a$ ), то соотношение между ионизированной и неионизированной частями препарата равно 50%:50% (т.е. половина препарата находится в растворимой

и половина – в нерастворимой в липидах форме). На рисунке (Рис. 58) видно, что для кислоты и щелочи при одинаковых модулях значений  $pK_a$  графики зеркально симметричны относительно точки, где  $pH = pK_a$ .

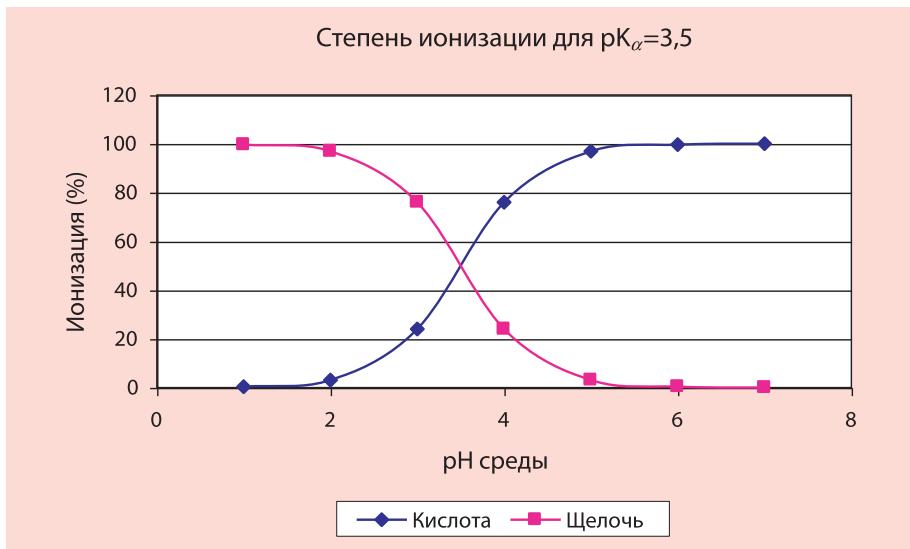


Рис. 58. Зависимость степени ионизации лекарственного препарата от величины  $pH$  среды, в которую он попадает.

Ацетилсалициловая кислота ( $pK_a = 3,5$ ) и фенобарбитал ( $pK_a = 7,24$ ) являются кислотами, и с повышением  $pH$  становятся все более ионизированными и все хуже растворяются в липидах. Поэтому кислые препараты лучше всасываются в желудке, чем в кишечнике. На рисунке (Рис. 59) приведены некоторые лекарственные средства (аспирин –  $pK_a = 3,5$  и фенобарбитал –  $pK_a = 7,2$ ), для которых зависимость скорости элиминации почками от  $pH$  является клинически значимой. При увеличении значений  $pK_a$  график смещается вправо, причем точка перегиба соответствует точке, где  $pH = pK_a$ .

Изменение величины  $pH$  мочи оказывает существенное влияние на скорость элиминации лекарств, преимущественным органом удаления которых являются почки. Ощелачивание мочи может приводить к значительному усилению элиминации кислых соединений через почки – например, при отравлениях фенобарбиталом, ацетилсалициловой кислотой и т.д. (Рис. 59).

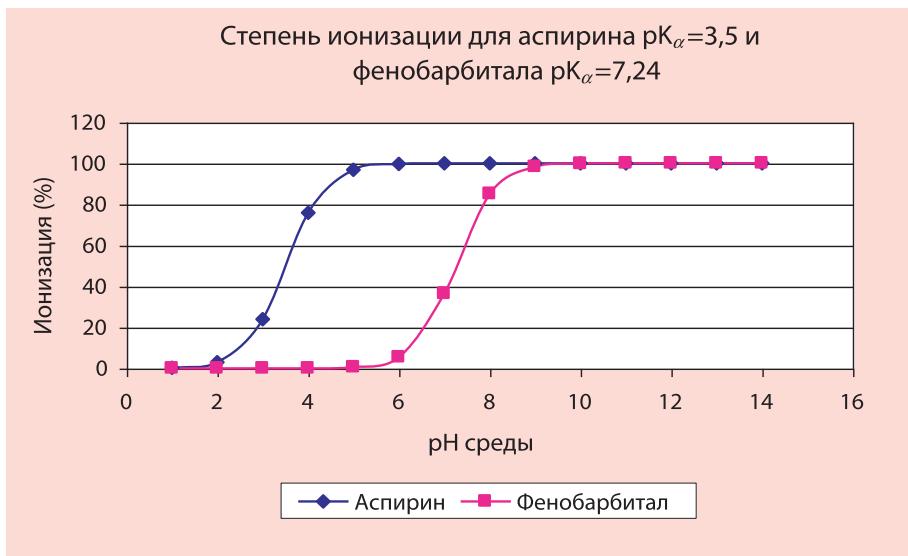


Рис. 59. Графики зависимости степени ионизации аспирина ( $pK_\alpha=3,5$ ) и фенобарбитала ( $pK_\alpha=7,24$ ) от величины pH среды, в которую они попадают.

В то же время большая часть барбитуратов, которые имеют более высокие значения  $pK_\alpha$  (барбитал – 7,8; секобарбитал – 7,9; пентобарбитал – 8,03), чем у фенобарбитала, будут при pH крови 7,4 не ионизированы и, следовательно, хорошо растворимы в липидах. Например, эфедрин ( $pK_\alpha = 9,6$ ) в этих условиях имеет число нейтральных молекул лишь около 0,62%, тогда как для тиопентала ( $pK_\alpha = 7,6$ ), пентобарбитала ( $pK_\alpha = 8,03$ ) и гексобарбитала ( $pK_\alpha = 8,19$ ) в тех же условиях оно составляет 61,3%, 81,37 и 86,1%, соответственно.

Изменения pH среды оказывает влияние на диффузию лекарственных препаратов через мембранные барьеры. На рисунке (Рис. 60) это представлено на примере процессов реабсорбции в почечных канальцах. Экскреция салициловой кислоты (метаболита ацетилсалициловой кислоты) возрастает при ощелачивании мочи вследствие того, что соединение находится в ионизированной, плохо растворимой в липидах форме соли натрия (Рис. 60А). Экскреция фенамина (слабого основания) увеличивается при подкислении мочи (Рис. 60Б), потому, что фенамин переходит в форму соли из растворимого в липидах свободного основания.

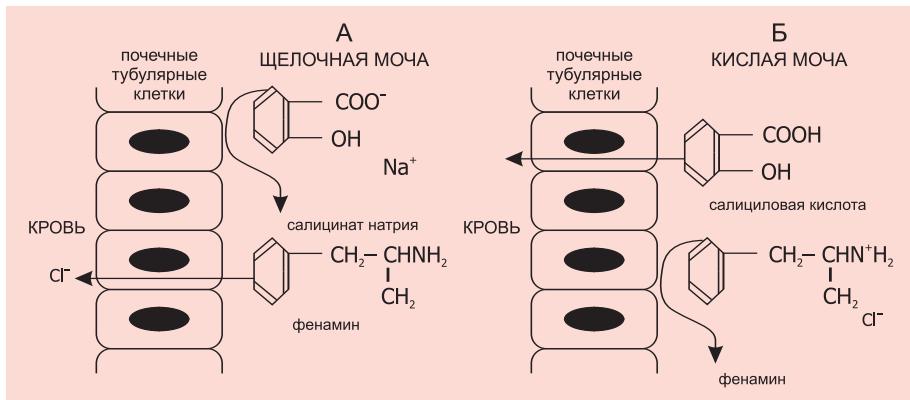


Рис. 60. Влияние изменений pH среды на диффузию лекарственных препаратов.

Степень ионизации зависит от pH среды и  $pK_a$  препарата, которая представляет собой отрицательный логарифм константы равновесной диссоциации и постоянна для каждого препарата во внутренней среде организма. Знание величин  $pK_a$  препарата и pH среды позволяет определить отношение ионизированной концентрации ( $C_i$ ) к неионизированной концентрации ( $C_u$ ) концентрации препарата. Это отношение задается уравнениями Гендерсона-Хассельбаха:

Для слабых кислот:

$$\lg(C_i/C_u) = pH - pK_a \quad (14)$$

Для слабых оснований:

$$\lg(C_u/C_i) = pH - pK_a \quad (15)$$

Янтарная кислота и содержащие ее лекарства могут служить примером диффузии при ионизации. Содержащаяся в янтаре и получившая от него название, янтарная кислота является универсальным биостимулятором, адаптогеном и неотъемлемым компонентом всех живых организмов. Она вырабатывается в клетках человека, животных и растений и отвечает за энергетический обмен. Есть сведения, что клеточные энергетические нарушения ведут к снижению иммунитета и к возникновению различных заболеваний. Поэтому дефицит янтарной кислоты в организме человека необходимо пополнять, особенно при больших физических, умственных и эмоциональных, особенно при стрессовых нагрузках.

Янтарная кислота с глюкозой помогает организму спортсмена во время тренировок быстрее и легче приспосабливаться к возрастающим физическим нагрузкам, снять болевые ощущения в перетруженных мышцах. Перед соревнованием препарат янтарной кислоты помогает спортсменам мобилизовать свои силы, предотвратить нервный срыв. После соревнований не наблюдается истощения и подавленности, а отмена препарата не снижает потенциальных возможностей спортсмена.

Таким образом, многие лекарственные средства представляют собой слабые кислоты либо слабые основания, и, следовательно, они до некоторой степени ионизированы в той среде, куда попадают при распределении в различные разделы организма. В некоторых случаях неионизированная часть лекарственного препарата хорошо растворима в липидах. Соответственно, неионизированная форма лучше проникает сквозь клеточную мембрану. Поэтому очень важно знать степень ионизации препарата в той среде, откуда он всасывается в организм или распределяется по тканям и органам.

**Транспорт с переносчиком.** Одна из разновидностей облегченной диффузии – обменная. Название этого типа диффузии возникло из-за того, что существующие в организме молекулы-переносчики связываются с одним веществом на одной стороне мембранны, переносится внутрь клетки, диссоциирует с первым веществом, связывается с молекулой второго вещества на внутренней поверхности мембранны и переносит ее в обратном направлении или же переносчик возвращается сам.

Примером такого процесса могут служить препараты, содержащие Цитохром С. **Цито Мак** – ферментный препарат, получаемый из ткани сердца крупного рогатого скота. Он представляет собой гемопротеид, принимающий участие в процессах тканевого дыхания, является катализатором клеточного дыхания. Железо, содержащееся в Цитохроме С, обратимо переходит из окисленной формы в восстановленную, в связи с чем применение препарата ускоряет ход окислительных процессов. Поскольку это вещество животного происхождения, состоящее из крупных молекул, оно лишено возможности проникать в каждую клетку. Поэтому природа предусмотрела наличие специальных транспортных систем.

Система, осуществляющая облегченную диффузию, как правило, имеет тенденцию к насыщению. В этом случае уравнения пассивной диффузии не позволяют адекватно описать кинетику транспорта через мембрану [237]. Однако можно воспользоваться уравнением, аналогичным уравнению Михаэлиса-Ментен:

$$V = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_{50\%} + C} \quad (16)$$

где  $V_{\max}$  – максимальная скорость потока, соответствующая условиям насыщения переносчика веществом; С – концентрация переносимого вещества (лекарственного препарата);  $K_{50\%}$  – константа, соответствующая концентрации, при которой скорость переноса равна половине максимальной.

Скорость протекания того или иного кинетического процесса [89, 222, 303], описанная уравнением (16), позволяет рассчитать скорость транспорта лекарственного препарата (обозначенная V) при определенной концентрации этого же вещества. При повышении концентрации лекарства после наступления насыщения переносчика или процесса наступает фаза плато; этому максимуму соответствует максимальная скорость реакции  $V_{\max}$ . Константа  $K_{50\%}$  известна как константа Михаэлиса и характеризует концентрацию лекарственного препарата, соответствующую 50% величине от максимальной скорости протекания какого-либо кинетического процесса.

**Фильтрация**, как один из механизмов, позволяющих молекулам лекарственного препарата преодолевать мембранны, играет меньшую роль в процессах распределения препаратов в организме, поскольку через поры в мембранах клеток, куда могут проникать только относительно небольшие молекулы (с молекулярным весом около 1000), например, мочевина (молекулярный вес 60). В гломерулах почек имеются гораздо более крупные поры, и поэтому почти все препараты, не связанные с белками плазмы крови, хорошо фильтруются через них. В качестве примера рассмотрим пирацетам.

**Ноотропил** или пирацетам применяется в спортивной фармакологии для усиления синтеза РНК и фосфолипидов, для стимуляции гликолитических процессов. Родоначальник ноотропов и гомологов (этирацетам, оксирацетам и др.). После приема препарата внутрь пирацетам быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. С<sub>max</sub> в плазме крови достигается через 1 ч. Биодоступность препарата составляет примерно 100%. После приема однократной дозы 2 г С<sub>max</sub> достигается в плазме крови через 30 мин и составляет 40-60 мкг/мл. После внутривенного введения С<sub>max</sub> в спинномозговой жидкости достигается через 5 ч. Распределение и метаболизм. Не связывается с белками плазмы крови. Каждый V<sub>d</sub> пирацетама составляет около 0,6 л/кг. При исследовании на животных пирацетам избирательно накапливается в тканях коры головного мозга, преимущественно в лобных, теменных и затылочных долях, в мозжечке и базальных ганглиях. Не метаболизируется в организме. Проникает через ГЭБ и плацентарный

барьер. Период полувыведение.  $T_{1/2}$  из плазмы крови составляет 4–5 ч, из спинномозговой жидкости – 8,5 ч. 80–100% пирацетама выводится почками в неизмененном виде путем почечной фильтрации. Почечный клиренс пирацетама у здоровых добровольцев составляет 86 мл/мин.

**Активный транспорт.** Ряд транспортных процессов, имеющих, важное, значение для организма, протекают при участии переносчиков. Например, выше мы уже упоминали облегченную или обменную диффузию. Однако, активный транспорт, в дополнение к этому, осуществляется за счет использования метаболической энергии. Обычно это связано с транспортом молекул против химических и электрических градиентов, поэтому этот транспорт называют активным.

**Эссенциале форте Н** – натуральный продукт эссенциальных липидов. Нормализует метаболизм липидов и белков, широко применяется в спортивной фармакологии. Поступает в организм по механизму активного транспорта. Является активным гепатопротектором. Более 90% принятых внутрь фосфолипидов всасывается в тонком кишечнике. Большая часть их расщепляется фосфолипазой А до 1-ацил-лизофосфатидилхолина, 50% которого немедленно подвергается обратному ацетилированию в полиненасыщенный фосфатидилхолин еще в ходе процесса всасывания в слизистой оболочке кишечника. Этот полиненасыщенный фосфатидилхолин с током лимфы попадает в кровь и оттуда, главным образом, в связанном с липопротеидами высокой плотности виде поступает в печень.

Исследования фармакокинетики у людей проводились с помощью дилинолеил фосфатидилхолина с радиоактивной меткой ( $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ ). Холиновая часть была мечена  $^3\text{H}$ , а остаток линоловой кислоты имел в качестве метки  $^{14}\text{C}$ .  $C_{\max}^{\text{3H}}$  достигается через 6–24 ч после введения и составляет 19.9% от назначеннной дозы.  $T_{1/2}$  холинового компонента составляет 66 ч.  $C_{\max}^{^{14}\text{C}}$  достигается через 4–12 ч после введения и составляет до 27.9% от назначеннной дозы.  $T_{1/2}$  этого компонента составляет 32 часа. Оба изотопа более чем на 90% всасываются в кишечнике. Основным действующим началом является субстанция EPL- диглицерид эфир холинофосфорной кислоты. Поставляет в организм витамин Е. Выводится с мочой и калом.

**Всасывание лекарственных веществ в ЖКТ.** При приеме лекарственных препаратов внутрь скорость их всасывания изменяется по мере попадания в различные отделы желудочно-кишечного тракта. Небольшие нейтральные молекулы (например, спирты и вода) хорошо всасываются в желудке; поглощение же других препаратов зависит от его секреторной активности. Например, фенотропил – структурное наименование: 4-фенилпирацетам,

применяется в спортивной фармакологии как ноотропное, анксиолитическое и антиастеническое средство. Его рассматривают как психогармонизатор и модулятор функций ЦНС. После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ, распределяется в различных органах и тканях, легко проникает через ГЭБ. Абсолютная биодоступность препарата при приеме внутрь составляет 100%.  $C_{\max}$  в крови достигается через 1 ч. Фенотропил (фонтурацетам), фенилпирацетам не метаболизируется в организме и выводится в неизмененном виде. Okolo 40% выводится с мочой, 60% – с желчью и потом.  $T_{1/2}$  составляет 3-5 ч.

Различия между внутриклеточной pH и концентрацией ионов водорода в ЖКТ может приводить к обращению диффузии лекарственных препаратов в сторону просвета кишечника. Например, слабые основания, введенные парентерально, могут появляться в содержимом кишечника. В то же время в щелочной среде тонкого кишечника слабощелочные соединения существуют в виде свободных оснований и хорошо всасываются в кровь.

### Параметры компартментов

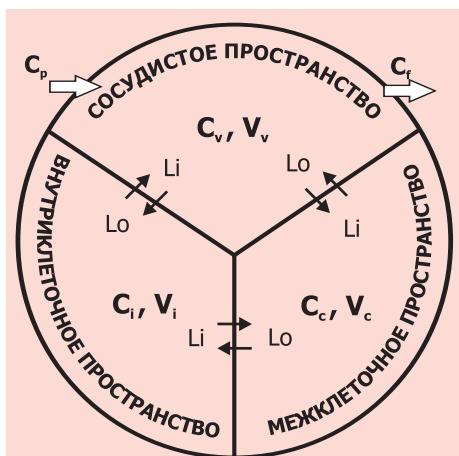


Рис. 61. Формализованное представление любого органа при его фармакомоделировании, где:  
 $C_f$  – свободные фракции препаратов;  
 $C_p$  – их концентрации в плазме;  
 $Li$ ,  $L_0$  – перемещение через клеточные мембранные, капилляры, ГГБ, ГЭБ и т.д.

С кинетической точки зрения организм можно представить в виде совокупности отделов или камер (компартментов), куда молекулы лекарственных препаратов попадают с различной скоростью [89, 213, 271, 298, 344]. Фактически «с точки зрения молекулы» организм – это совокупность сообщающихся сосудов или резервуаров, куда можно попасть очень быстро (обычно это кровь и межтканевая жидкость), затем уже более медленно в ткани и органы, имеющие хорошее кровоснабжение (это мышцы, печень, почки, легкие, мозг и т.д.) и, наконец, гораздо медленнее в такие ткани, как кости, стекловидное тело, ногти, волосы. Эта скорость проникновения в ткани зависит от кровоснабжения

жения этих тканей и характеристик растворимости и ионизации молекул препаратов. Лучше всего насыщаются препаратами хорошо перфузируемые ткани, где объем и скорость кровотока достаточно высоки.

Одним из таких отделов обычно считают плазму крови (Рис. 61). После того, как препарат попадает в кровь, дальнейший характер распределения зависит от его растворимости в липидах, степени связывания с белками плазмы крови и различий в региональном кровотоке (Таблица 33).

Таблица 33

**Кровоток через некоторые ткани в организме человека (для среднего веса 70 кг)**

| Ткань                                  | Масса (кг) | Кровоток (мл/мин) | В долях от сердечного выброса (в%) |
|--|------------|-------------------|------------------------------------|
| Мозг                                   | 1,4        | 750               | 13,9                               |
| Сердце                                 | 0,3        | 250               | 4,7                                |
| Печень                                 | 2,9        | 1500              | 27,8                               |
| Почки                                  | 0,3        | 1260              | 23,3                               |
| Скелетные мышцы                        | 34,4       | 840               | 15,6                               |
| Кожа                                   | 4          | 462               | 8,6                                |
| Плацента и плод (в конце беременности) | 3,8        | 500               | 9                                  |
| Весь организм                          | 70         | 5400              | 100                                |

Стенки капилляров хорошо проницаемы как для водорастворимых, так и для молекул лекарств с высокой липофильностью. Некоторые водорастворимые препараты (например, стрептомицин), плохо растворяются в липидах и плохо всасываются из кишечника, поэтому их вводят парентерально. Такие препараты обычно обнаруживаются только во внеклеточных пространствах организма, но не проникают в мозг и другие области, а потому не оказывают действия на центральную нервную систему и другие органы, попасть в которые можно только преодолев мембранные барьеры. Препараты, растворимые в липидах (например, средства для ингаляционного наркоза, барбитураты, этиловый спирт), быстро распределяются по всему организму, одинаково хорошо обнаруживаясь во внеклеточных и внутриклеточных областях. Причем, вначале попав в систему кровообращения, молекулы липофильного лекарственного средства продолжают переноситься в другие отделы организма (Таблица 34).

Если препарат в достаточно сильной степени связывается с белками плазмы крови, то он может остаться в системе кровообращения вплоть до элиминации, так как только его незначительное количество (так назы-

ваемая свободная фракция способна покинуть систему кровообращения и перейти в ткани).

Примером может служить Сунитиниба малат (сутент) – ингибитор тирозинкиназы, по нозологической классификации относится к группе противоопухолевых средств. При приеме внутрь сунитиниб хорошо всасывается из ЖКТ. Время достижения  $C_{max}$  составляет 6-12 ч. Прием пищи не влияет на биодоступность сунитиниба. Связывание сунитиниба и его метаболита с белками плазмы составляет 95% и 90% соответственно, без явной зависимости от концентрации в пределах 100-4000 нг/мл.  $V_d$  составляет 2230 л, демонстрируя распределение в тканях. Метabolизм сунитиниба осуществляется в основном изоферментом CYP3A4 в результате чего образуется основной активный метаболит. Доля активного метаболита составляет 23-37% от величины AUC.

$C_{ss}$  сунитиниба и его основного активного метаболита достигаются через 10-14 дней. К 14 дню суммарная концентрация сунитиниба и его основного активного метаболита в плазме составляет 62,9-101 нг/мл. При многократном ежедневном применении или повторных циклах с различным режимом дозирования никаких значительных изменений фармакокинетики сунитиниба и его основного активного метаболита не обнаружено. Сунитиниб выводится в основном с калом - 61%. Почеками в виде неизмененного вещества и его метаболитов выводится примерно 16% дозы. Общий клиренс при приеме внутрь достигал 34-62 л/ч.  $T_{1/2}$  сунитиниба и его основного активного метаболита составляет 40-60 ч и 80-110 ч соответственно.

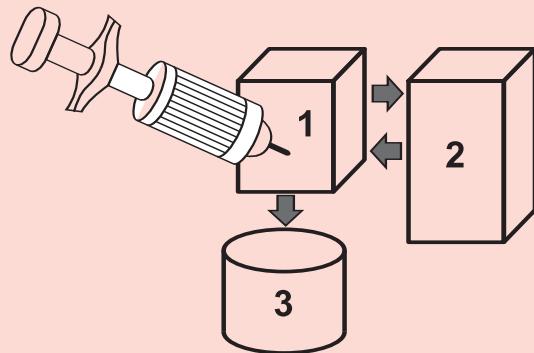
Таблица 34

**Физические объемы некоторых отделов организма, в которые могут распределяться препараты (л/кг)**

| Отдел                             | Объем         | Примеры   |
|-----------------------------------|---------------|---|
| Общее количество воды в организме | 0,6 л/кг      | Небольшие водорастворимые молекулы, например, этанол  |
| Внеклеточная жидкость             | 0,2 л/кг      | Большие водорастворимые молекулы, например, маннитол  |
| Кровь (0,08 л/кг), плазма         | 0,04 л/кг     | Молекулы, сильно связывающиеся с белками плазмы и очень большие молекулы, например, гепарин |
| Жировая ткань                     | 0,2-0,35 л/кг | Жирорастворимые молекулы, например, ДДТ   |
| Костная ткань                     | 0,07 л/кг     | Некоторые ионы, например, свинца, фтора   |

Для того чтобы представить особенности поглощения, распределения, метаболизма и выведения лекарственных препаратов из организма, влияния этих процессов на проявления действия лекарственных препаратов, создаются *специальные* кинетические модели (Рис. 62). Эти модели состоят из однородных с фармакокинетической точки зрения частей, которые называют камерами или компартментами.

Рис. 62. Модель организма можно представить как совокупность резервуаров: 1 – кровь + межклеточная жидкость, в которые быстро проникает лекарственный препарат (быстро перфузируемые ткани); 2 – жировые ткани, кости и т.д. (медленно перфузируемые ткани); 3 – выведение лекарств.



**NB!** Модели компартментных систем наиболее популярны в современной клинической и спортивной фармакологии. Система называется компартментной, когда сопоставляющие ее компоненты могут быть сгруппированы в конечное число гомогенных частей.

По своей сути компартментная модель является структурно и функционально обоснованной и интегрирует в себе совокупность анатомических камер (*структурная дискретность*), связанных системой кровообращения, с биохимическими и физиологическими процессами (*функциональная непрерывность*), протекающими в органах и тканях. На рисунке (Рис. 63) представлена в достаточно функциональном виде блок-схема структурно-параметрической фармакокинетической модели.

Математические модели, описывающие фармакокинетические процессы, представленные в системе компартментов (Рис. 63), исходят из ряда аспектов, основным из которых является распределение препаратов в тканях и органах [89, 154, 313, 332].

При сопоставлении эффекта от введения препарата с его содержанием в организме наиболее часто используют его концентрацию в плазме крови. Существует несколько подходов к анализу связи «концентрация-эффект» [48, 85, 89, 139].

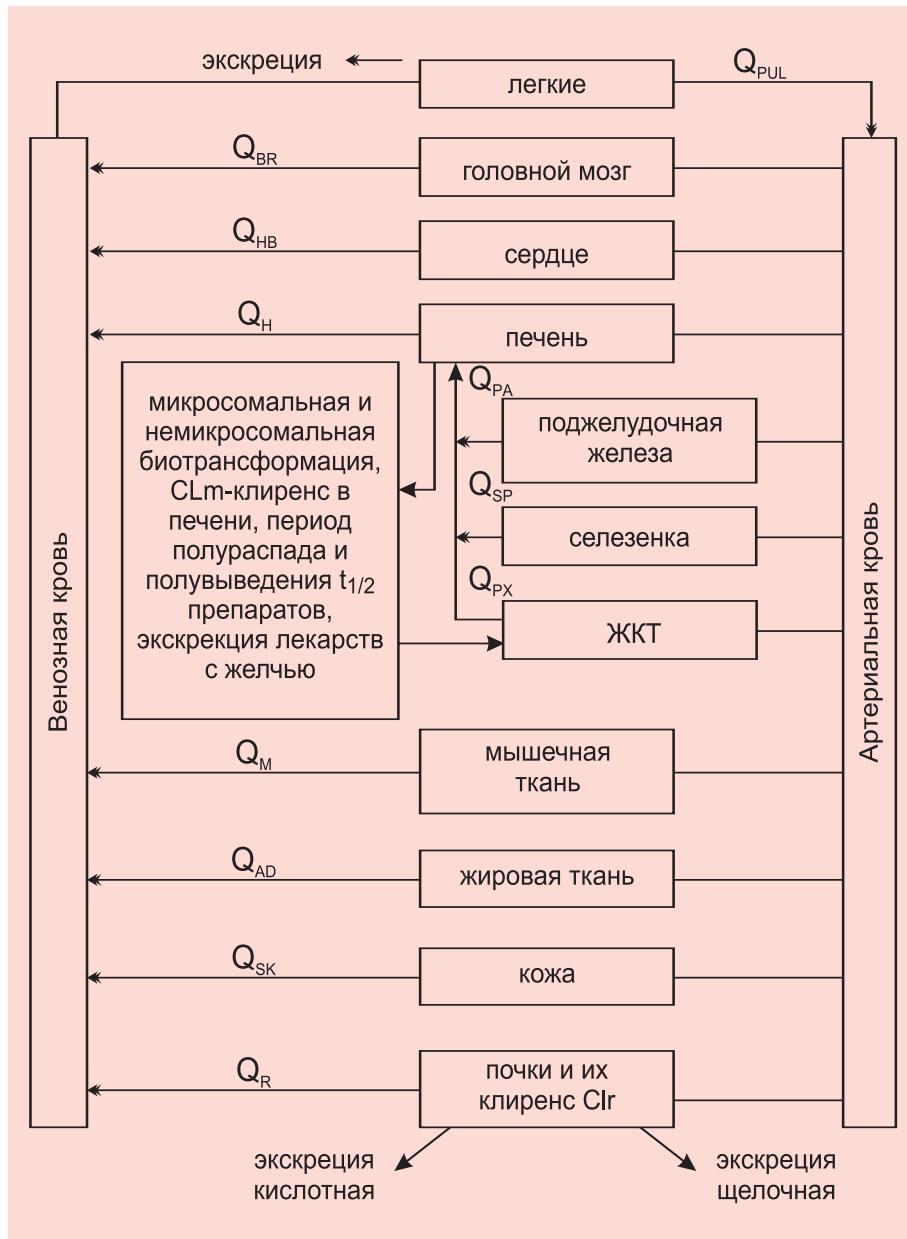


Рис. 63. Блок-схема структурно-параметрической фармакокинетической модели [76, 154]

Один из них применяется в тех случаях, когда эффект является той или иной функцией концентрации препарата в плазме, то есть в центральной камере. Этот подход часто оказывается непригодным, так как подразумевается, что эффект и концентрация препарата в плазме достигают максимума одновременно. Однако существует много примеров отставания максимального эффекта от момента достижения максимальной концентрации в плазме крови. В этих случаях кривые зависимости наблюдаемого эффекта от концентрации образуют петлю, которую называют петлей гистерезиса. При этом одной и той же концентрации препарата в плазме крови соответствуют два различных значения эффекта.

Для устранения подобной неоднозначности необходимо сравнивать эффект не с концентрацией препарата в плазме, а с концентрацией веществ в одной из периферических камер модели, которая соответствует тем органам и тканям, где происходит специфическое взаимодействие препарата с рецепторами [75, 76, 82, 89, 314].

**NB!** Важно отметить, что интерпретировать один и тот же набор данных всегда можно с помощью нескольких вариантов моделей.

Это связано, прежде всего, с тем, что существует несколько этапов переноса препарата из плазмы крови в биофазу вплоть до наблюдаемого эффекта препарата. Чрезмерное упрощение и исключение ключевых этапов перераспределения препаратов может привести к неправильной трактовке ситуации. Простейшая связь существует там, где наблюдается прямая корреляция между концентрацией в плазме крови и эффектом. В этом случае его нарастание и уменьшение идет параллельно изменениям концентрации в плазме крови. При этом промежуточные процессы протекают быстро и не влияют на линейность корреляции. Моделируются подобные явления не так просто, но иногда достаточно установления констант пропорциональности, связывающих концентрацию и эффект [17, 55, 85, 237].

### Упрощенная однокамерная модель

Количественный анализ изменений концентраций лекарственных препаратов в плазме крови дает большой объем информации для дальнейшей детализации особенностей фармакокинетических процессов. Однако в некоторых случаях исследователь не располагает данными о содержании лекарственных препаратов в плазме крови.

Рассмотрим для начала идеальный случай, когда препараты выводятся из организма только посредством почечной экскреции. В этом случае можно оценить некоторые параметры фармакокинетики, проанализировав скорость их выведения с мочой. Обычно при этом используют предположение о том, что скорость почечной элиминации прямо пропорциональна концентрации препарата в водной фазе плазмы (а при отсутствии связывания с белками плазмы – концентрации в плазме). Тогда, также предполагая, что pH мочи постоянна и возможная тубулярная секреция не зависит от концентрации, можно записать:

$$\frac{dQ_r}{dt} = -CL_r \quad (17)$$

где  $dQ_r/dt$  – скорость почечной секреции,  $CL_r$  – величина почечного клиренса.

Из общего вида этого уравнения следует, что кривая скорости почечной экскреции препарата имеет такую же форму, что и кривая концентрации препарата в плазме крови.

**NB!** Период полувыведения препарата можно выявить по кривой скорости почечной экскреции.

Однако по этой кривой невозможно оценить величину кажущегося объема распределения, потому что общий клиренс препарата из организма зависит не только от скорости выведения с мочой, но и от метаболизма в печени, а также от выведения через другие органы и системы через легкие, при секреции с желудочным соком, желчью, с потом и т.д.).

Использование однокамерной фармакокинетической модели позволяет

найти точные количественные взаимоотношения, существующие между скоростью падения концентраций лекарства в плазме крови и величиной почечного клиренса.

При *постоянном внутривенном* введении препарата (Рис. 64), концентрация его в плазме крови ( $C_p$ ) возрастает до равновесного состояния ( $CP_{ss}$ ).

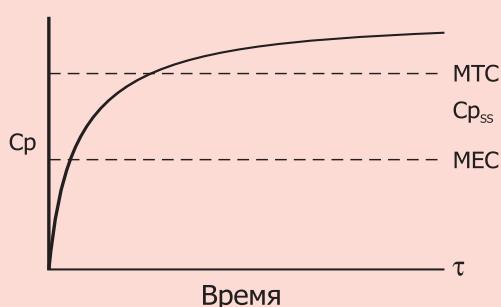


Рис. 64. Модель постоянного внутривенного введения препарата.

При постоянном внутривенном введении препарата, для того чтобы достичь быстрого эффекта, необходимо вводить нагрузочную дозу, определяющим фактором которой является *объем распределения* ( $V_d$ ).

## Непрерывность и порядок кинетических процессов

**Порядок кинетических процессов.** Фармакокинетический анализ связан с оценкой скоростей фармакокинетических процессов. Нулевой порядок имеют кинетические процессы, идущие с *постоянной скоростью*. Подобное кинетическое поведение наблюдается не всегда. Обычно зависимость скорости элиминации препаратов от их концентрации линейна [243]. Тогда говорят о первом порядке кинетических процессов, при котором скорость изменения концентрации пропорциональна его концентрации. В более сложных случаях скорость изменения концентрации лекарственного препарата в организме *нелинейна* и, в большинстве случаев, подчиняется кинетике Михаэлиса-Ментен.

**Количественную оценку элиминации лекарственных веществ**, величины доз и частоту их введения определяют с помощью ряда специфических фармакокинетических переменных. Наиболее важными фармакокинетическими параметрами являются *клиренс* ( $C_l$ ), который определяет поддерживающую и нагрузочную дозы, объем распределения  $V_d$ , период полувыведения и время между приемами препарата  $T_{1/2}$ . В некоторых случаях фармакокинетику лекарственного препарата в организме можно с достаточной полнотой описать в помощь однокамерной фармакокинетической модели, то есть такая же, как и на рисунке (Рис. 62) только без компартмента 2. Наиболее наглядным является пример, когда организм представляется как емкость, в которую введено определенное количество лекарственного вещества.

**NB!** Период полувыведения можно использовать для оценки длительности действия лекарственных препаратов.

Так, через  $3,3 T_{1/2}$  элиминируется 90% лекарственного вещества, а после  $6,7 T_{1/2}$  в организме остается менее 1% выведенной дозы. Следует отметить, что представление организма в виде однокамерной модели – это сильное упрощение. Использовать такую модель можно только тогда, когда распределение препарата в организме достаточно однородно.

Второй важный параметр, характеризующий особенности изменения содержания лекарственного препарата в объеме распределения однокамерной фармакокинетической модели, – это *константа скорости элиминации* препарата –  $k_e$ . Она равна тангенсу угла наклона линейной части по-

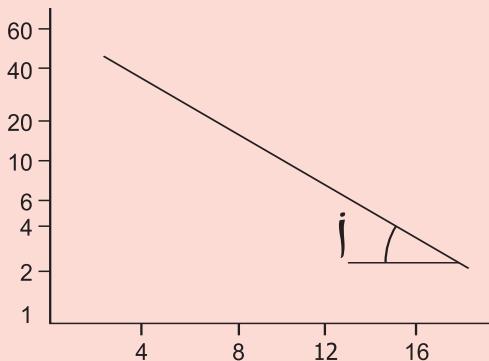


Рис. 65. Изменение логарифмов концентрации в зависимости от времени. Ось ординат – логарифм концентрации  $\ln C$ ; ось абсцисс ( $t$ ) – обычные величины, в данном случае – время.  $K_e = \text{tg} \varphi$

логарифмического графика к оси абсцисс (Рис. 65).

Для количественного описания процесса элиминации используется параметр, который носит название *периода полуыведения* лекарственного препарата из организма (его также называют периодом биологического полураспада, периодом биологической полу жизни препарата, периодом полусуществования, полуэлиминации и т.д.). Он равен времени, за которое концентрация препарата уменьшится вдвое.

## Клиренс и его производные

Когда известны значения каждогося объема распределения и константы скорости элиминации, можно определить константу клиренса. Клиренс (CL) выражается в единицах биологического объема, выводимого из организма в единицу времени. Клиренс происходит от английского clearance, что значит очищение и определяет способность организма к элиминации определенного объема препарата, растворенного в биологических жидкостях организма [17, 89, 154, 185].

**NB!** Клиренс – это комбинированный параметр фармакокинетической модели, получающийся как произведение скорости удаления (элиминации) вещества из организма на его объем распределения –  $V_d$ .

Под объемом  $V_d$  понимается такой объем, при растворении в котором препарата имел бы ту же концентрацию, что и в плазме крови.

Клиренс является важным фармакокинетическим показателем, который помогает разработать рациональный режим дозирования препаратов.

Снизить клиренс могут такие факторы как естественные вариации; метаболизм с насыщением; генетическая ферментативная недостаточность или ингибиование ферментов; почечная и (или) печеночная недостаточность; пожилой или очень юный возраст.

Повысить клиренс могут естественные вариации, плохое всасывание, высокая степень метаболизма первичного происхождения, если он врожденно усиленный, индукция ферментов.

**NB!** Измерения концентраций лекарственных препаратов в плазме крови – один из основных методов оценки и моделирования особенностей фармакокинетических процессов.

## Неоднокамерная фармакокинетика

Однокамерная модель фармакокинетики лекарственных препаратов, является достаточно упрощенной и предназначена для первичного понимания сути фармакокинетических препаратов. Чаще фармакокинетика лекарственных средств более реалистично описывается с помощью двухкамерных фармакокинетических моделей (Рис. 66) и моделей более высокого порядка.

Скорость обмена препарата между плазмой крови и тканями зависит от скорости кровотока, а также от распределения препарата между ними. Кровоток через различные ткани часто зависит от активности и интенсивности протекающих в них обменных процессов и т.д.

В некоторых тканях концентрации лекарственных препаратов могут быть выше, чем в плазме крови из-за связывания их с белками тканей.

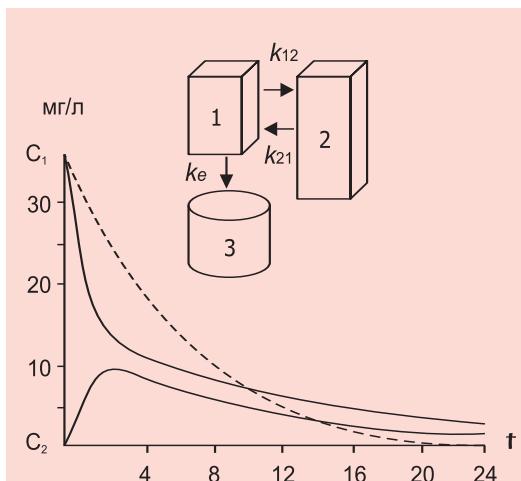


Рис. 66. Схема двухкамерной фармакокинетической модели:  $k_{12}$  и  $k_{21}$  – константы скорости переноса лекарственного препарата из центральной камеры в периферическую и обратно;  $k_e$  – константа скорости элиминации лекарственного препарата

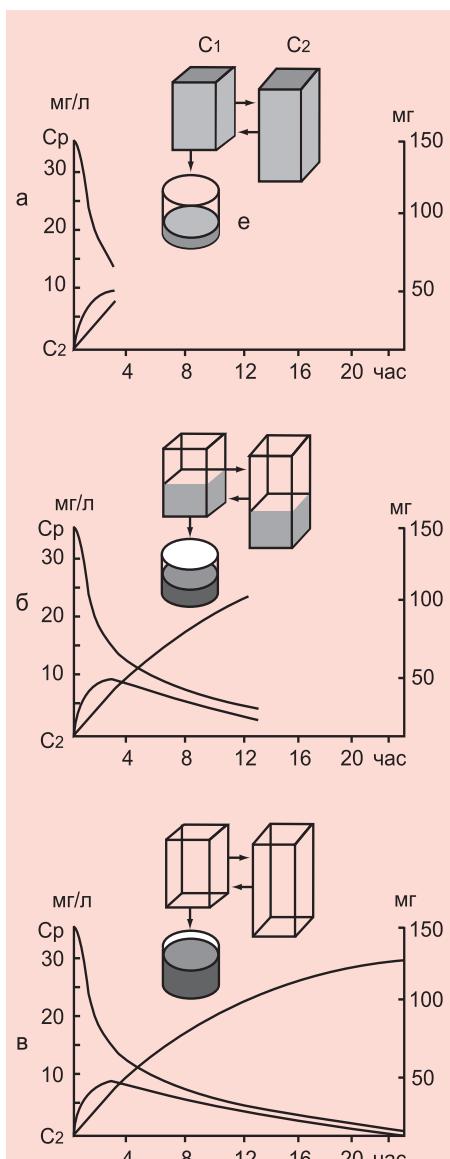


Рис. 67. Изменения концентрации лекарственного препарата в центральной камере модели (С1) и в периферической модели (С2).

Ткани, не входящие в центральную камеру, обычно объединяются в одну, две и т.д. дополнительные камеры, которые называются *периферическими*. Их называют *медленно перфузируемыми*, так как максимальные концентрации препаратов в них наступают гораздо позже, чем в центральной камере.

Когда график зависимости концентрации препарата от времени имеет двухфазный характер, организм рассматривается как *двухкамерная система*, состоящая из центральной и периферической камеры (Рис. 66). Это связано с наличием так называемой периферической камеры, куда препарат переносится из плазмы крови (со скоростью  $k_{12}$ ) и частично депонируется там.

Фармакокинетику *двухкамерной* фармакокинетической системы удобно проиллюстрировать на примере модели, состоящей из двух частей (Рис. 67). Тогда внутреннее введение представляет собой быстрое заполнение камеры 1. После этого медленнее начинает заполняться камера 2, до тех пор, пока концентрация в обеих камерах не сравняется (Рис. 67). Кинетика распределения в двухкамерной фармакокинетической системе характеризуется тремя константами скоростей: константой скорости элиминации из центральной камеры ( $k_e$ ) и константами скоростей распределения ( $k_{12}$  и  $k_{21}$ ).

В трехкамерной фармакокинетической модели элиминация исходного вещества и каждого из его метаболитов имеетmonoэкспоненциальный характер, если их рассматривать каждый в отдельности. Однако при объединении этих однокамерных звеньев система приобретает новые свойства, анализ которых позволяет выяснить ряд закономерностей, связанных с использованием линейных многокамерных фармакокинетических моделей для изучения метаболизма лекарственных веществ.

Следует отметить, что поскольку кинетика исходного вещества и метаболитов имеет более сложный двухкамерный характер, для терминальных частей графиков зависимостей концентрации метаболитов от времени ( $t > 120$  мин) наблюдаются значительные расхождения между теоретическими результатами и экспериментальными данными при сопоставлении теоретических и экспериментальных кривых на всем интервале изученных времен. Тем не менее модель дает хорошее соответствие для начальной части кривой.

### Биологическая доступность

Биологическая доступность включает методы оценки поглощения лекарственных веществ. После внутривенного введения лекарственный препарат сразу попадает в системный кровоток и концентрации препарата всегда выше, чем при других способах введения той же дозы (Рис. 68). Можно выделить несколько типов биодоступности, которые отражают различные стороны фармакокинетических процессов и потому не могут замещать друг друга. К ним относятся:

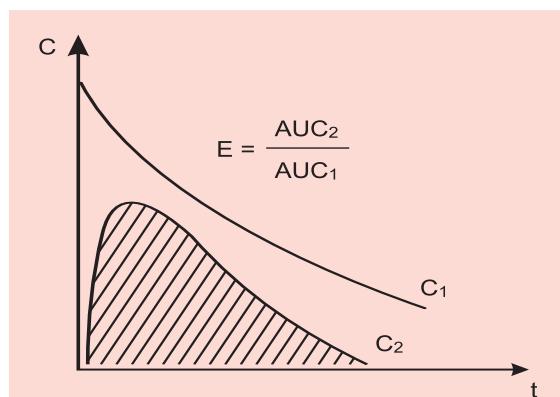


Рис. 68. Сравнительная биологическая доступность лекарственных препаратов оценивается как отношение площадей под кривыми после различных путей введения.  $C_1$  — концентрация препарата в плазме крови после внутривенного введения;  $C_2$  — концентрация препарата в плазме крови после внесосудистого введения.

- оценка доли поглощенного препарата при различных видах внесосудистого введения по отношению к его количеству после внутривенного введения;
- оценка доли поглощенного препарата с учетом эффекта первого прохождения через печень;
- определение скорости биодоступности.

Не касаясь всех параметров биодоступности, отметим лишь, что *доля поглощенного препарата (F)* позволяет определить абсолютное количество поглощенного при внесосудистом введении препарата. Подобная оценка обычно проводится после внутривенного введения. В этом случае не обязательно вводить одинаковые дозы внутривенно и внесосудисто. Однако, чтобы результаты исследований были достоверны, как внутривенное, так и внесосудистое введение препарата следует проводить на одних и тех же обследуемых в перекрестных исследованиях. Доля поглощенного препарата определяется отношением общей площади под кривой зависимости уровня препарата от времени при внесосудистом введении к общей площади под аналогичной кривой при внутривенном введении (с соответствующей коррекцией, учитывающей различия доз):

$$F = (AUC \cdot D_{\text{в/в}}) / (AUC_{\text{в/в}} \cdot D_{\text{нн}}), \quad (18)$$

где  $AUC$  и  $AUC_{\text{в/в}}$  – площади под кривыми зависимости  $C$  от  $T$  после внесосудистого и внутривенного введений соответственно;  $D$  и  $D_{\text{в/в}}$  – величины доз для соответствующих типов введения.

Если дозы одинаковы, то выражение упрощается:

$$F = AUC / (AUC_{\text{в/в}} \cdot D). \quad (19)$$

В качестве примера связи биодоступности с другими фармакокинетическими параметрами можно привести ингибиторы метилглютарила – СоA редуктазы, имеющие единый фармакодинамический профиль регуляции обмена липидов. Сравним два представителя статинов.

У **симвастатина** абсорбция – высокая (в экспериментах на животных – 85%), но *биодоступность* – менее 5 %. После перорального приема  $TC_{\max}$  – 1,3-2,4 ч и снижается на 90 % через 12 ч. Связь с белками плазмы – 95 %. Поступает в организм в неактивной форме. Гидролизуется в тканях в свою активную форму – бета-гидроксикислоту и другие неактивные метаболиты. Метаболизируется в печени, имеет эффект «первого прохождения» через печень. В метаболизме препарата участвуют изо-

ферменты CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7.  $T_{1/2}$  активных метаболитов составляет 1,9 ч. Выводится в основном с каловыми массами (60 %) в виде метаболитов. Около 10-15 % выводится почками в неактивной форме.

У **розвастатина** после приема внутрь  $C_{max}$  в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч. так как *биодоступность* – *примерно 20%*, накапливается в печени.  $V_d$  - примерно 134 л. Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90%. Биотрансформируется в небольшой степени (около 10%), являясь непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома Р<sub>450</sub>. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически не активны. Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с калом. Оставшаяся часть выводится с мочой. Плазменный  $T_{1/2}$  – примерно 19 ч.  $T_{1/2}$  не изменяется при увеличении дозы. Среднее значение плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуказы, в процесс печеночно-го захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик Хс, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина. Из этих статинов более длительный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) у розувастатина (19 ч.), тогда как у симвастатина – 1,9 ч. Иными словами биодоступность сопряжена не только с абсорбцией и биотрансформацией, но и с элиминацией веществ из организма.

### Повторность применения и кумуляция

Лечение больных это, как правило, длительный процесс, требующий многократного приема лекарственных препаратов на протяжении нескольких дней, а иногда недель и даже месяцев. Для спортивной фармакологии характерна аналогичная ситуация. В подавляющем большинстве случаев фармакологические средства применяются спортсменами курсами. При периодическом введении лекарственных средств каждая последующая доза обычно вводится до того, как завершилась элиминация предыдущей. Вследствие этого уровень препарата в организме

постепенно повышается и достигает некоторой *постоянной величины*. Этот процесс носит название «кумуляции» или «накопления», а время после достижения этого состояния называется *фазой плато* или *стационарным состоянием* [89, 154, 185], которые напрямую связаны с долей поглощенного препарата.

Когда препарат вводится в организм внесосудистым путем (например, сублингвально, внутрь, в ЖКТ через зонд или ректально в свечах и т.д.) начинают играть свою роль ряд фармацевтических факторов. Обычно полагают, что в кровь хорошо всасывается та часть препарата, которая неионизирована и потому не встречает на своем пути препятствий, связанных с преодолением трансмембранных потенциалов. В то же время определенную роль играют и характеристики растворимости лекарственной формы после приема внутрь.

Физиологические факторы являются важными как сами по себе, но также и в совокупности с их взаимосвязью с фармацевтическими факторами: например, интенсивность перистальтики кишечника, перемешивание содержимого ЖКТ, pH содержимого кишечника, кровоснабжение слизистой и гладкомышечной части ЖКТ. И все это, в свою очередь, следует рассматривать в совокупности и во взаимовлиянии с присутствием или отсутствием пищевых масс и кишечного содержимого [82, 89].

Всасывание растворенного препарата обычно протекает посредством пассивной диффузии и скорость поглощения подчиняется закону Фика, а именно, скорость диффузии через мембрану (клеточную стенку) пропорциональна разности концентраций, предположим, между содержимым кишечника ( $C_i$ ) и концентрацией в плазме крови ( $C_p$ ). Однако, существуют некоторые исключения, например витамины, всасывание (или поглощение) которых осуществляется специфическими переносчиками и поэтому скорость такого процесса лучше описывается уравнением Михаэлиса-Ментен [89, 237].

## Стационарные состояния

Фармакокинетические основы назначения лекарств касается выбора правильной стратегии их введения. Тогда речь идет об учете множества факторов фармакокинетики лекарственного средства и индивидуальных особенностей больного в процессе мониторинга лекарств [222, 256, 271, 298].

**NB!** Взаимоотношения между концентрацией лекарственного вещества в плазме крови больного и фармакологическим эффектом являются основой для установления обратной связи между фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата и служат для оптимизации режима его дозирования.

Оценка содержания лекарственного средства в плазме крови начинается сразу после начала лекарственной терапии. Это помогает ускорить уточнение дозы и способа введения, способствует более быстрому и надежному достижению целей лекарственной терапии. В связи с этим мониторинг (контроль) концентраций в плазме крови протекает в условиях так называемого *стационарного состояния*. С точки зрения фармакокинетики это состояние, когда среднее значение концентрации за отдельный интервал между двумя последующими приемами или введениями препарата не изменяется (Рис. 69).

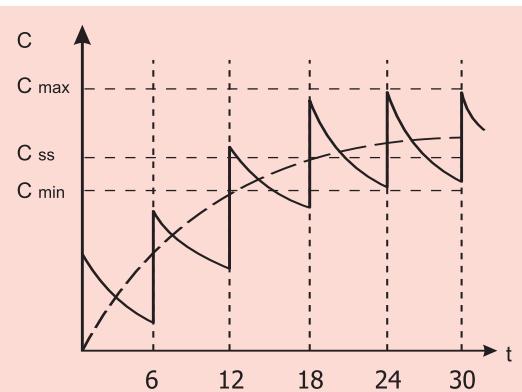


Рис. 69. Характер изменения концентрации лекарственного препарата после ряда последовательных введений определенных доз препарата обычно равной величины, вводимых через одинаковые интервалы времени:  $C_{ss}$  – средняя стационарная концентрация лекарственного препарата в плазме крови;  $C_{min}$  –  $C_{max}$  – терапевтический диапазон. Видно, что при введении поддерживающих доз  $C_{ss}$  достигается через несколько введений препарата.

**NB!** Стационарное кинетическое состояние – это такое состояние, когда среднее значение концентраций за интервал между двумя последовательными приемами препарата остается постоянным.

Одна из целей фармакокинетического моделирования заключается в установлении количественной связи между величинами стационарных концентраций и терапевтическими или токсическими эффектами препарата и границ терапевтических и токсических концентраций в плазме крови или других биологических жидкостях или тканях.

Стационарной концентрации ( $C_{ss}$ ) можно достичь, если скорость введения препарата ( $V_{inf}$ ) равна скорости его элиминации:

$$V_{inf} = Cl \cdot C_{ss} \quad (20).$$

Сопоставление эффектов и концентраций приводит к установлению «терапевтического диапазона» изучаемого препарата (Рис. 70).

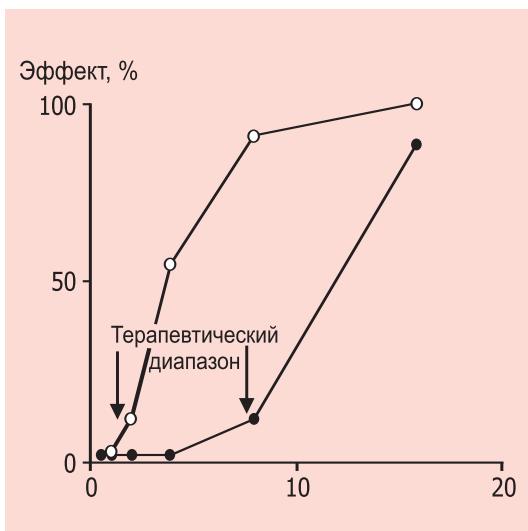


Рис. 70. Теоретическое представление связи концентрация – эффект, определяющая терапевтический диапазон фармакодинамики лекарств от начального действия до побочного или токсического проявления. По оси абсцисс: концентрация препарата в плазме крови (выраженная в безразмерных единицах); по оси ординат: процент наблюдаемых эффектов у испытуемых людей или животных. Левая кривая отображает фармакодинамические, а правая – токсические эффекты.

Для того чтобы описать кинетику препарата, необходимо определить ряд параметров, полностью описывающих поведение препарата в плазме крови после его многократных введений в организм. Очевидная сложность этой зависимости стимулировала поиск упрощенных методов контроля концентраций в плазме крови. Это привело к другой крайности, когда используется наименьшее число фармакокинетических параметров для оценки средней стационарной концентрации в плазме крови:

$$C_{ss} = (D \cdot F) / (it \cdot Cl), \quad (21)$$

где  $C_{ss}$  – концентрация в плазме крови в стационарном состоянии;  $F$  – биодоступность;  $D$  – доза;  $Cl$  – общий клиренс препарата;  $it$  – интервал дозирования.

## Поддерживающая и нагрузочная доза

В большинстве клинических ситуаций препараты следует вводить таким образом, чтобы поддержать стационарные уровни их концентрации в организме. В связи с этим основная цель фармакокинетических вычислений – получить приемлемую величину.

**NB!** Поддерживающей дозой препарата называется доза, стабилизирующая выбранный средний стационарный уровень препарата в организме.

Для выполнения этого уровня необходимо, чтобы скорость введения препарата была равна скорости его удаления из организма. Например, для купирования приступа острой бронхиальной астмы требуется достичь стационарной концентрации теофиллина 15 мкг/мл в плазме крови. Если элиминирующие функции организма нормальны, то можно использовать средний клиренс, равный 48 мл/мин на 70 кг массы. Если препарат вводится в/в, то скорость дозирования равна произведению  $Cl_p \times Cl_{p,ss} = 48\text{мл}/\text{мин} \times 15 \text{мкг}/\text{мл} = 720\text{мкг}/\text{мин} = 43,2\text{мг}/\text{ч}$ . Если препарат вводится внутривенно каждые 2 ч, то доза равна произведению скорости дозирования на интервал:  $43,2\text{мг}/\text{ч} \times 2 = 85 \text{ мг}$  каждые 2 ч. Если же врачу требуется поддерживать стационарный уровень концентрации величиной 15 мкг/мл непрерывно, то следует проводить инфузию со скоростью 720 мкг/мин. С другой стороны, если такой средний уровень должен быть достигнут при введении раз в 24 ч, то доза будет равна 1020 мг.

В случае, когда используются препараты с большими периодами полувыведения, иногда возникает необходимость ввести такую дозу, которая сразу обеспечивала бы необходимую среднюю терапевтическую концентрацию. Такую дозу называют нагрузочной. Теоретически нагрузочная доза равна общему количеству препарата, находящемуся в организме в стационарном состоянии. Коэффициентом пропорциональности, связывающим количество препарата с его концентрацией, является объем распределения. Нагрузочная доза

$$D_n = C_{p,ss} \times V_d. \quad (22)$$

Если мы рассмотрим пример для теофиллина, то  $D_n = 15 \text{ мкг}/\text{мл} \times 35 \text{ л} = 525 \text{ мг}$ . Для большинства препаратов нагрузочная дозадается однократно и при ее объеме можно не учитывать характерные особенности фармакокинетики для данного препарата.

## Биоэквивалентность

Замена оригинального лекарственного средства на воспроизведенное проводится в том случае, если воспроизведенное средство соответствует международным стандартам, включая биоэквивалентность [13, 142, 260].

Лекарственные препараты являются *фармацевтически эквивалентными*, если они содержат одинаковое количество одной и той же активной субстанции (субстанций) в одной и той же лекарственной форме или *фармацевтически альтернативными*, если содержат одинаковое количество одной и той же активной субстанции, но различаются по лекарственной или химической форме [318].

Требования к качеству лекарств разных производителей не означают их *терапевтической эквивалентности*, а попадают под понятие *биологической эквивалентности*.

Препараты являются *биоэквивалентными*, если они близки по биодоступности, с точки зрения максимальной концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ), времени достижения этой концентрации ( $T_{max}$ ) и площади под фармакокинетической кривой (AUC), после применения в одинаковой молярной дозе при одинаковых условиях сходны так, что их эффекты являются одинаковыми [318]. В этом случае биоэквивалентность и терапевтическая эквивалентность являются равнозначными. По определению ВОЗ [318], два лекарственных препарата являются эквивалентными терапевтически или альтернативными, если после применения в одной молярной дозе их эффективность и безопасность одинаковы и применяются одним путем [339]. Приведем пример.

В регуляции функций экстрапирамидной системы участвует **дофамин**, но он плохо проникает через ГЭБ. Поэтому используют его предшественник L-дофа с бенсеразидом или карбидопой (препарата – мадопар или наком). Мадопар ГСС «125» и Мадопар «250» содержат предшественник дофамина и ингибитор периферических декарбоксилаз. Леводопа хорошо всасывается из пищеварительного тракта, преимущественно из тонкого отдела кишечника. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1-2 часа после приема натощак. Метаболизируется в организме, метаболиты – дофамин, норадреналин, адреналин, выводятся почками. У испытуемых максимальная концентрация карбидопы в плазме достигается через 3-5 часов после приема. Выводится в течение 7 часов 35% препарата почками и кишечником.

Таблица 35

**Фармакокинетические параметры леводопы после однократного приема традиционной леводопы и формы с контролируемым высвобождением (125 мг)**

| Параметр (12 больных) | Мадопар стандартный | Мадопар ГСС «125» | Отношение ГСС/стандартный |
|-----------------------|---------------------|-------------------|---------------------------|
| $C_{\max}$ (мг/мл)    |                     |                   |                           |
| среднее               | 1,13                | 0,28              | 0,24                      |
| диапазон              | 0,5-4,4             | 0,1-0,6           | 0,07-0,5                  |
| $T_{\max}$ (часы)     |                     |                   |                           |
| среднее               | 1,0                 | 3,0               | 2,9                       |
| диапазон              | 0,3-3,0             | 0,7-4,0           | 1,0-5,7                   |
| AUC (мкг х час/мл)    |                     |                   |                           |
| среднее               | 2,30                | 0,90              | 0,50                      |
| диапазон              | 0,6-4,4             | 0,3-2,2           | 0,12-0,92                 |

По сравнению с традиционным Мадопаром, абсорбция леводопы из Мадопара ГСС «125» происходит более медленно, при этом средняя максимальная концентрация в плазме ( $C_{\max}$ ) снижается. Примерно на 2 часа увеличивается время, необходимое для достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$ ). Относительная биодоступность (AUC) уменьшается до 60% от биодоступности традиционной леводопы.

Несмотря на то, что период полувыведения леводопы (45 минут) при применении Мадопара ГСС «125» не изменяется, период полувыведения этой лекарственной формы увеличивается за счет замедленного высвобождения активной субстанции.

Сравнение фармакокинетических профилей Мадопара стандартного и Мадопара ГСС «125» представлено ниже [13]. График отражает сниженную максимальную концентрацию Мадопара с контролируемым высвобождением по сравнению со стандартной формой, а также более равномерное высвобождение активной субстанции (Рис. 71).

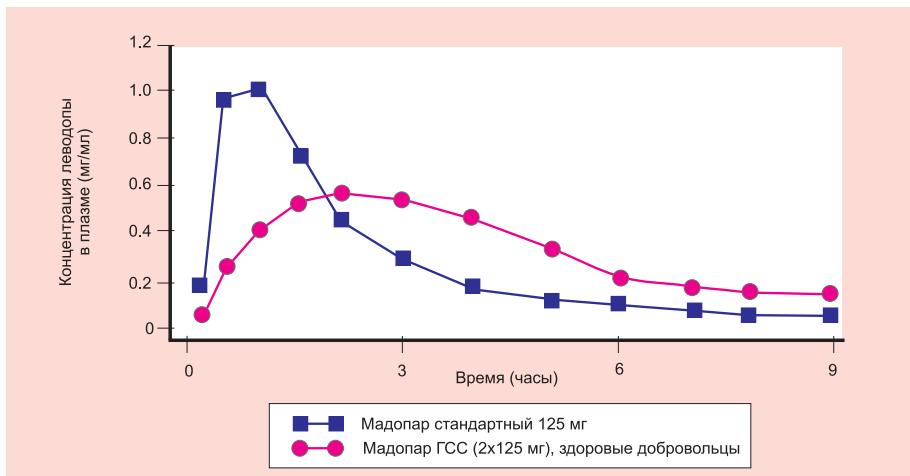


Рис. 71. Высвобождение леводопы из Мадолара стандартного и Мадолара ГСС «125» [13].

ВОЗ рекомендует определять биоэквивалентность с использованием сравнительных испытаний *in vivo* и *in vitro* [318]:

- фармакокинетические испытания на людях (изучение концентрационного профиля лекарственного средства или его метаболитов в биологических жидкостях);
- фармакодинамические испытания на людях (изучение эффектов, вызываемых лекарственным средством);
- клинические испытания;
- исследования *in vitro* (тест «растворение»).

Выбор препарата сравнения осуществляется из списка ВОЗ жизненно необходимых лекарственных средств по международным непатентованным названиям (*MNH*). Для каждого *MNH* приводится торговое название оригинального лекарства, препарата при установлении взаимозаменяемости дженериков, но ВОЗ рекомендует выбирать дженерик, который наиболее соответствует оригинальному по качеству, эффективности и безопасности.

**NB!** Биоэквивалентность лекарств тесно связана с их фармакокинетикой, при том, что их концентрационный профиль в плазме крови должен соответствовать таковому в месте действия. Фармакокинетические исследования отражают биоэквивалентность, заменяя оценку фармакодинамики и терапевтической эффективности [281, 318].

В России были утверждены методические указания «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» [142], которые регламентируют выбор объектов исследования и добровольцев, проведение исследования и их интерпретацию.

Объектами являются воспроизведенные лекарства, а выбор и число испытуемых зависит от вариабельности фармакокинетических параметров лекарств. ВОЗ рекомендует включать в исследование не менее 12 человек [299, 318], а в соответствии с [142] их должно быть не менее 18. На основе расчета и сравнения таких фармакокинетических параметров, как AUC и  $C_{max}$  препараты являются биоэквивалентными, если границы доверительного интервала при вероятности 90% для AUC находятся в пределах 80-125%, а для параметров, рассчитанных с использованием  $C_{max}$  – 75-133%[318].

Полученные результаты по целому ряду нейропсихотропных препаратов показали, что фармакокинетические кривые, включая площади под кривой в  $\alpha$ - и  $\beta 1$ -фазах существенно близки у человека и крупных лабораторных животных. Мы полагаем, исследования на животных вполне корректно могут быть перенесены на человека, с некоторыми экстраполяционными коэффициентами и особенностями требований спортивной фармакологии.

## Связь фармакокинетики и фармакодинамики

Фармакокинетические модели описывают концентрацию препарата как функцию дозы и времени. В противоположность им фармакодинамические модели по существу независимы от времени и описывают связь между концентрацией и эффектом [75, 139, 287]. В фармакокинетические и фармакодинамические модели входит общий параметр – концентрация, и они могут быть скомбинированы для описания общей зависимости типа «доза-эффект».

Условное фракционирование фармакологии как целостной науки на отдельные элементы приводит к утрате главной доминанты – фармакологической парадигмы. Важнейшей домinantой фармакологии является поиск связи между фармакодинамикой, фармакокинетикой и фармакогенетикой, вокруг которой не одно десятилетие кипят научные страсти [75, 76, 82, 89, 154, 213, 222, 240, 271, 344].

Биологический эффект ( $E$ ) воздействия физиологически активных веществ или лекарственных препаратов на организм количественно зависит от введенной дозы ( $D$ ), и в простейшем случае можно было бы записать зависимость эффекта только от одного параметра – введенной в организм дозы:

$$E = f(D) \quad (23)$$

Однако как уже отмечалось, в такой сложной открытой биосистеме, как организм концентрация молекул лекарства в органе мишени и, соответственно, на рецепторе зависит от множества факторов: биодоступности введенного вещества ( $F$ ), интервала между его введениями или приемами ( $\Delta t$ ), констант скоростей поглощения, распределения, метаболизма и выведения ( $k_i$ ), от объема распределения препарата ( $V_d$ ). В результате в правую часть уравнения (21) должны входить все переменные:

$$E = f(D, t, F, V_d, k_i) \quad (24)$$

Символы в правой части выражения говорят о существовании сложных взаимоотношений между фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами при создании моделей действия лекарственных веществ. Установить связь между ними – значит получить возможность анализировать или даже регулировать выраженность эффекта, изменяя тот или иной параметр.

**NB!** Фармакокинетический анализ позволил создать специальные методы и приемы количественного сопоставления концентрации лекарственных веществ, находящихся в организме, с величиной фармакодинамического эффекта [75, 76, 89, 139, 154].

Они позволяют использовать компартментное моделирование для одновременного описания фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного вещества. Такая модель состоит из обычной фармакокинетической модели, которая связана с компартментом фармакологического эффекта константой скорости первого порядка. Компартмент фармакодинамического эффекта не влияет на свойства фармакокинетической модели, а просто соотносит камеру эффекта (фармакодинамическую камеру) с концентрацией препарата в одной из камер фармакокинетической модели. Количество препарата в камере эффекта соотносится с наблюдаемым фармакологическим эффектом с помощью простой модели, которая адекватно описывает эффект препарата по всему диапазону концентраций, основана на гиперболической зависимости, которую предложили для согласования фармакокинетических и фармакодинамических данных:

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C}{EC_{50\%} + C} \quad (25)$$

где  $E_{\max}$  – максимальное значение эффекта при полном насыщении рецептора,  $EC_{50\%}$  – концентрация вещества в эффекторном компартменте модели, вызывающая 50% эффекта от  $E_{\max}$ .

Такие зависимости широко используются в других областях биомоделирования в биомедицине, но в нашем случае они предсказывают максимальный эффект, который может вызвать препарат; т.к. при его отсутствии величина эффекта равна нулю.

Вследствие того, что эффект препаратов измеряется в условиях нестационарного состояния (неустановившегося равновесия между содержанием препарата в плазме крови и тканях, в которых препарат оказывает свое фармакологическое действие), то наблюдается отставание между достижением максимальной концентрации в плазме крови ( $C_p$ ) и моментом наступления максимального эффекта. Поэтому эффект, соответствующий определенной концентрации  $C_p$ , в период нарастания концентрации ниже, чем эффект, соответствующий той же концентрации, на нисходящей части кривой зависимости концентрации препарата в плазме крови от времени. В связи с этим график зависимости эффекта препарата от его концентрации в плазме крови  $C_p$  выглядит в виде петли, которую называют петлей гистерезиса (Рис. 72).

Подобная форма графика говорит о том, что рецепторы, которые обусловливают развитие эффекта расположены не в плазме крови, а в тех областях организма, которые называют целевыми органами или целевыми тканями (т.е. целью которых является действие препарата). Формализация концепции гистерезиса позволила наполнить новым смыслом понятия эффекторной камеры и компартмента и перейти к непараметрическому фармакомоделированию.



Рис. 72. Теоретическое представление связи концентрации и фармакодинамических эффектов препаратов, получившая название «гистерезиса».

Перенос препарата из плазмы в эффекторный центр осуществляется процессами первого порядка и описывается константой скорости  $k_{e_0}$ . Чтобы оценить величину данной константы ( $k_{e_0}$ ) [89, 344] использовали непараметрические методы моделирования фармакодинамического эффекта и предложили новый алгоритм, применяющий конволюцию для вычисления концентрации в эффекторном центре по величинам измеренной концентрации  $C_p$ . Величина расчетной концентрации в эффекторном центре зависит от величины константы скорости достижения равновесия ( $k_{e_0}$ ).

Используя метод итераций, можно найти наилучшее приближение величины  $k_{e_0}$ , устраняющей различия между восходящей и нисходящей ветвями петли гистерезиса, что в итоге позволяет утверждать, что исходная эффекторная концентрация непосредственно относится к эффекторному центру. Этот метод позволяет оценить  $k_{e_0}$  и вычислить кажущуюся концентрацию в эффекторном центре ( $C_e$ ) для каждой точки измеренного эффекта непосредственно по  $C_p$  независимо от фармакокинетической или фармакодинамической модели.

При лечении заболеваний и коррекции отдельных состояний часто используются комбинации препаратов. То есть, когда фармакологический эффект может выступать как реакция взаимодействия с одним рецептором, так и сумма реакций от нескольких рецепторов [48, 55, 89]. Кинетические особенности изменения концентраций в месте проявления действия препарата отражают эффект в виде суммы реакций отдельных рецепторов. Выражая их в виде уравнений Хилла, мы получим аддитивную взаимосвязь:

$$E_{ab} = \frac{(E_{\max})_a \cdot C_a}{(EC_{50\%})_a + C_a} + \frac{(E_{\max})_b \cdot C_b}{(EC_{50\%})_b + C_b} \quad (26)$$

Чем выше эффект комбинации  $E_{ab}$ , тем больше синергизм этих веществ. Такие модели позволяют выявить возможную аддитивность, потенцирование, антагонизм препаратов.

**NB!** Количественное сопоставление фармакокинетических и фармакодинамических процессов – сравнительно новый подход в индивидуализации и оптимизации применения лекарств.

Сопоставляя различные индивидуальные уровни концентраций препаратов в плазме крови или органах с его эффектом удается определить такие важные фармакокинетические параметры многих препаратов, как минимальную, среднюю эффективную и максимальную безопасную

концентрации. Такой подход возможен для лекарств с выраженным и количественно измеряемым эффектом, который зависит от их концентрации [333].

Данные, полученные при сопоставлении динамики усредненных концентраций в плазме крови и органах с динамикой средних эффектов представляют большой интерес как клинико-фармакологическая характеристика препарата. Так можно получить полезную информацию для разработки схем дозирования, судить о месте приложения эффектов препарата, особенно при высокой индивидуальной вариабельности фармакокинетических процессов.

Проиллюстрируем это результатами собственных исследования на животных. Бета-адреноблокирующий эффект обзидана хорошо проявляется урежением частоты сердечных сокращений (ЧСС) после внутрибрюшинного введения препарата животным. Изменение ЧСС определяли по ЭКГ. Максимум эффекта наблюдался уже через 15 мин. после введения (табл. 35), а затем снижался до исходного уровня в течение примерно 4 часов. Длительность интервала R-R на максимуме эффекта увеличивалась на 24,0 +/- 13,7% по отношению к исходному уровню ( $p < 0,01$ ). Через 1 час после введения эффект составлял 117% от максимального, а через 2 часа – 80% и практически исчезал через 4 часа после инъекции. Соответствующие величины изменения ЧСС приведены в таблице 36, отображающей динамику фармакологического эффекта обзидана в зависимости от времени после введения препарата.

Таблица 36

### Зависимость между величинами фармакологического эффекта и концентрациями обзидана в плазме крови и сердце крыс

| Время (мин) | С плазма (нг/мл) | С миокард (нг/г) | Удлинение R-R в % к исходному |
|-------------|------------------|------------------|-------------------------------|
| 0           | 0                | 0                | 0                             |
| 5           | 1109             | 1430,1           | 119,3                         |
| 15          | 526              | 2701,1           | 123,7                         |
| 30          | 201,7            | 1931             | 117,7                         |
| 60          | 100,7            | 1807             | 117,4                         |
| 90          | 92,6             | 734              | 115,6                         |
| 120         | 43,3             | 640              | 79,3                          |

На рисунке (Рис. 73) показана схема формирования кривой гистерезиса при попытке изобразить графическую зависимость фармакодинамического эффекта от концентраций препарата в плазме крови. Этот пример показывает, как гистерезис возникает за счет неоднозначности взаимоотношений, существующих между восходящей и нисходящими частями графиков. То есть возникает ситуация, когда одной и той же концентрации в плазме крови соответствуют два различных по величине эффекта. Эта неоднозначность и приводит к невозможности дальнейшей интерпретации полученных данных без привлечения специальных фармакокинетических методов [89, 246, 240, 333]. Только использование таких методов (а мы остановимся на особенностях их использования ниже на примере анализа связи, существующей между фармакокинетикой и фармакодинамикой обзидана) позволяет устранить подобную неоднозначность.

Следует подчеркнуть, что в соответствии со Всемирным антидопинговым кодексом [Запрещенный список 2012 (международный стандарт). Москва 2012] обзидан (пропранолол) и другие  $\beta$ -блокаторы запрещены только в отдельных видах спорта и только в соревновательном периоде.

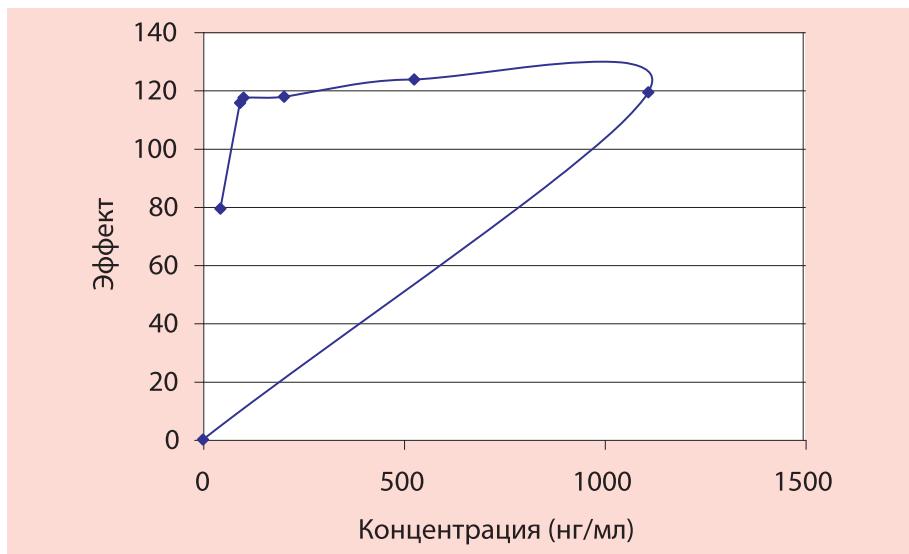


Рис. 73. Явление гистерезиса: зависимость эффекта обзидана (эксперимент на животных), от его концентрации в плазме крови. Удлинение R-R в % к исходному уровню.

При обработке данных нами был использован оригинальный комплекс программ, позволяющий устраниТЬ неоднозначность в интерпретации данных (т.е., фактически, сжать петлю гистерезиса так, что восходящая и нисходящая ее части объединяются), а затем получить параметры зависимости эффекта от концентрации в эффекторной камере. Это связано с тем, что действие обзидана осуществляется в более глубоком фармакокинетическом компартменте, чем в плазме крови. По нашему мнению, компартмент взаимодействия (или эффекторная камера) может совпадать с процессами, происходящими в тканях миокарда.

С практической точки зрения протоколы фармакокинетического исследования иногда имеют малую гибкость, требуя измерения концентраций в строго определенные моменты времени. Однако в реальной практике, часто возникают проблемы, препятствующие точному соблюдению времени отбора проб. К счастью, сравнительно недавно, был предложен еще один метод, который устраняет, если не все, то большинство этих препятствий и основывается на концепции прогрессивного уточнения фармакокинетических параметров препарата у данного больного по мере их поступления. Коррекция осуществляется с помощью минимизации разницы между наблюдаемыми и предсказываемыми концентрациями. Метод, использующий *теорему Байеса* и оценку максимального правдоподобия был впервые предложен Peck et al. [321]. Позднее Sheiner, Beal [336] представили формальное сравнение Байесовского метода с методом «одна доза – одна точка» и методом Чиоу [89, 154, 297] и пришли к заключению, что точность этих методов на 20-80% хуже, чем точность оценок, получаемых при использовании Байесовского метода. Разработаны программы, использующую метод Байеса для использования в фармакокинетике [75, 76, 211, 217, 219, 265, 336].

*Байесовский подход* позволяет определить наиболее вероятный набор фармакокинетических параметров для определенного человека. Их можно получить в качестве предварительных из различных источников, но лучше из анализа типа NONMEM [29] так, чтобы статистическое распределение параметров было хорошо определено.

При разработке различных версий Байесовского подхода [75, 76, 89, 211, 219, 336], было показано, что байесовские оценки в значительной степени независимы от вариаций исходных данных. К такому же заключению пришли Sheiner, Beal [336].

Байесовские оценки параметров  $C_o$ ,  $CL$ ,  $Vd$ ,  $k_e$ ,  $k_a$  и т.д. вычисляются с помощью таких процедур, как Simplex. Затем, имея полученный набор величин параметров, присущих именно этому человеку остается относительно простой этап подстановки их в соответствующие фармакокинетические уравнения для того, чтобы установить индивидуальный график режима дозирования, который обеспечивает достижение целевой стационарной концентрации.

Результат выхода из такой программы включает графическое изображение зависимости концентраций от времени, относящихся к измеряемым концентрациям. Результат также содержит рекомендуемые дозы в зависимости от вариантов различных целевых концентраций.

Они обеспечивают ценную информацию для эффективной интерпретации повседневных измерений концентраций препаратов и вносят вклад в принятие клинического решения в отношении проведения лекарственной терапии.

Байесовский подход также использовался в случаях, данные которых соответствовали однокамерным и двухкамерным моделям.

Адекватность используемой фармакокинетической модели также является важным фактором и это оставляет возможность выбора использования более сложной модели. Теперь ясно, что также как и в классических фармакокинетических экспериментах, принципы «оптимального выбора моментов отбора проб» могут быть применены и к Байесовскому методу, и включение этих методов в вычислительные процедуры будет вести к дальнейшему улучшению эффективности метода.

### Некоторые аспекты практического применения фармакокинетики

В своей практической деятельности в 1980-2000 гг. мы часто сталкивались с применением одного из базисных препарата спортивной фармакологии того времени – бемитилом. При этом обращала на себя внимание высокая вариабельность его эффектов у отдельных спортсменов, а также полярность в оценке первого приема препарата (частью спортсменов он воспринимался как активирующее средство, а некоторыми – как успокаивающее). В связи с этим возникла необходимость проверить, не связана ли такая двухполюсность восприятия препарата при первом приеме с индивидуальными особенностями его фармакокинетики.

Для оценки основных фармакокинетических параметров бемитила при однократном пероральном приеме тестовой дозы 500 мг у группы 18 молодых физически крепких мужчин возраста 21-25 лет через кубитальный катетер проводился забор венозной крови (первый час – каждые 15 минут, затем до 6 – каждый час, а также на 12, 16, 20 и 24 часу наблюдения). Содержание бемитила в пробах крови определялось методом ВЭЖХ с внутренним стандартом [197].

После обработки полученных результатов было установлено, что для всех фармакокинетических параметров бемитила характерна высокая степень вариативности, что отражает зависимость его всасывания, распределения и элиминации от большого числа не формализуемых индивидуальных особенностей организма. Основные результаты этого исследования отражены в таблице (Таблица 37). О степени вариативности показателей судили по Индексу вариативности (отношение размаха колебаний к среднему значению, в %), и Коэффициенту вариации (отношение стандартного отклонения к среднему значению, отн.ед.).

При разделении группы добровольцев на подгруппы по типу активирующего или седативного восприятия первого приема препарата, было установлено, что из 18 человек 7 (39%) оценили бемитил как активирующий препарат, 8 (44%) – как седативный, а 3 человека (17%) не почувствовали какого-либо изменения своего функционального состояния.

Таблица 37

**Основные фармакокинетические параметры бемитила и их вариативность**

| Параметр | AUC, мкг | Клиренс, мл/(кг) | Объем распределения, л/кг |
|----------|----------|------------------|---------------------------|
| Среднее  | 62       | 0,155            | 3,75                      |
| Ст.откл. | 31,7     | 0,09             | 2,34                      |
| Мин      | 19       | 0,04             | 0,82                      |
| Max      | 161,2    | 0,39             | 8,43                      |
| Размах   | 142,2    | 0,35             | 7,61                      |
| Инд.Вар  | 229      | 226              | 203                       |
| К.Вар    | 0,51     | 0,62             | 0,63                      |

При оценке фармакокинетических параметров в полярных группах было установлено, что у лиц, воспринимающих эффект бемитила как активирующий, более высокие значения параметра AUC (площадь под кинетической кривой) –  $87 \pm 42$  против  $52 \pm 17$ ,  $p=0,03$ ; и более низкие значения объема распределения ( $2,2 \pm 2,7$  против  $4,3 \pm 2,1$ ,  $p=0,1$ ) и клиренса ( $0,11 \pm 0,08$  против  $0,16 \pm 0,10$ ). Следовательно, фармакокинетические параметры перорального приема бемитила могут играть заметную роль в реализации его возбуждающего или седативного типа действия. Схожие выводы были сделаны и другой группой исследователей, изучавших особенности фармакокинетики бемитила у больных с неврозами и неврозоподобными состояниями [24].

## Инновации в спортивной фармакологии

---

### Новые пути поиска инновационных лекарств

Фармакология XXI века имеет существенные отличия от фармакологии двадцатилетней давности, так как использует другие научные дисциплины и технологии в своих поисках новых фармацевтических компонентов. Особенно это касается области развития производства и доставки лекарств, научных и технологических преимуществ в области биотехнологии и генной инженерии, геномики, протеомики, информационных технологий, нанотехнологий и наноробототехники, дающих возможность использовать химию и высокие технологии, которые становятся движущей силой в фармацевтических исследованиях [7, 75, 76, 90, 321].

Технологическая революция в биомедицине несет с собой огромное количество новых данных для спортивной фармакологии, касающихся как геномов, так и новых химических компонентов, которые являются производными этих средств, свойства и потенциал которых могут быть рассмотрены и как новые лекарства. Более чем 1 млн. таких компонентов ежегодно изучается только в США. Многие в последствии исключаются из использования из-за их токсических свойств. Развитие в этой области имеет быстрый прогресс также и в связи с тем, что время на разработку лекарств должны постоянно снижаться, поэтому были разработаны новые информационные системы, названные Матрицей лекарств (Drug-Matrix). Эта система содержит тысячи ссылок на лекарства и модели их новых эффектов.

Около 5000 компаний в мире занимаются изысканием новых лекарств. Процесс нелегкий и длительный. Так, более чем за 60 лет FDA (США) одобрило чуть более 1200 соединений в качестве потенци-

альных лекарств и биодобавок. Кандидаты в лекарство не доходят даже до регистрации по несоответствию требованиям безопасности в 25-42% случаев, по недостаточной клинической эффективности и отсутствию преимуществ в 35-40% случаев. При этом стоимость исследований растет прогрессивно. Так за последние 10 лет фирма Pfizer затратила более \$70 млрд. на проведение 10 препаратов. Средний период выхода нового лекарства на рынок 5-15 лет.

Ориентированные расчеты стоимости разработки нового лекарства в России составляет примерно 3 млн. руб. на одного профессионального сотрудника, без учета стоимости выведения инновационного продукта на фармрынок.

### **Этапы создания инновационных лекарств**

Жизнь подсказывает потребности в инновационных препаратах, если существующие средства уже бессильны. Новые, аксиоматично более эффективные и безопасные препараты, могут улучшить качество и защиту жизни людей [75, 77, 85]. Путь от фундаментальной разработки лекарства, вплоть до выхода их в медицинскую практику, оценивается в ≈\$1,5 млрд. и складывается из шести основных этапов.

Первый этап – замысел, длительность этого этапа подсчитать невозможно.

Второй этап – *лабораторное воплощение* концепции, предусматривающей идентификацию, выделение или синтез потенциального вещества; на это уходит от 3-х до 5-ти лет.

Третий этап – *доклинические исследования* нескольких сотен или тысяч веществ, выделение лидирующего компонента с последующим определением его эффектов и тестированием в лаборатории *in vitro* и *in vivo*, в соответствии со стандартами GLP.

Четвертый, наиболее ответственный этап – *клинические исследования*, включающие три фазы. *Первая фаза* испытания на людях, в которой участвуют от 10 до 100 здоровых и крайне редко – больных людей, направлена на определение фармакокинетики и фармакодинамики нового препарата, а также на выявление побочных эффектов, возникающих при увеличении дозировки препарата.

*Вторая фаза* клинических испытаний, проходящая при участии 100-300 пациентов, существует для того, чтобы получить

данные с плацебо или активным препаратом сравнения об эффективности препарата по конкретном показаниям у небольшого количества больных и определить наличие краткосрочных побочных эффектов.

Третья фаза клинических испытаний, в которой задействовано 1000-3000 пациентов, направлена на то, чтобы получить дополнительные данные об эффективности и безопасности препарата, необходимые для оценки преимуществ и риска, связанных с его приемом. Регистрируются нежелательные побочные реакции с частотой > 1%. Все три фазы выполняются по стандартам GCP.

**NB!** По статистике, только три из десяти препаратов окапают расходы на их клиническую оценку. Около 1% препаратов допускают до клинического тестирования и лишь только одной молекуле из тысяч суждено обрести форму нового препарата и стать открытием.

Пятый и шестой этапы – государственная экспертиза и регистрация лекарственного средства, производство и рынок. Регистрация нового препарата приближает его к пациенту. В Европе документация, необходимая для подачи заявки на регистрацию препарата, состоит из тысяч папок, содержащих иногда сотни тысяч страниц. Если их сложить стопкой, то получится колонна высотой не менее 100 метров, а если разложить папки одна за другой, то их протяженность составит более 500 метров. А вслед за этим необходима отработка промышленной технологии, выпуск по требованиям GMP, лицензирование, выведение на рынок. В этом случае действуют стандарты GPP и GDP. На всех этапах есть свои «подводные камни». Но этим контроль за лекарственными средствами не завершается. Проводятся постмаркетинговые наблюдения, называемые четвертой фазой.

В современной российской практике сроки создания инновационных лекарств выглядят в первом приближении следующим образом: скрининг ≈ 1-1,5 года, оптимизация прототипа и сравнительные исследования ≈ 2-2,5 года, доклинические и внеклинические оценки ≈ 2 года, клиническая апробация – 5 лет, продвижение на фармрынок ≈ 1-1,5 года. Опыт показывает, что путь от разрешения на клинические испытания до регистрации удается пройти лишь одному из 8-10 фармагентов.

## Пути персонификации поиска в спортивной фармакологии

Представления о рецепторных механизмах регуляции жизнедеятельности организма и воздействии на них лекарств, ксенобиотиков и разнообразных биологически активных веществ претерпевают в начале XXI века некую трансформацию. Открытия все новых и новых рецепторов, подобны перенасыщенному раствору, неизменно переходящему в стадию кристаллизации [8, 25, 45]. Анализ существующих представлений о фармакодинамике веществ, механизмах их действия логично аппроксимируется в синтез и консолидацию новых представлений фармакогеномики, в аспекте спортивной фармакологии.

*Фармакогеномика* – это развитие постгеномных технологий в фармакологии, изучение распространенности генетического межвидового и внутривидового полиморфизма, генотипирования ферментов метаболизма лекарств и иных процессов, объясняющих индивидуальные различия эффектов лекарственного воздействия [14, 45, 75, 76].

Различия фармакогенетики от фармакогеномики заключается в том, что первая изучает общие особенности генетической детерминированности действия лекарств, а вторая – их эффекты у индивидуумов, в данном случае у спортсменов.

**NB!** Будущее фармакогеномики заключается в использовании спортивной фармакологией молекулярных методов, ориентированных на индивидуальный подбор лекарственного препарата и его дозы для каждого спортсмена.

Возможно, мы несколько идеализируем ситуацию на данном этапе развития науки, но, без сомнения, это наиболее перспективный путь развития спортивной фармакологии. Преимуществом фармакогеномного подхода к выбору лекарственного воздействия является однократность определения генотипа пациента. Генотип не изменяется в течение всей жизни, если не считать редких соматических мутаций. Методы генотипирования совершаются столь быстро, что скоро будет возможным тестирование тысяч нуклеотидных замен в одном анализе [177]. Тестирование на введение лекарственного вещества, например, по 20000 однонуклеотидным полиморфизмам в 5000 генах, возможно уже в недалеком будущем. Генотипирование возможно интерпретировать в соответствии с диагнозом и корректно использовать для выбора фармакотерапии.

Молекулярная белковая машина взаимосвязана с информационной структурой гена. Белковые «карты» биосистем организма, анализ экспрессии генома на уровне мРНК, геномный анализ клеточных популяций и продолжающаяся «инвентаризация» тканевых белков создали предпосылки нового научного направления – протеомики. Это новый, следующий за геномикой, этап развития биомедицинских технологий (Рис. 74).

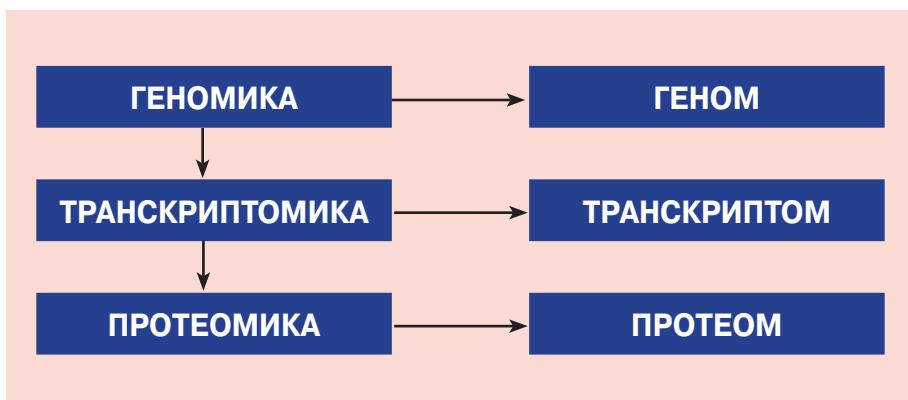


Рис. 74. На основе изучения генополиморфизма возникли три уровня аналитических подходов (ген-РНК-белок) на путях от геномики к протеомике.

На современном этапе развития биомедицины и все пополняющегося арсенала высокоплотных биочипов для генетического тестирования, можно определить уязвимые звенья и состояние здоровья каждого спортсмена, предрасположенность к тем или иным заболеваниям. В свою очередь, это обеспечивает персонифицированный выбор существующих фармакологических средств для индивидуального спортсмена. Этот путь открывает новые перспективы поиска персонифицированных инновационных средств спортивной фармакологии.

Достижения фармакогенетики [112] позволили понять чувствительность, в том числе повышенную, а также лекарственную толерантность у отдельных индивидуумов. Расшифровка генетических механизмов GPCR- систем (о них речь далее) позволило понять некоторые универсальные механизмы унитропного действия [81] самых различных по своему химическому происхождению и фармакотерапевтической направленности средств (Таблица 38).

Таблица 38

## Примеры разнообразия лекарств, действующих на GPCR-систему

| Препараты       | Показания                             |
|-----------------|---------------------------------------|
| Aaran           | Инфекционно-аллергические заболевания |
| Acidogen        | Нейропсихические заболевания          |
| Adrenalin       | Кардиостимулирующее средство          |
| Albuterol       | Антиастматическое средство            |
| Cetirizine      | Спастические симптомы                 |
| Famotidine      | Язвенная болезнь                      |
| Fentanyl        | Нейролептаналгезия                    |
| Fexofenadine    | Антиаллергическое средство            |
| Mercaptopurin   | Острый и хронический лейкоз           |
| Methyluracil    | Регенерация и лейкопоэз               |
| Metoprolol      | Гипертоническая болезнь               |
| Montelukast     | Антиастматическое средство            |
| Olanzapine      | Антисибиротическое средство           |
| Oxycodone       | Обезболивающее средство               |
| Paracetamol     | Антидепрессант                        |
| Phthoruracil    | Противораковое средство               |
| Promethazine    | Антигистаминный препарат              |
| Pseudoephedrine | Кровоостанавливающее средство         |
| Ranitidine      | Гиперацидный гастрит, язвы ЖКТ        |
| Salmeterol      | Антиастматическое средство            |
| Sumatriptan     | Лечение мигрени                       |
| Tamsulosin      | Простатит и опухоли простаты          |
| Uteplex         | Противоязвенное средство              |
| Zaditen         | Антиаллергическое средство            |
| Zonazide        | Противотуберкулезное средство         |

В настоящее время доказано, что более 40% всех применяемых в практической медицине средств воздействуют на организм через систему GPCR. В 2012 г. за открытие белков GPCR-рецепторов, которые, образно говоря, регулирует деятельность мозга и сердца, защищают от стресса, позволяют нам видеть и слышать, ощущать вкус и запах, Нобелевской премии были удостоены Роберт Лефкович и Брайан Кобилка. Это работа фундаментальной научной значимости, она позволяет фармакологам осуществлять «молекулярный докинг», т.е. подбирать низкомолекулярные ключи к рецептору. Это один из реальных путей инновационной фармакологии, частью которой является персонифицированная спортивная фармакология.

## Серпентинные белки–рецепторы инновационных лекарств

Исследования семейства генов в мире грибов, растений и животных, привело к открытию *серпентинных белков* [305].

**NB!** Внешняя часть каждого витка серпентина является антеннной для молекулярных сигналов, входящих в клетку, а внутренние части – триггером на отклик клетки на эти сигналы, начиная с активации сигнального процессора, называемого G-протеин (G-protein). Сами серпентины таким образом известны как *G-протеин, связанный с рецепторами* (G-protein couple d receptors или GPCR).

**Семейство белков GPCR** в геноме человека более чем представительно (около 900 членов), а рецепторы и лиганды играют роль во многих аспектах физиологии, фармакологии и имеют отношение к большому числу заболеваний. Этот подход позволил идентифицировать в системе GPCR рецепторы для аминов, пуринов, пептидов, VIP, секретинов, цАМФ, мелатонина, серотонина, родопсина, ГАМК, глюкозы и т.д. Но, что для нас наиболее интересно – это идентификация рецепторов для пиримидинов [76, 81, 91, 250].

Все GPCR рецепторы обладают сходной структурой. Каждый из них представляет собой интегральный белок, который имеет наружную или внеклеточную, внутреннюю или внутриклеточную части и семь трансмембранных доменов (Рис. 75). Гены, кодирующие эти белки, состоят из двух экзонов и одного интрона, разделяющего кодирующую последовательность на участке, соответствующем второй внутриклеточной петле белка. Было установлено, что при экспрессии генов GPCR–рецепторов имеет место *альтернативный сплайсинг*, благодаря чему образуется несколько транскриптов этих генов.

Бурное развитие исследований трансмембранных белков GPCR, мембранных белков, ионных каналов, поринов, транспортеров и т.д., заставило оглянуться и вспомнить представления о явлениях *унитропизма* лекарств и ксенобиотиков [91]. В 1993 году в книге «Психодиагностика и терапия лекарственных средств» [81] мы дали определение унитропизму (uni-единий, topos-направление, сродство), как явлению дозозависимого, односторонне направленного системного действия лекарств. Эта концепция стала более приемлемой и понимаемой после того, как в середине 90-х гг. XX века были установлены уникальные свойства серпентинных белков.

клеточных мембран, с которыми, наряду со специфическими рецепторами, взаимодействует огромное количество лекарств, почти половина из известных сейчас. Многие из них нашли применение в спортивной фармакологии.

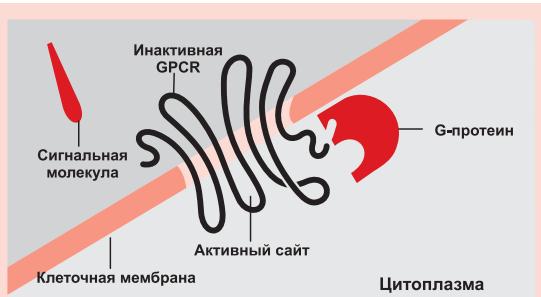


Рис. 75. GPCR семь раз пересекает клеточную мембрану, что является типичным результатом блокировки сообщения в клетку, пока сигнальная молекула (гормон, нейромедиатор и т.д.) не обволакивает область, называемую активной зоной (сайтом).

**Трансмембранные белки** представляют собой одну из самых больших групп белков, выполняющих сигнальную, транспортную, защитную, рецепторную, метаболическую и структурную функции. Похожесть рецепторов, находящихся на поверхности клетки, выдвинула предложение новых целей, которые являются результатом разработки новых лекарств для лечения самых различных заболеваний. На молеку-

лярном уровне эти лекарства воздействуют на один серпентинный белок, который семь раз проходит через мембрану, клетки.

**Проведение сигнала.** Наиболее хорошо изученными рецепторами системы GPCR оказались аденоzinовые рецепторы  $A_1$  и  $A_2$ . Первоначально их классифицировали на основе воздействия на аденилатциклазу. Рецептор  $A_1$  является ее ингибитором, а рецепторы  $A_2$  – стимуляторами. В действительности, рецепторы  $A_1$  и  $A_2$  взаимодействуют с различными G-белками: рецептор  $A_1$  – с  $G_{i/o}$ -белком, а рецептор  $A_2$  – с  $G_s$ -белком. Рецептор  $A_3$  также взаимодействует с  $G_{i/o}$ -белком. Кроме того, имеются данные, что все аденоzinовые рецепторы могут взаимодействовать и с другими G-белками [209, 226, 258, 305]. Это чрезвычайно прогрессивное направление для создания инновационных средств в спортивной фармакологии.

После активации G-белков активируются определенные ферменты и ионные каналы. С участием рецептора  $A_1$  осуществляется ингибирование аденилатциклазы, активация некоторых типов калиевых каналов, инактивация N-, P- и Q-типов кальциевых каналов, актива-

ция фосфолипазы Сβ и т.п. Сходным образом действует и receptor A<sub>3</sub>. Receptorы A<sub>2A</sub> и A<sub>2B</sub> стимулируют образование цАМФ, но другая их активность, в частности мобилизация внутриклеточного кальция, также была описана. Воздействие receptorа A<sub>2A</sub> на нейтрофильные лейкоциты отчасти обусловлено цАМФ, но цАМФ-независимые эффекты, связанные с активностью receptorов A<sub>2A</sub> также можно предположить. По-видимому, в этом направлении могут возникнуть новые адаптогенные средства.

*Лекарства, воздействующие на GPCR*, работают либо как классические агонисты, т.е. воздействуют на область «антенны» в receptorе (также известную как активная область) и имитируют эффект природного нейротрансмиттера, гормона или другой молекулы, которая обычно посыпает сигналы через GPCR (Рис. 76), либо как антагонисты т.е. служат помехой способности самого организма воздействовать на антенну (Рис. 77).

Другой интересный класс соединений, взаимодействующий с receptorом A1, представляет собой так называемые аллостерические энхансеры [228]. Вещества этого класса повышают способность агонистов связываться с receptorами и усиливают эффект от их действия, что позволяет создавать инновационные средства для спортивной фармакологии с более высокой эффективностью, а значит с меньшей лекарственной токсичностью.



Рис. 76. Стандартные лекарства и ксенобиотики атакуют активную область некоторых receptorов на поверхности клетки и множество целей для активизации области специфической GPCR.



Рис. 77. Антагонисты блокируют действие природной сигнальной молекулы на receptor

## Межвидовые лиганд–рецепторные различия

Клинико-генетические наблюдения различий лекарственного воздействия впервые опубликованы в 1950-х годах. Они дали толчок к развитию фармакогенетики, а позднее фармакогеномики. Еще раз подчеркнем, что фармакогенетика изучает общие особенности генетической детерминированности действия лекарств, а фармакогеномика объясняет индивидуальные различия влияния генетической вариации каждого человека на лекарственное средство. Индивидуальные особенности человека и животных определяются вариабельностью нуклеотидных последовательностей, например SNPG и SNPA (Рис. 78).

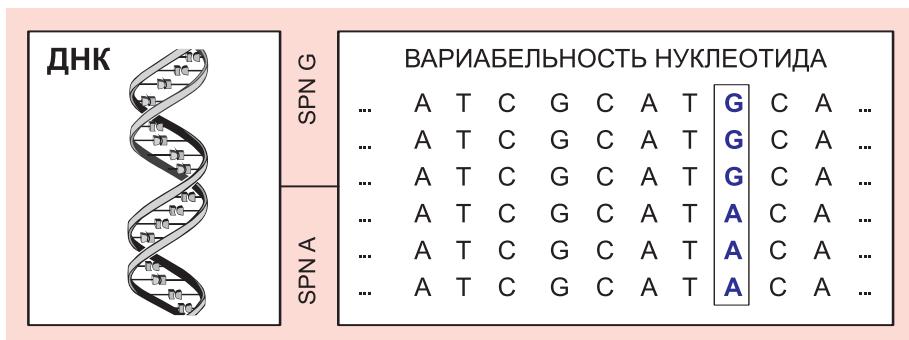


Рис. 78. Идентификация SNPs для различных популяций, связанных с вариабельностью нуклеотидных последовательностей.

*Межвидовые различия* в сродстве лигандов наиболее значительны ввиду вариабельности лигандов рецептора  $A_3$ . Как правило, сродство одних и тех же антагонистов к рецепторам  $A_3$  человека примерно в 100 раз выше, чем к рецепторам крысы. Были обнаружены также *межвидовые различия* в сродстве лигандов к своим рецепторам. В особенности это относится к антагонистам. Так например, 8-фенилксантинны избирательны в отношении рецепторов  $A_1$  у крысы и менее избирательны у человека [253]. Это снижение избирательности связано с тем, что у человека 8-фенилксантинны обладают сродством не только к  $A_1$ , но и к  $A_{2A}$  рецепторам [205]. Тем не менее, это один из интересных путей экстраполяционных исследований в спортивной фармакологии.

Фармакологическая роль рецепторов системы GPCR изучалась на биомоделях генетически модифицированных *нокаутных мышей* [80]. Первым геном, подвергнутым нокауту, был ген рецептора  $A_{2A}$ . Изучение таких мы-

шой показало, что рецептор  $A_{2A}$  играет роль в проведении болевого сигнала через периферические участки, ингибиции агрегации тромбоцитов и регуляции кровяного давления. Рецептор  $A_{2A}$  также важен для моторной стимуляции эффектов кофеина. Также было показано, что рецептор  $A_{2A}$  вносит свой вклад в ишемические повреждения мозга у взрослых мышей [13]. Мыши с инактивацией рецепторов  $A_3$  показали снижение влияния аналогов аденоцина на дегрануляцию тучных клеток [245] что вызывало снижение проницаемости сосудов. Также эти животные неожиданно продемонстрировали увеличение кардиоваскулярных эффектов при введении им аденоцина [365]. На этом пути возможно получение инновационных средств ненаркотического обезболивающего действия и актопротекторов, лишенных психостимулирующих эффектов.

Инактивирование рецепторов  $A_1$  вызывало повышенное *чувство тревоги*, кроме того эти мыши становились гипераллергиками. Показано участие рецептора  $A_1$  в проведении сигнала эндогенной антиноцицепции. У этих животных влияние аденоцина на возбудительную нейротрансмиссию было полностью элиминировано [252, 259], а нейрональный ответ на гипоксию был также значительно изменен. Кроме того, у этих животных отсутствовала тубулогломерулярная петля обратной связи и был повышен уровень ренина [226]. Интересно, что все эти животные имели нормальную жизнеспособность и fertильность [80]. Развитие этого направления дает возможность создания принципиально новых антигипоксантов и нового класса ненаркотических аналгетиков.

За последние годы сложилось мнение, что для влияния на активность GPCR лекарства должны воздействовать на активную область рецепторов, поскольку при нормальном функционировании организма нейротрансмиттеры и другие информационные молекулы-лиганды играют роль «ключа» для «запирания» на внешней поверхности активной области.

**NB!** Лиганды, которые входят в «замок» могли бы, как любые другие ключи, привнести нежелательные ингибиторные сигналы через рецепторы, тогда как лекарство, которое имитирует природные лиганды, могло бы открыть замок и таким образом сыграть роль утерянного природного ключа.

Вызвать селективный физиологический отклик могли бы вещества, которые способны взаимодействовать со специфической формой рецепторов, но игнорировать другие варианты. Нейротрансмиттеры *норадреналин* и *адреналин*, например, активизируют два вида GPCR, называемых  $\alpha$  и  $\beta$  адреноценторы, из которых первый имеет четыре подтипа ( $\alpha_1$ - $\alpha_4$ ), а

второй – три ( $\beta_1$ - $\beta_3$ ). В сердце  $\beta_1$  адrenoцентор учащает сердцебиение и увеличивает силу в каждой доле; в бронхах  $\beta_2$  адrenoцентор расширяет воздушные каналы. Следовательно, для открывания сократившихся воздушных путей без нежелательных побочных эффектов на сердце, фармакологи могут создать агент, который имитирует способность адреналина стимулировать  $\beta_2$  адrenoцентор, но без эффекта стимулирования  $\beta_1$  адrenoцентора. В свою очередь это определяет перспективы создания не только принципиальных средств для пульмонологии и лечения бронхиальной астмы, но и для спортивной фармакологии.

**NB!** Лекарства работают как ингибиторы или агонисты, моделируя имитаторы взаимодействия с активной областью специфической GPCR. Новая стратегия развития лекарств будет иметь дело с «аллостерической» природой GPCR, т.е. форма одной части рецептора может влиять на согласованность и, таким образом, на активность удаленных частей единой рецепторной системы.

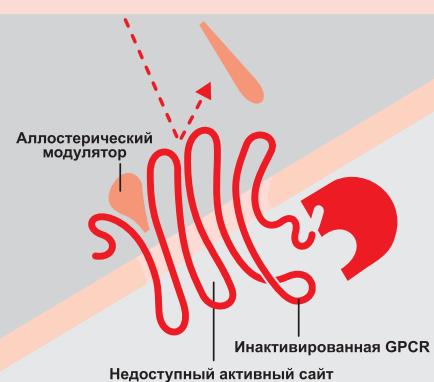


Рис. 79. Аллостерические модуляторы модифицируют действие фармакологических агентов и стабилизируют согласование GPCR на пути, который увеличивает или уменьшает активность рецепторов, обеспечивающих недоступность активной области для подачи сигнала молекуле.

Действительно, конформационные способности позволяют GPCR постоянно адаптировать различные ее формы, существенно сопоставляя с «блоком памяти». В этом случае естественные сигнальные молекулы воздействуют на активную область и активируют G-протеины. В дальнейшем, по принципу обратной связи, активные молекулы, известные как аллостерические модуляторы, могут переплетаться в другом месте для влияния на его форму и активность (Рис. 79). «Стабилизированные» GPCR повышают способность передавать сигналы, тогда как «корректирующие» формы, которые прячутся подобно разведчикам-нелегалам

активную область так, чтобы она стала недоступной для этих природных лигандов, препятствуют этому.

Активно исследуются потенциальные аллостерические модуляторы, которые способны блокировать ВИЧ-воздушителей из инфицированных клеток [335]. Вирусы атакует клетки Т-хелперы путем прилипания к поверхности белка, называемого CD4. Этот белок никогда не действует в одиночку. Для попадания в клетку вирус оплетает дополнительный якорь GPCR, известный как CCR5 или, на более поздних стадиях инфицирования, называемый CXCR4. Обычно CCR5 откликается на любой из трех хемокинов, природные сигналы которых могут притягивать клетки иммунной системы к области инфекции, но, к несчастью для ВИЧ-инфицированных пациентов, этот якорь является мощным крючком для протеина, покрывающего вирус (gp120). Аллостерические модуляторы, которые поддерживают CCR5 в формах неблагоприятных к оплетанию gp120 из ВИЧ уже изучаются на людях. Блокировка взаимодействия gp120–CCR5 путем доставки этих крошечных лекарств является достижением, сравнимым с подвигом Давида, победившего Голиафа.

## Дуальность и унитропность системы GPCR

Эффект, производимый GPCR, зависит не только от внеклеточных молекул, которые оплетают их, но также от того, сколько копий рецепторов доступно на поверхности клетки. Как можно было бы ожидать, что когда внеклеточные сигналы переплетают многие копии рецепторов, клетка получает более «громкое» сообщение и подвергается большим поведенческим изменениям, чем в случае, когда включено только несколько единичных копий рецепторов. Но возрастание количества активных рецепторов может сделать больше, чем просто контролировать их «объем». Оно может действительно влиять на некоторые виды G-протеинов, стимулировать их и, таким образом, «руководить» активацией различных каскадов молекулярных взаимодействий внутри клетки, обеспечивая процессы унитропности к лигандам.

**NB!** GPCR может более не рассматриваться как простой тумблер или «+»/-»-переключатель на гормональном или нейротрансмиттерном уровне или как выключатель, когда природный сигнал уходит из оплетенной области. Он является гораздо более сложной информационно-процессорной единицей механизмов унитропизма.

Теоретически, различные варианты откликов, которые данные GPCR могут генерировать, будут зависеть как от ряда лигандов, которые можно определить, так и от смеси видов G-протеинов, которые можно активировать. Разные субстанции могут раздражать рецепторы для поддержания различных биологически активных форм, каждая из которых может взаимодействовать с различными G-протеинами или комбинациями G-протеинов, переключая активность расходящихся внутриклеточных путей.

**NB!** Агенты, которые могут вызывать увеличение или уменьшение количества рецепторов на поверхности клетки, должны быть признаны наиболее ценными в формировании механизмов унитропизма, а принципиально новые лекарства обладать преимуществами этой комплексности в воздействии на рецепторы.

GPCR-система может осуществлять свою функцию во взаимодействии с многими рецепторными системами. Получен ряд доказательств, свидетельствующих о важных взаимодействиях между аденоzinовыми рецепторами A<sub>1</sub>, рецепторами дофамина D<sub>1</sub> и N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторами в мозгу [218, 248, 249]. Во-первых, активация NMDA-рецепторов способна увеличивать высвобождение аденоцина. Во-вторых, известно, что аденоцин может снижать высвобождение глутамата путем активации пресинаптических рецепторов, и посредством этого уменьшать активность NMDA-рецепторов. В добавок активация аденоцинового рецептора A<sub>1</sub> уменьшает поступление NMDA путем постсинаптического действия [248, 249]. В-третьих, NMDA-рецепторы и рецепторы дофамина D<sub>1</sub> синергически оказывают влияние на экспрессию ранних генов в мозгу [218, 249], а некоторые долгосрочные эффекты от активации дофаминовых рецепторов D<sub>1</sub> могут быть блокированы NMDA-рецепторами по механизму антагонизма.

Но существует и антагонистическое взаимодействие между дофаминовыми рецепторами D<sub>1</sub> и аденоциновыми рецепторами A<sub>1</sub>. Все эти взаимодействия функционально взаимосвязаны и активация дофаминовых рецепторов D<sub>1</sub> уменьшает высвобождение глутамата путем стимуляции активности NMDA-рецепторов. Это приводит к высвобождению аденоцина, которое в свою очередь взаимодействует с пресинаптическими рецепторами A<sub>1</sub>.

**NB!** Синергизм/антагонизм присущ GPCR не только в отношении пуриновой или пиrimидиновой системы. Этот, внутренне противоречивый, но вполне логичный входной билет в будущее, выдан нам матушкой Природой, причем на одной его стороне написано «унитропность», а на другой – «дуальность», инновационных лекарств.

Дуальность фундаментальных природных процессов хорошо отображаются в деятельности системы GPCR. Так наряду с осуществлением жизненно важных механизмов, через GPCR могут запускаться и патологические процессы. Это особенно наглядно при таких болезнях, как вирусная инфекция или рак, которые могут преимущественно индуцировать один или несколько рецепторов-триггеров болезни. Так, например, через receptor для гормона, называемого вазоактивным интестинальным пептидом (VIP) может запускаться рак поджелудочной железы. В нормальной панкреатической клетке, которую отображает этот GPCR, активация receptorа VIP'ом приводит к делению клеток, но у человека больного раком, receptor становится избыточным и производит это действие бесконечно, без необходимости для VIP-стимуляции. Возникают предпосылки для мощной пролиферации клеток опухоли. Существующие противоопухолевые средства не способны подавить клеточные механизмы инвертированного переключения конституционально активных receptorов. Агонисты receptorа должны были бы «подсказать» receptorам, как поддерживать активную форму, антагонисты должны были бы предупредить природный сигнал из активного receptorа, однако такие агенты не действуют на receptorы, которым не требуются внешние воздействия для развития эффекта.

Такие агенты, называемые *инверсными агонистами*, помогут создать новую важную стратегию не только противораковой терапии, но и могут применяться при лечении ожирения (Рис. 80). В этой области, можно предвидеть цели, включая новые типы receptorов, например, подтипа H<sub>3</sub> receptorа гистамина, в качестве регулятора аппетита через мозговые регуляторные системы. Такие регуляторы массы тела крайне интересны и для спортивной фармакологии.

**NB!** В будущем потребуются принципиально новые лекарства, которые воздействуют на структуру активной GPCR для поддержания ее неактивной формы, пребывающей в ждущем режиме.

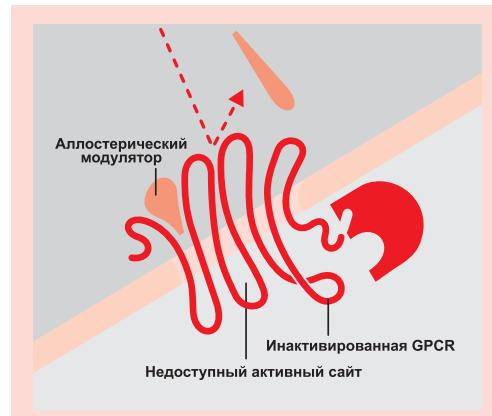


Рис. 80. Действие инверсного агониста.

## Фармакопротеомика – целеуказание для новых лекарств

Поиск биологических моделей на основе белковых веществ и конструкций для понимания механизмов действия и развития многогранных эффектов лекарств осуществляется давно. Но лишь к XXI веку эти исследования оформились в виде биомедицинского научного направления, получившего название *фармакопротеомика*. Фармакопротеомика возникла на стыке геномики, протеомики и фармакологии.

Белок, как правило, выполняет одну узкоспециализированную функцию и лишь в отдельных случаях – несколько взаимосвязанных. На рисунке (Рис. 81) показана в самом общем виде сфера неполного множества белков, с которым с различной степенью заинтересованности взаимодействуют лекарства и ксенобиотики. Эта сфера столь обширна, что, мы уже говорили, понадобилось выделить ее в самостоятельное научное направление – *фармакопротеомику*.

**NB!** Протеомика является дальнейшим развитием постгеномных технологий, а ее название возникло от сложения двух терминов: «PROTEins» и «genOME».

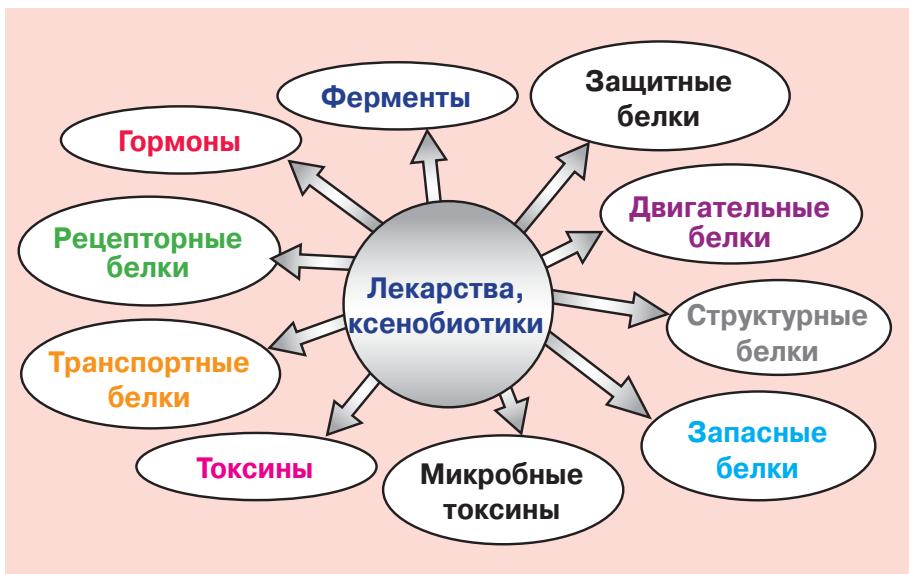


Рис. 81. Лекарства, протекторы и ксенобиотики взаимодействуют со всем разнообразием белковых молекул.

Фармакопротеомика является научным направлением исследования новых потенциальных биомишеней лекарств, изучения интимных механизмов их действия, включая лиганд-рецепторные отношения, конструирования и оценки эффектов от новых веществ к инновационным лекарствам [62].

Аналитическая база биомоделирования на основе «клеточно-картируемой протеомики» включает в себя самые современные методы и подходы [14], представленные на рисунке (Рис. 82).

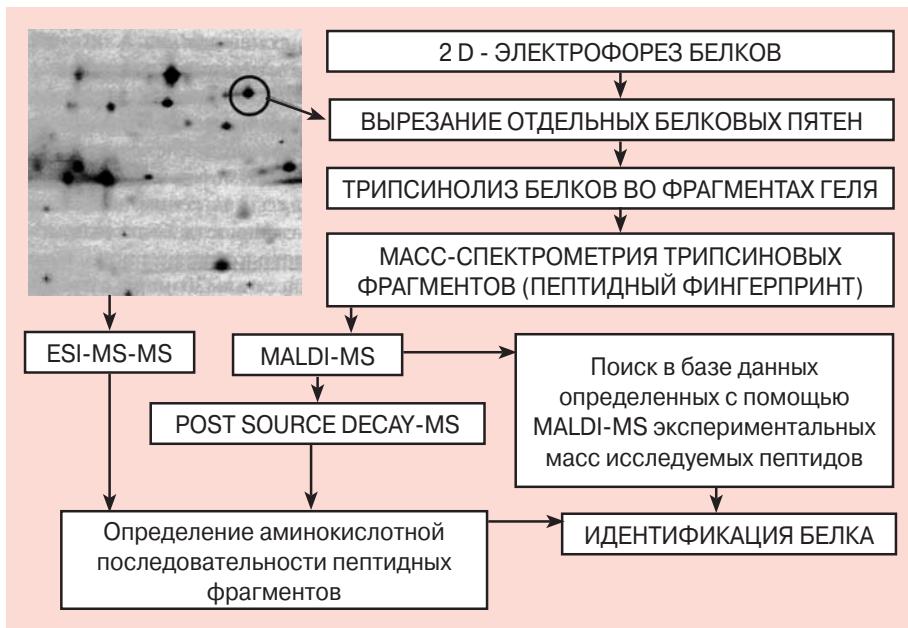


Рис. 82. Возможности и последовательность проведения протеомного анализа, в том числе в целях поиска мишеней для инновационных лекарств.

Развитие протеомных технологий, позволяющее осуществить контроль обратимой посттрансляционной модификации белков специфическими ферментами и фармакологическими средствами, открывает широкую дорогу в *фармакопротеомике*. Этому способствует внедрение компактных чипов с иммобилизованными белками, взаимодействие с которыми выявляются флюоресцентными красителями или с помощью иммунохимического анализа [14]. Это позволяет сделать следующий шаг от ПЦР к анализу белковых полей (Рис. 83).

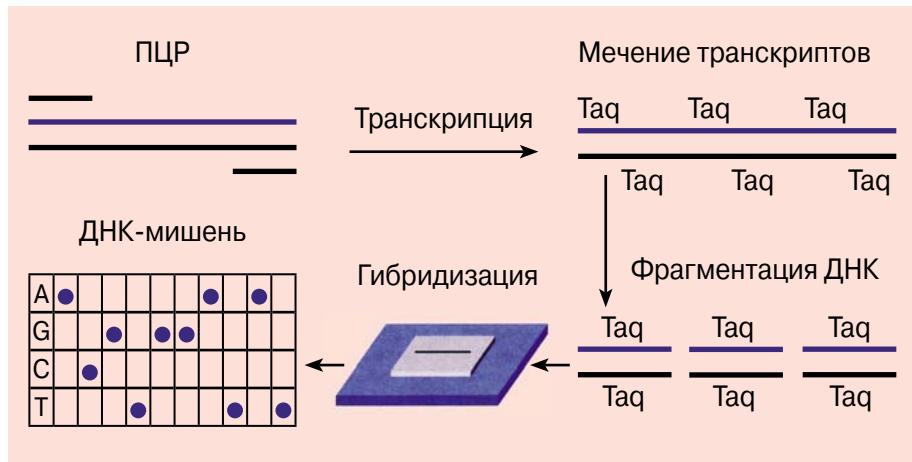


Рис. 83. Комбинация ПЦР с методом гибридизации, используемая для создания ДНКовых микрополей, позволяет получить ДНК-чибы для фармакопротеомных исследований и скрининга инновационных лекарств.

Важным достижением протеомики является расшифровка механизмов взаимодействия около 300000 протеинов в человеческом организме. По-видимому, вслед за ВЭЖХ с tandemной масс-спектрометрией появятся новые аналитические системы с большей чувствительностью, информативностью и производительностью. Но уже на современном этапе можно полагать, что это сулит быструю разработку лекарственных средств и медицинских технологий для фармакологии в целом и персонификации в спортивной фармакологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аббакумов С.А., Распопина Н.А., Аллилуев И.Г. Различные программы диагностики ишемической болезни сердца и нейроциркуляторной дистонии с помощью компьютера // Клиническая медицина. 1989. № 3. С. 55-58.
2. Абуладзе Г.В. Изучение эмоциональности крыс и мышей в поведенческих и фармакологических экспериментах методом «открытое поле» // Известия АН ГрССР. Серия биология.-1983.-Т.9.-№3.-С. 156-165.
3. Авен П.О., Мучник И.Б., Ослон А.А. Функциональное шкалирование. - М.: Наука, 1988. – 179 с.
4. Агаджанян Н.А. Физиологическое обоснование «экологического портрета» человека и пути оптимизации адаптации // Эколого-физиологические проблемы адаптации. М. 1994. - С. 5 – 8.
5. Айдаралиев А.А. Прогнозирование функциональных систем // Физиология трудовой деятельности. СПб: Наука. 1993. С. 493 – 514.
6. Акопян В.Б., Ершов Ю.А. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э.Баумана, 2005. - 224 с.
7. Аляутдин Р.Н., Кройтер Й., Харкевич Д.А. Доставка лекарственных препаратов в мозг с помощью наночастиц // Эксперим. и клин. Фармакология, 2004. - № 2. С. 18 - 24.
8. Амикишиева А.В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование // Вестник ВОГиС. 2009. - Т. 13. - № 3. - С. 529-542.
9. Андреева Л.И., Бойкова А.А., Шабанов П.Д. Белки стресса (белки теплового шока). Методические подходы к изучению и применению. СПб: ВМА, 2002. – 24 с.
10. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1975. – 448 с.
11. Анохин П.К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. М. 1979. 453 с.
12. Антомонов Ю.Г. Моделирование биологических систем. - // Киев, «Наукова думка», 1977. – 144 с.
13. Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л. Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты. // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2007. - № 1. - С. 6-11.,
14. Арчаков А.И. Геномика, протеомика и биоинформатика – науки XXI столетия // Медицинская кафедра, 2002. - № 3.- С. 6-13.
15. Афонин Б.В. Влияние космических полетов и условий антиортостатической гипокинезии различной продолжительности на концентрацию инсулина в крови //Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1989. - № 3. - С. 77 - 79.
16. Ахапкина В.И. Нейромодуляторная концепция и обоснование создания нового класса нейротропных лекарственных средств // XIV Рос.нац. конгр. «Человек и лекарство». – М. 2007. - С. 266.

17. Бегг Э. Клиническая фармакология. – М.: БИНОМ. 2004. - 104 с.
18. Белай В.Е., Брюзгина Н.В., Глод Г.Д. Влияние гипоксии на реактивность к некоторым фармакологическим веществам // Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1968. Т. 8. С. 1 – 38.
19. Белай В.Е., Васильев П.В., Колчин С.П. Влияние длительных поперечных перегрузок на функциональное состояние центральной нервной системы животных // Проблемы космической биологии. — 1964. — Т. 3. — С. 318–322.
20. Благинин А.А., Торчило В.В., Калтыгин М.В., Анохин А.Г. Методы исследований в психологии и физиологии труда. – СПб.: ЛГУ им. Пушкина, 2012. – 252 с.
21. Блехман Г.И. Синтез белка в условиях стресса // Успехи совр. биол. 1987. - Т. 103. - № 3. - С. 340 – 353.
22. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М. Фармакологическая коррекция умственной и физической работоспособности // Фармакологическая коррекция процессов утомления. М. 1982. - С. 7 – 33.
23. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф., Лосев С.С., Смирнов А.В. Фармакологическая коррекция утомления. М: Медицина, 1984. – 2008 с.
24. Бойко С.С., Игнатова Н.А., Жердев В.П., Янку И., Бухар Э. Изучение фармакокинетики бемитила с использованием метода статистических моментов // Химико-фармацевтический журнал, 1989. – Т.23. - № 9. – С. 1044 – 1046
25. Бочков Р.П. Генетика в современной кардиологии // Вестник РАМН, 2004. - №5. – С. 7 – 13.
26. Брайнес С.Н., Напалков А.В., Свечинский В.Б. Нейрокибернетика. М.: ГИМЛ, 1962. – 212 с.
27. Брехман И.И. Женьшень. – Л., 1957. – 180 с.
28. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества. М: Наука. 1976. 180 с.
29. Брехман И.И. Элеутерококк. – Л., 1968. – 184 с.
30. Бузулина В.П., Мачинский Г.В., Носова Е.А., Степанцов В.И. Влияние 30-суточной гипокинезии на некоторые физиологические и биохимические показатели при максимальной физической нагрузке // Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1989. - № 2. - С. 40-43.
31. Буреш Я, Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Наука, 1992. – 250 с.
32. Васильев П.В., Глод Г.Д. Психофармакология в авиации и космонавтике // Космическая биология и медицина. 1977. - № 3. С. 3 – 11.
33. Вейн А.М. Расстройства сна, основные патогенетические механизмы, методы коррекции // Расстройства сна. СПб.: Медицинское информационное агентство. 1995. - С. 6-12.
34. Виноградов В.М. Биохимические аспекты защитного действия антигипоксантов // Фармакотерапия гипоксических и гипероксических состояний. Кишинев: Штиинца, 1974. С. 5-6.

35. Виноградов В.М. Поддержание жизни в экстремальных условиях // Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. Кишинев: Штиинца. 1973. С. 105 – 127.
36. Виноградов В.М. Фармакология адаптивных процессов: Актовая речь. Л: ВМА, 1984. – 28 с.
37. Виноградов В.М., Смирнов А.В. Антигипоксанты – важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. СПб.: ВМедА, 1994. –Вып. 1. –С. 23.
38. Виноградов М.И. Физиология трудовых процессов. – М.: Медицина, 1966. – 367 с.
39. Виру А.А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки. - Л.: Наука, 1981. - 155 с.
40. Виру А.А., Кырге П.К. Гормоны и спортивная работоспособность. – М.: Физкультура и спорт, 1983. – 160 с.
41. Волков Н.И., Несен Э.Н., Осипенко А.А., Корсун С.К. Биохимия мышечной деятельности. – Киев: Олимпийская литература, 2000. – 503 с.
42. Воробьев Д.В., Петриченко И.Е. Влияние длительной антиортостатической гипокинезии на чувствительность тканей к глюкокортикоидам //Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1989. - № 3. - С. 85.
43. Гаврилов Л.Р., Цирюльников Е.М. Фокусированный ультразвук в физиологии и медицине. – Л.: Наука. 1980 – 180 с.
44. Ганчо В.Ю. Новые подходы к изучению и фармакологической активации ключевых механизмов адаптационных процессов: Автореф.дис. ... кандидата мед.наук. Л. 1992. 24 с.
45. Геномика в медицине. – М.: ИКЦ «Академкнига» 2005. - 392 с.
46. Георгиевский В.С., Михайлов В.М. Влияние гипокинезии на кровообращение человека //Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1968. - № 3. - С. 48 - 51.
47. Горизонтов П.Д. Гомеостаз, его механизм и значение // Гомеостаз. М. 1981. С. 5-28.
48. Горьков В.А. Кинетика биотрансформации. // В кн.: Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. – М., 1981. – С. 34 – 56.
49. Гурленя А.М., Багель Г.Е. , Смычек В.Б.. Физиотерапия в неврологии. – М.: Медицинская литература. 2008. – 68 с.
50. Дардыков И.В. Женьшень, элеутерококк (к механизму биологического действия). - М.: Наука, 1976.- 186 с.
51. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В., Насонова Т.А., Есауленко И.Э., Попов В.И. Экстраполяция экспериментальных данных на человека в физиологии и радиобиологии (Руководство). – М.-Воронеж: ИСТОКИ. – 2004. - 232 с.

52. Денисенко П.П. Проблема фармакологической защиты организма при действии экстремальных факторов // Физиология экстремальных состояний и индивидуальная защита человека. М. 1986. - С. 330.
53. Дерягина М.А. Эволюция поведения приматов (этологический подход к проблемам антропосоциогенеза) / Автoreферат дисс.... докт. биол. наук. М., 1997. – 32 с.
54. Джонсон Н., Лион Ф. Статистика и планирование эксперимента в технике и науке. Методы обработки данных: (пер. с англ.) - М.: Мир. - 1980. - 549 с.
55. Дорохов В.В., Холодов Л.Е. Анализ связи между фармакокинетическими процессами и фармакологическим эффектом у человека. // Фармакол. и токсикол., 1985. - № 5 - с.119 - 125.
56. Дыгай А.М., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Мадонов П.Г., Удут В.В. Нанотехнологии в фармакологии. М.: Изд-во РАМН, 2011. - 136 с.
57. Ершов М.П. Комбинаторика. – М.: ЛОГОС+, 2006. – 96 с.
58. Загрядский В.П., Сулимо-Самуйлло З.К. Методы исследования в физиологии труда. – Л.: ВМА, 1991. – 110 с.
59. Зайцева Л.Б., Ларина О.Н., Попова И.А. Белковый состав сыворотки крови и продукты азотистого метаболизма у человека в условиях длительной гипокинезии // Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1989. - № 5. - С. 50 - 53.
60. Заславская Р.М., Марьин М.И., Золотая Р.Д. Влияние сиднокарба на психофизиологические и гемодинамические параметры больных вегетативно - сосудистой дистонией с астеническим синдромом // Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности. - М., 1980. - С. 42.
61. Захаров А.В., Мороз М.П., Перельгин В.В. Оценка работоспособности операторов с помощью статистических характеристик простой зрительно-моторной реакции // Воен.-мед. журн.- 1988. - С. 53 - 56.
62. Захаров А.В., Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз количественных свойств химических соединений на основе QNA-дескрипторов // XIV Рос.нац.конгр. «Человек и лекарство». – М. 2007. - С.285.
63. Зезеров А.Е., Иванова С.М., Моргунов Б.В., Ушаков А.С. Перекисное окисление липидов в крови человека при 120-суточной антиортостатической гипокинезии // Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1989. - № 2. - С. 28 - 33.
64. Зорина З.А., Полетаева И.И. Зоопсихология. Элементарное мышление животных. – М.: Аспект Пресс. 2001. - 320 с.
65. Иванов К.П. Современное состояние проблемы терморегуляции организма // Система терморегуляции при адаптации к факторам среды. Новосибирск. 1990. С. 3 –7.

66. Измеров Н.Ф. Улучшение условий труда – резерв повышения эффективности труда // Современные проблемы гигиены. Вильнюс. 1984. С. 78 –91.
67. Илюков С. Решил ли биологический паспорт проблему кровяного допинга? Спорт и Наука, 2012. Эл. ресурс <http://www.sportmedicine.ru/blood-pasport.php>
68. Ихалайнен А.А. Функциональное состояние моряков и индивидуальные подходы к его фармакологической коррекции / Автореф. дисс. ... кандидата мед.наук. – СПб, 1998. – 23 с.
69. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука. 1980. - 192 с.
70. Кандор И.С. Физиологическая стоимость деятельности. Тяжесть и напряженность труда // Физиология трудовой деятельности. - СПб.: Наука, 1993. - С. 107 - 152.
71. Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Деньгина С.Е., Станкова Н.В. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов // Биомедицина. 2011. № 1. С. 72-74.
72. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н. Методы доклинических исследований в спортивной фармакологии // Спортивная медицина, № 1, 2013, с. 7 - 17.
73. Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Казакова Л.Х., Алимкина О.В., Касинская Н.В. Методики изучения физиологических функций лабораторных животных для доклинических исследований в спортивной медицине // Биомедицина, 2012. - №4. – С. 15-21.
74. Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Касинская Н.В., Семенов Х.Х., Степанова О.И., Люблинский С.Л., Берзин И.А., Колышев И.Ю. Влияние рецептуры «МиоАктив-Спорт» на психофизические показатели лабораторных крыс // Биомедицина, 2012. - № 4. – С. 22 – 31.
75. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Том 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. – М.: Изд-во ВПК, 2007. - 320 с.
76. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Том 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. – М.: Изд-во ВПК, 2007. - 448 с.
77. Каркищенко Н.Н. Лекарственная профилактика. – М.: Воентехлит, 2001. - 752 с.
78. Каркищенко Н.Н. Нанобезопасность: новые подходы к оценке рисков и токсичности наноматериалов // Биомедицина, 2009. - № 1. - С. 5 - 27.
79. Каркищенко Н.Н. Наноинженерные лекарства: новые биомедицинские инициативы в фармакологии // Биомедицина, 2009. - № 2. - С.5 - 27.
80. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. – М.: Изд-во ВПК, 2004. - 607 с.
81. Каркищенко Н.Н. Психоунитропизм лекарственных средств. – М.: Медицина, 1993. - 205 с.
82. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии. – М.: IMP-Медицина, 1996. - 560 с.

83. Каркищенко Н.Н. Фармакология системной деятельности мозга. – Ростов н/Д: Ростиздат. – 1975. - 260 с.
84. Каркищенко Н.Н. Через критерии подобия и аллометрии к валидации и экстраполяции в биомедицине // Биомедицина, 2007. - № 6. - С. 5 - 24.,
85. Каркищенко Н.Н. Экологическая фармакология. – М.: Изотекст, 1990. – 240 с.
86. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н. Кинезогидродинамическая модель для оценки выносливости и работоспособности лабораторных животных // Биомедицина, 2012. - №4. – С. 6 – 14
87. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Семенов Х.Х., Капанадзе Г.Д., Фокин Ю.В., Алимкина О.В., Ревякин А.О., Степанова О.И., Матвеенко Е.Л., Касинская Н.В., Деньгина С.Е. Эффект пептидов животного происхождения, оцениваемый по чувствительности к гипоксии, некоторым этиологическим характеристикам и показателям крови крыс. // Биомедицина, 2013. - № 1. - С. 6 - 15.
88. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Сахаров Д.С., Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Чайванов Д.Б. Ультразвуковая вокализация и ее информативные параметры у животных и человека // Биомедицина, 2011. - № 1. - С. 4 - 23.
89. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. – Ростов н/Д: Феникс. 2001. - 384 с.
90. Каркищенко Н.Н., Чайванов Д.Б., Чудина Ю.А. инструментальная коррекция жизненного сценария путемнейромодуляции психофункциональных состояний // Биомедицина, 2013. - № 1. - С. 98 - 102.
91. Каркищенко Н.Н. Инновационные лекарства и нелетальные технологии // Биомедицина, 2006. - № 3. - С. 5 - 21.
92. Карпман В.Л. Тестирование в спортивной медицине. М.: Физкультура и спорт, 1988. – 129 с.
93. Киселев Я.Ю. Оценка эмоционального возбуждения в реальных условиях спортивной деятельности // Стресс и тревога в спорте: Международный сборник. М.: Физкультура и спорт. – 1983. - С. 76 – 81.
94. Китаев-Смык Л.А. Психология стресса. М., 1983. – 220 с.
95. Коган Н. Стресс и борьба за власть. - «Наука и техника», 2008. - № 9. – 10 -14.
96. Кондрашова М.Н. Функциональный резерв адаптации внутриклеточного энергетического метаболизма к активной деятельности // Функциональные резервы и адаптация. Киев. 1990. - С. 68 – 71.
97. Котельников С.А. Клинико-нейрофизиологическая характеристика вегетативных функций при заболеваниях нервной системы: Автореф. дис. ... кандидата мед.наук. СПб., 1996. – 23 с.
98. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Однак М.М., Шустов Е.Б., Коваленко И.Ю., Давыденко В.Ю. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах // Физиология человека, 2002, - Т.28. - №1. – С. 130 – 143.

99. Кудрявцев В.И., Сычев В.А. Использование резонансно-поисковых вычислительных методов анализа для раннего выявления умственного утомления // Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистем. М. 1972. - С. 112 – 116.
100. Кузнецов В.И., Малышев И.Ю., Meerсон Ф.З. Роль стресс-лимитирующих систем и феномена адаптивной стабилизации структур в адаптационной защите организма // Эколого-физиологические проблемы адаптации. М. 1994. - С. 139 – 140.
101. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. - 144 с.
102. Кукес В.Г., Фисенко В.П., Стародубцев А.К. Метаболизм лекарственных препаратов. – М.: Палея, 2001. – 168 с.
103. Лазарев Н.В. Актуальные вопросы изучения действия адаптогенов, в том числе элеутерококка колючего // Материалы симп. по элеутерококку и женшенью. - Владивосток, 1962. - С. 7 - 10.
104. Лазарев Н.В. Лекарства и резистентность организма к неблагоприятным воздействиям среды // Тезисы докладов конференции по проблеме приспособительных реакций и методам повышения сопротивляемости организма к неблагоприятным воздействиям. – Л., 1958. - С. 50 – 52.
105. Ломов Б.Ф. Вопросы общей, педагогической и инженерной психологии. – М.: Педагогика, 1991. – 296 с.
106. Любяко А.А. Регуляция клеточного гомеостаза (на примере кардиомиоцита).- Л.: ЛНИИ кардиологии. 1990. - 66 с.
107. Лукьянова Л.Д. Биохимические основы формирования механизмов адаптации к гипоксии // Эколого-физиологические проблемы адаптации. М. 1994. - С. 161-164.
108. Ляпунов А.А. О логических схемах программ. // Проблемы кибернетики, 1958. - № 1. – С. 34 – 48.
109. Максимов В.А. Изменения белкового обмена при длительной гипокинезии // Военно-медицинский журнал. - 1978. - № 2. - С. 73 - 75.
110. Марищук В.Л. Перераспределение функциональных резервов в организме спортсмена как показатель стресса // Стресс и тревога в спорте: Международный сборник. М.: Физкультура и спорт. – 1983. - С. 56 - 66.
111. Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в teste «открытого поля» // Журнал высшей нервной деятельности. – 1981. – Т. 31. – № 4. – С. 301 - 306.
112. Мартынов В.В., Малащенко А.М., Каркищенко В.Н., Бескова Т.Б. Использование ДНК-маркеров для генотипирования инбредных линий лабораторных мышей // Биомедицина, 2007. - №6. - С. 149 - 152.
113. Медведев В.И. О проблеме адаптации // Компоненты адаптационного процесса. Л.: Наука, 1984. - С. 3 - 16.

114. Медведев В.И. Устойчивость физиологических и психических функций человека при действии экстремальных факторов. Л.: Наука, 1982. - 103 с.
115. Meerzon Ф.З. Основные закономерности индивидуальной адаптации. Общий механизм адаптации и роль в нем стресс реакций, основные стадии процесса. Адаптация к высотной гипоксии // Физиология адаптивных процессов: Руководство по физиологии, М.: Медицина, 1986.- С. 10-123, 224-250.
116. Meerzon Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: HypoxiaMedical Ltd, 1993. - 332 с.
117. Meerzon Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. - 278 с.
118. Meerzon Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактики. М.: Медицина, 1973. - 360 с.
119. Meerzon Ф.З., Пшениникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. - 256 с.
120. Мирзоев О.М. Восстановительные средства в системе подготовки спортсменов. М.: «Физкультура и спорт», «СпортАкадемПресс», 2005. – 220 с.
121. Миррахимов М.М., Васильев Н.В., Коляда Т.И. О механизмах адаптивного процесса // Иммунный гомеостаз в экстремальных природных условиях. Фрунзе: Ылым, 1985. - С. 6 - 39.
122. Моисеева Л.А. О видовой и ранговой устойчивости обезьян к стрессовым воздействиям // Адаптация организма к неблагоприятным условиям среды обитания. СПб, 2002. – С.43 – 45.
123. Муравьев А.В. Влияние тепловой тренировки и препарата бемитил на адаптацию животных и человека к условиям высокой температуры внешней среды: Автореф. дис. .... кандидата мед.наук. СПб, 1998. - 24 с.
124. Навакатикян А.О. Физиологические механизмы утомления // Физиология трудовой деятельности. СПб.: Наука, 1993. - С. 83 - 106.
125. Найдиффер Р.М. Психология соревнующегося спортсмена / пер.с анг. – М.: Физкультура и спорт, 1979. – 212 с.
126. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимулляция в диагностике и лечении нервной системы// М.: САШКО, 2003. – 60 с.
127. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Изучение антигипоксических свойств новых производных 3-оксиридилина // Вест. Смоленской мед. академии. - 2002. - №3. - С. 9 – 10.
128. Новиков В.С., Горанчук В.В., Шустов Е.Б. Физиология экстремальных состояний. – СПб.: Наука, 1998. – 247 с.
129. Новиков В.С., Деряпа И.Р. Биоритмы, космос, труд. СПб.: Наука, 1992. - 256 с.
130. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. – СПб.: Наука, 1998. – 544 с.

131. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов // Клиническая фармакология. Избранные лекции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 602 с.
132. Окороков А.И. Диагностика болезней сердца и сосудов. М.: Мед. лит., 2004. – Т.8. – 432 с.
133. Орджоникидзе З.Г., Павлов В.И., Волков Н.И., Дружинин А.Е. Состояние функциональной готовности спортсменов из состава ведущих футбольных команд России // Физиология человека, 2007. – Т. 33. - № 4. - С. 114 - 118.
134. Парин В.В., Виноградов В.М., Разумеев А.И. Проблемы космической фармакологии // Космическая биология и медицина, 1969. - № 1. - С. 20 - 32.
135. Пастушенков Л.В. Биохимические предпосылки для разработки фармакологических средств, повышающих и восстанавливающих работоспособность при воздействии экстремальных факторов // Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности. М. 1980. - С. 6.
136. Пащутин С.Б. Этнические болезни и этнические лекарства. – Лекс+, 2007. - 326 с.
137. Первоначальная психологическая оценка допризывников. - Л., 1988. - 146 с.
138. Петунов С.Г., Бобков Д.В., Лукина А.М., Нечайкина О.В. Оценка физической работоспособности при интенсивной физической нагрузке в моделях на лабораторных животных // Медико-биологические аспекты обеспечения химической безопасности Российской Федерации. Сб. тр. Всеросс. симпозиума, посвященного 50-летию со дня основания ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России. 2012. - С. 101-102.
139. Пиотровский В.В. Метод статистических моментов и внемодельные характеристики распределения и элиминации лекарственных средств // Хим.-фарм.журнал, 1984. - Т. 7. - С. 845 - 849.
140. Попов Е.А. Вегетативно-сосудистый синдром в клинике цереброгенных астений //Труды ВМА. - Т. 225. - Л. - 1988. - С. 101 - 105.
141. Попова И.А., Ветрова Е.Г., Дроздова Т.Е. Влияние длительной антиортостатической гипокинезии на активность ферментов энергетического и пластического обмена в сыворотке крови // Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1989. - № 4. - С. 51 - 55.
142. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. – М., 2004. – 40 с.
143. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические преобразования азотной окиси у млекопитающих. М.: Наука, 1997. – 112 с.
144. Ржепецкая М.К. Степень снижения работоспособности специалистов операторного профиля. // Физиология человека, 1995. - Т.21, - № 4. - С. 69 - 72.
145. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под редакцией Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль – 2С, 2010. - 358 с.
146. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ЗАО «ИИА» Ремедиум», 2000. – 398 с.

147. Рылова М.Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов в эксперименте. – Л.: Медицина, 1964. – 148 с.
148. Сапов И.А., Новиков В.С. Неспецифические механизмы адаптации человека. Л.: Наука, 1984. - 146 с.
149. Саратиков А.С. Золотой корень (родиола розовая). – Томск, 1974. – 156 с.
150. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая –ценное лекарственное растение: Золотой корень. Томск: Изд-во Томск. ун-та. 1987. - 254 с.
151. Саркисов Д.С., Гельфанд В.Б., Туманов В.П. Нервная система. // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина, 1987. - С. 343 - 364.
152. Селье Г. Очертки об адаптационном синдроме. – М., 1960. – 254 с.
153. Семенов Х.Х., Каркищенко Н.Н., Матвеенко Е.Л., Капанадзе Г.Д. Влияние острой гипобарической гипоксии на репродуктивную функцию лабораторных крыс и мышей. Сообщение 1: Исследование последствий воздействия острой гипобарической гипоксии на стадии раннего органогенеза на жизнеспособность эмбрионов у самок крыс и мышей // Биомедицина, 2012. - № 3. – С. 73 - 78.
154. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакогенетика: основные положения и клиническое применение. – М.: Изд-во РАМН, 2003. - 208 с.
155. Середенин С.Б., Вахитова Ю.В., Вахитов В.А. Молекулярно-биологические подходы к созданию геноспецифических фармакологических препаратов. // Экспер. и клин. фармакол., 2001. - Т.64. - № 3. - С. 3 - 12.
156. Серединин С.Б. Лекции по фармакогенетике. – М.: МИА, 2004. - 303 с.
157. Смирнов А.В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты // Физиологически активные вещества. 1993.- Вып. 25. С. 5-8.
158. Смирнов А.В. Особенности актопротекторов как самостоятельного фармакологического класса // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. СПб: ВМедА, 1994. - С. 164.
159. Смирнов А.В. Роль глюконеогенеза при физической деятельности // Успехи современной биологии, 1984. – Т.97, Вып. 3. – С. 399 - 412.
160. Смирнов А.В. Специфические эффекты и возможные механизмы действия экзогенных РНК: Обзор // Успехи современной биологии, 1988. - Т. 106. - № 1-4. - С. 20 - 36.
161. Смирнов А.В. Фармакологические средства повышения работоспособности. Л: ВМедА, 1989. - 44 с.
162. Смирнов А.В., Виноградов В.М. Актопротекторы за четверть века разработки и применения // Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб: ВМедА, 1994. - С. 165.
163. Смирнов А.В., Гречко А.Т. РНК и бензимидазольные активаторы синтеза РНК как возможные психотропные средства // Синтез, фармакология и клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых веществ. Волгоград, 1989. - С. 179.

164. Спивакова Р.П., Бобков Ю.Г., Томчин А.Б., Сумина Э.Н., Каткова Е.Б. Влияние тонибрала и его аналогов на физическую работоспособность // Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности. М., 1980. - С. 35 – 36.
165. Спилбергер Ч.Д. Концептуальные и методологические проблемы исследования тревоги // Стесс и тревога в спорте: Международный сборник. М.: Физкультура и спорт, 1983. - С. 9 - 17.
166. Султанов Ф.Ф., Фрейнк А.И. Адаптация человека и животных к высокой температуре среды // Физиология терморегуляции. Л.: Наука, 1984. - С. 267 – 319.
167. Тигранян Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях. М.: Наука, 1990. - 288 с.
168. Уйба В.В.(научн. рук.), Котенко К.В., Зайцев А.А. Применение ректальных свечей из сухой лиофилизированной плазмы марала для профилактики заболеваний органов малого таза у спортсменов. – М., 2011. – 40 с.
169. Уйба В.В., Котенко К.В., Полозков И.М. Современные технологии восстановительной медицины // Физиология, бальнеология, реабилитация, 2010. - № 1. - С. 24 - 25.
170. Уйба В.В., Котенко К.В. Организация восстановительного лечения при профессиональных заболеваниях легких // Мат. 4 междунар. конгресса «Восстановительная медицина и реабилитация», 2007г. – М., 2007. - С. 144.
171. Уйба В.В.(научн. рук.). Спортивная травма, диагностика и лечение. – М.: Практика, 2010. - 366 с.
172. Уйба В.В.(научн. рук.). Олимпийское руководство по спортивной медицине. М.: Практика, 2011. - 800 с.
173. Уйба В.В.(научн. рук.). Повязки и ортезы в спортивной медицине. М.: Практика, 2011. - 200 с.
174. Уйба В.В., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б. и др. Нормативно-правовые основы санитарно-курортной службы Российской Федерации (в 2-х томах). М.: МЕДпрессинформ, 2010. – 280 с.
175. Улащик В.С. Физико-фармакологические методы лечения и профилактики. Мн., 1979. – 200 с.
176. Улащик В.С., И.К.Данусевич. Фармакодинамические основы электро- и фенофореза. Мн., 1976. – 144 с.
177. Утешев Д.Б., Коростелев С.А., Сергеев А.В., Утешев Б.С. Антисмысловые олигонуклеотиды – принципиально новый класс биологически активных молекул // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2004. - № 4. – С. 486 – 492.
178. Фармакология спорта / Горчаков Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. и др.; под общей ред. С.А.Олейника, Л.М.Гуниной, Р.Д.Сейфуллы. – К.: Олимпийская литература, 2010. - 640 с.

179. Федоровский Г. Шеренга великих медиков. – Варшава, 1975. – 160 с.
180. Фокин Ю.В. Влияние пептидов и низкомолекулярных белков природного происхождения на вокализацию крыс в ультразвуке // Биомедицина. – 2012.–№ 2. –С. 84-91. 7
181. Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н. Вокализация крыс в ультразвуковом диапазоне как модель оценки стрессового влияния обездвиживания, электрокожного раздражения и физической нагрузки фармакодинамики лекарств // Биомедицина, 2010. - № 5. - С. 17 - 21.
182. Семенов Х.Х., Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Степанова О.И., Казакова Л.Х., Ревякин А.О., Касинская Н.В., Матвеенко Е.Л., Деньгина С.Е., Фокин Ю.В. Влияние препаратов пептидного происхождения и их комбинаций на устойчивость крыс к острой гипобарической гипоксии // Биомедицина, 2012. – № 4. – С. 45 - 48.
183. Харевич Д.А. Фармакология. – М.:ГЭОТАР-Медиа. 2008. – 486 с.
184. Хилл К., Бэмбер Дж., тер Хаар Г. Ультразвук в медицине. Физические основы применения. – М.: Физматлит, 2008. – 180 с.
185. Холодов Л.Е., Яковлев В.П., Клиническая фармакокинетика. – М., 1985. – 180 с.
186. Хуснутдинова Э.К. Этногеномика и генетическая история народов Восточной Европы // Вестник РАН, 2003. - Т. 73. - № 7. - С. 614 - 621.
187. Цянь С.-С. Статистические методы и достоверность наблюдений. М.: Инфо, 1992.- 166 с.
188. Чаговец Н.Р. О влиянии янтарной кислоты на протекание восстановительных процессов в скелетной мышце после интенсивной деятельности // Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пущино, 1976. - С. 77 – 79.
189. Чернов И.П. О стресс-реакции при гипокинезии и ее влиянии на общую резистентность организма // Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1980. - № 3. - С. 57 - 60.
190. Чернов Ю.Н., Гайкович Е.А., Роотс И. Генотипирование ферментов лекарственного метаболизма в русской популяции. // Клиническая фармакология в России. М., 2004. – С. 289 - 290.
191. Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация. Патогенез. Клиника. СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 384 с.
192. Шелякин А.М., Пономаренко Г.Н. Микрополяризация мозга. // СПб.: ВМедА, 2000. – 120 с.
193. Шульженко Е.Б., Вильямс И.Ф. Реакции сердечно - сосудистой системы в условиях 56-суточной иммерсии в сочетании с профилактическими средствами // Идеи К.Э.Циолковского и современные научные проблемы. М., 1984. - С. 126 - 131.
194. Шустов Е.Б. Повышение устойчивости к экстремальным воздействиям при астении. Дисс. ... доктора мед.наук. СПб. 1996. - 443 с.
195. Шустов Е.Б., Ихалайнен А.А. Повышение работоспособности в условиях физического утомления // Морской медицинский журнал, 1996. - № 6. - С. 4 - 7.

196. Шустов Е.Б., Ихалайнен А.А. Повышение устойчивости человека к экстремальным воздействиям // РЖ «Экология человека» (отд. вып., сер. 86). 1998. № 3. С. 1 – 33 (Ч. 1), № 4. С. 1 – 48 (Ч. 2).
197. Шустов Е.Б., Сергеева С.С., Атрошенко И.В., Курочка А.В., Атрошенко О.Н. Экспериментальная и клиническая фармакокинетика бемитила и его комбинированных форм // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии. СПб., 1999. - С. 184.
198. Шустов Е.Б.. Муравьев А.В. Способ экспресс-адаптации животных к условиям гипертермии // Сб. изобр. и рацпредл. СПб.: ВМА, 1992. - Вып. 23. - С. 38.
199. Щербатых Ю.В. Психология стресса. М.: Эксмо, 2006. – 148 с.
200. Эшби У.Р. Конструкция мозга. / пер. с англ. М.: Мир, 1964. - 411 с.,
201. Юнг К.Г. Психологические типы. М.: 1922. - с. 95.
202. Яковлев Н.Н. Проблема биохимической адаптации мышц в зависимости от характера их деятельности.// Журнал общей биологии, 1998. - № 6. - С. 417 - 427.
203. Янковская Л.В., Зинчук В.В., Лис М.А. Кислородтранспортная функция крови и дисфункция эндотелия у больных со стенокардией и артериальной гипертензией // Кардиология. – 2007.- №4. –С. 22 - 27.
204. Яременко К.В. Адаптогены как средства профилактической медицины. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 1990. - 96 с.
205. Altiok N., Balmform A.J., Fredholm B.B. Adenosine A1 receptor-induced cAMP changes in d384 astrocytoma cells and the effect of bradikinin thereon // Acta Physiol Scand, 1992. – V. 144. - P. 55 - 63.
206. Altiok N., Fredholm B.B. Bradykinin inhibition of cyclic AMP accumulation in d384 astrocytoma cells. Evidence against a role of cyclic GMP. // Neurochem Int, 2001. – V. 21. - P. 209 - 213.
207. Amikishieva A.V., Semendyaeva S.N. Effects of baclofen on anxiety, sexual motivation, and olfactory perception in male mice in different psychoemotional states // Neurosci. Behav. Physiol., 2007. - V. 37. - № 9. - P. 929 - 937.
208. Amir S. Effects of ACTH on responsiveness in mice. Interaction with morphine. // Neuropharmacology, 1981. - Vol. 20. - P. 959 – 961.
209. Auchampach J.A., Gross G.J. Adenosine A1 receptors, KATP channels, and ischemic preconditioning in dogs // Am J Physiol., 2005. – V. 264. - P. H1327 - H1336.
210. Aust G., Deuz H., Baisch F. Effects of 7-days antiortostatic bedrest ( $6^{\circ}$  HDT) on inner ear parameters // Aviat.Space and Environ.Med., 1984. - V. 55. - № 5. - P. 63- 64.
211. Azen S.P. Katz D., Schumitzky A., Redaction of dimensionality in Bayesian nonlinear regression with a Pharmacokinetic application // Metods in Biology, 2002. - V. 59. - P. 47 - 56.
212. Balaban R.S. Modeling mitochondrial function // Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 2006. - V. 291. - № 6. - P. 1107 - 1113.

213. Balant L.P., Gex-Fabry M. Physiological pharmacokinetic modeling // Xenobiotica, 1990. - V. 20, - № 11. - P. 1241 - 1257.
214. Baraldi P.G., Cacciari B., Merighi S., et al. A(3) adenosine receptor ligands: history and perspectives // Med. Res. Rev., 2000. - V. 20. - P. 103 - 128.
215. Baraldi P.G., Zaid A.N., Lampronti I., et al. Synthesis and biological effects of a new series of 2-amino-3-benzoylthiophenes as allosteric enhancers of A1-adenosine receptor // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000. - V. 10. - P. 1953 - 1957.
216. Behrens S., Spengos K., Daffertshofer M., Schroeck H., Dempfle C.E., Hennerici M. Transcranial ultrasound-improved thrombolysis: diagnostic vs. therapeutic ultrasound // Ultrasound Med. Biol., 2001. - V. 27. - P. 1683 – 1689. [PubMed: 11839413].
217. Berger J.O. Statistical decision theory and Bayesian analysis / 2nd ed. – N.Y., Berlin, Heidelberg. 1985. – 180 p.
218. Beretta S., Robertson H.A., Graybiel A.M. Dopamine and glutamate agonists stimulate neuron-specific expression of FOS-like protein in the striatum // J. Neurophysiol., 2007.- V. 68.- P. 767 - 777.
219. Berry D.A. Decision analysis and Bayesian methods in clinical trials // Cancer. Treat. Res., 1995. - V. 75. - P. 125 - 154.
220. Blumberg M.S., Sokoloff G. Do infant rats cry? // Psych. Rev., 2001. – V. 108. – P. 83 - 95.
221. Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J.A. Family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins // J. Natl. Cancer Inst., 2000. – V. 92. – P. 1295 - 1302.
222. Bourgeois. B.F.D. Pharmacokinetics Pharmacodynamics in clinical practice. – N.Y, 2007. – 288 p.
223. Brain A.E., Miller S.M. Graphical data processing research study and experimental investigation. Menlo Park, California, 2007. – 70 p.
224. Brinkmann U, Roots I, Eichelbaum M. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy // Drug Discov Today, 2001. – V. 6. – P. 835 - 839.
225. Brooks G.A., Brauner K.E., Cassens R.G. Glycogen synthesis and metabolism of lactic acid after exercise // Amer. J. Physiol., 1973. - V. 224. - P. 1162 – 1168.
226. Brown R., Ollerstam A., Johansson B., et al. Abolished tubuloglomerular feedback and increased plasma rennin in adenosine A1 receptor-deficient mice // Am. J. Physiol., V. 281. - P. R1362 - R1367.
227. Brown R.E., Stanford L., Schellinck H.M. Developing standardized behavioral tests for knockout and mutant mice // J. ILAR, 2000. - V. 41. - P. 163 – 174.
228. Bruns R.F., Fegrus J.H. Allosteric enhancement of adenosine A1 receptor binding and function by 2-amino-3-benzoylthiophenes // Mol. Pharmacol., 1990. – V. 38. - P. 939 - 949.

229. Bryan J.S. Air Force Systems Command. // AFB, Ohio, 2006. – 285 p.
230. Caldji C., Tannenbaum B., Sharma S., Francis D., Plotsky P.M., Meaney M.J. Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat // Proc Natl Acad Sci USA. 1998. – V. 95. – P. 5335 - 5340.
231. Carlin C., Louis Y. Bayes and empirical Bayes methods for data analysis. London, 1996. – 128 p.
232. Carson P.L., Oughton T.V., Hendee W.R., Ahuja A.S. Imaging soft tissue through bone with ultrasound transmission tomography by reconstruction // Med. Phys., 1977. - № 4. – P. 302 – 309. [PubMed: 882064].
233. Cavalh-Sforza L.L. Genes, Peoples and Languages // N.Y.: North Point Press, 2000. – 260 p.
234. Chen J.F., Moratalla R., Impagnatiello F., et al. The role of the D2 dopamine receptor (D2R) in A2A adenosine receptor (A2AR)-mediated behavioral and cellular responses as revealed by A2A and D2 receptor knockout mice // Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2001. – V. 98. - P. 1970 - 1975.
235. Chen M.-L., Patnaik R., Hauck W.W. et al. An individual bioequivalence criterion: Regulatory consideration // Stat. Med., 2000. - V. 19. - № 20. - P. 2821 - 2842.
236. Choo EF, Leake B, Wandel C, et al. Pharmacological inhibition of P-glycoprotein transport enhances the distribution of HIV-1 protease inhibitors into brain and testes // Drug Metab. Dispos., 2000. – V. 28. – P. 655 - 660.
237. Chow A.T. Jusko W.J. Michaelis-Menten metabolite formation kinetics: equations relating area under the administered dose // J. Pharm. Sci., 1990. - V. 79. - № 1. - P. 902 - 906.
238. Clement G.T., Sun J., Hynynen K. The role of internal reflection in trans-skull phase distortion // Ultrasonics, 2001. – V. 39. – P. 109 – 113. [PubMed: 11270628].
239. Clement G.T., White P.J., Hynynen K. Enhanced ultrasound transmission through the human skull using shear mode conversion // J. Acoust. Soc. Am., 2004. – V. 115. – P. 1356 – 1364. [PubMed: 15058357].
240. Colburn W.A. Simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling // J. Pharmacokinet. Biopharm., 1981.- № 9. - P. 367 - 388.
241. Crawly J.N. Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests // Brain Res., 1999. - V. 835. - P. 18 - 26.
242. Cronstein B.N. AdenosineA2, endogenous anti-inflammatory agent // J. Appl. Physiol., 1994. – V. 76. - P. 5 - 13.
243. Crowell D., Bayer A., Nast C. et al. Analyzed by computer-generated model: implication for treatment // Chest., 1990. - V. 97. - P. 611 - 617.

244. Cruciani F., Santolamazza D., Shen P. et al. A back migration from Asia to Sub-Saharan Africa is Supported by high-resolution analysis of Human Y-chromosome haplotypes // Am. J. Hum. Gen., 2002. - V. 70. - P. 1197 - 1214.
245. Cunha R.A., Dunwiddia T.V., Constantino M.D., et al. Evidence for high-affinity binding sites for the adenosine A2A receptor agonist [3H] CGS 21680 in the rat hippocampus and different from striatal A2A receptors // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1996. – V. 353. - P. 261 - 271.
246. D'Argenio D.Z., Peck C.C., Rodman J.N., Analysis of pharmacokinetic data for individualizing drug dosage regimens // Principles of therapeutic drug monitoring / Eds. W.E. Evans et al. Vancouver, 1992. – P. 143 – 148.
247. Dawson C., Horvath S. Swimming in small laboratory animals // Med. Sci. Sports, 1970. – V. 2. – P. 51 – 78.
248. de Mendonca A., Ribeiro J.A. Adenosine inhibits the NMDA receptor-mediated excitatory postsynaptic potential in the hippocampus // Brain Res., 1993. – V. 606. - P. 351 - 356.
249. de Mendonca A., Sebastian A.M., Ribeiro J.A. Inhibition of NMDA receptor-mediated currents in isolated rat hippocampal neurons by adenosine A1 receptor activation // Neuroreport, 2006. - P. 1097 - 1100.
250. Deckert J., Gleiter C.H. Pyrimidine endogenous neuroprotective metabolite and neuromodulator // J. Neural Transm., 1994. - Suppl 43. - P. 31-32.
251. Dedrick R.L., Bischoff K.B., Zaharko D.S. Interspecies Correlation of Plasma Concentration History of Methotrexate (NSC-740) // Cancer Ther. Rep., 1970. – V. 54. - Part I. – P. 95.
252. Delaney S.M., Geiger J.D. Levels of endogenous adenosine in rat striatum. I. Regulation of basal and N-methyl-D-aspartate-induced levels by inhibitors of adenosine transport and metabolism // J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998. – V. 285, P. 568 - 572.
253. Delaney S.M., Shepel P.N., Geiger J.D. Levels of endogenous adenosine in rat striatum. Regulation by ionotropic glutamate receptors, nitric oxide and free radicals // J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003. – V. 285. - P. 561-567.
254. Diasio R.B., Beavers T.L., Carpenter J.T. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase: biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity // J. Clin. Invest., 1988. – V. 81. – P. 47 - 51.
255. Dines K.A., Fry F.J., Patrick J.T., Gilmor R.L. Computerized ultrasound tomography of the human head: experimental results // Ultrason. Imaging, 1981. – V. 3. – P. 342 – 351. [PubMed: 7197827].
256. Dodge W.F., Jellife R.W., Richardson C.J. et al. Population pharmacokinetic models. Measures of central tendency. // Drug. Invest., 1993. - V. 5. - № 4. - P. 206 - 211.
257. Dunham N.W., Miya T.S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice // J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1957. – V. 46. – P. 208 – 209.

258. Dunwiddia T.V., Fredholm B.B. Adenosine neuromodulation // Purinergic Approaches in Experimental Therapeutics (Jacobson KA and Jarvis MF eds) – 1997. - P. 359 - 382.
259. Dunwiddia T.V., Masino S.A., Poelchen W., et al. Altered electrophysiological sensitivity to A<sub>1</sub> but not GABA<sub>B</sub> agonists in the hippocampal CA1 region in adenosine A<sub>1</sub> receptor knockout mice // Society for Neuroscience, 2000. – V. 26. - P. 816 - 818.
260. Endrenyi L., Taback N., Tothfalusi L. Properties of the estimated variance component for subject-by-formulation interaction in studies of individual bio-equivalence // Stat. Med., 2000. - V. 19. - P. 2867 - 2878.
261. Evans W.E., Johnson J.A. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet., 2001. - №2. – P. 9 - 39.
262. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics // Science, 1999. – V. 286. – P. 487 - 491.
263. Fellay J., Marzolini C., Meaden E.R., et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study // Lancet, 2002. – V. 359. – P. 30-36.
264. Ferkin M.H., Li H.Z. A battery of olfactory-based screens for phenotyping the social and sexual behaviors of mice // Physiol. Behav., 2005. - V. 85. - P. 489 - 499.
265. Ferrante L., Bompadre S., Cingolani M.L. et al. A Bayesian approach to drug disposition evalution: application to teicoplanin // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1995. - V. 33. - № 7. - P. 410 - 414.
266. Ferre S., Popoli P., Gimenez-Llort L., et al. Postsynapsic antagonistic interaction between adenosine A<sub>1</sub> and dopamine D<sub>1</sub> receptos // Neuroreport, 1994. – V. 6. - P. 73 - 76.
267. Ferre S., Torvinen M., Antoniou K., et al. Adenosine A<sub>1</sub>receptor mediated modulation of dopamine D<sub>1</sub> receptors in stably cotransfected fibroblast cells // J. Biol. Chem., 1998. – V. 273. - P. 4718 - 4724.
268. Fry F.J., Eggleton R.C., Heimburger R. F. Transkull visualization of brain using ultrasound; an experimental model study. // Exerpta Medica1, 1974. - № 1. - P. 97 – 103.
269. Fry FJ, Barger JE. Acoustical properties of the human skull // J. Acoust. Soc. Am., 1978. – V. 63. – P. 1576 – 1590. [PubMed: 690336].
270. Fry,F.J. Transkull transmission of an intense focused ultrasonic beam // Ultrasound. Med. Biol., 1977. – V. 3. – P. 179 - 184.
271. Fuseau E., Sheiner L.B., Similteneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric pharmacodynamic model // Clin. Pharmacol. Ther., 1984. - V. 35. - № 6. - P. 733 - 741.

272. Gitlin M.J. *The Psychotherapist's Guide to Psychopharmacology*. Maxwell Macmillan Int. - 1990. - 286 p.
273. Goldstein L.B., Davis J.N. Beam-walking in rats: Studies towards developing an animal model of functional recovery after brain injury // *J. Neurosci. Methods*, 1990. - V. 31. - P. 101 - 107.
274. Gollnick D.P., Hermansen L. Biochemical adaptation to exercise: anaerobic metabolism // *Exercise and sport sciences*. NY, 1973. - V.1.- P. 1 - 43.
275. Gourbal B.E.F., Barthelemy M., Petit G., Gabrion C. Spectrographic analysis of the ultrasonic vocalizations of adult male and female Balb/c mice // *Naturwissenschaften*, 2004, V. 91. – P. 381 - 385.
276. Graves D.A., Chang I. Application of NONMEN to routine bioavailability data // *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 1990. - V. 18. - № 2. - P. 145 - 159.
277. Groenink L., Verdouw P.M., van Oorschot R., Olivier B. Models of Anxiety: Ultrasonic Vocalizations of Isolated Rat Pups // *Current Protocols in Pharmacology*, UNIT 5.18. [http://www.currentprotocols.com/protocol/ph0518?quick-tabs\\_cp=toc](http://www.currentprotocols.com/protocol/ph0518?quick-tabs_cp=toc), December, 2008.
278. Gülden M., Seibert H. Impact of bioavailability on the correlation between in vitro cytotoxic and in vivo acute fish toxic concentrations of chemicals // *Aquatic Toxicology*, 2005. – V. 72. – P. 327 - 337.
279. Hall C.S. Emotional behavior in the rat: I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality // *J. Comp. Psychol.*, 1934. - V. 18. - P. 385 - 403.
280. Hashimoto H., Moritani N., Aoki-Komori S., Tanaka M., Saito T.R. Comparison of ultrasonic vocalization emitted by rodent pups // *Exp Anim.*, 2004. – V. 53. – P. 409 - 416.
281. Hauck W.W. Anderson S., Consideration of individual bioequivalence // *J. Pharmacokinet. Biophatm.*, 1998. - V. 18. - № 3. - P. 259 - 273.
282. Hawkins J.K., Munsey C.J. Redundancy Techniques for Computing Sistems. // Spart. Books, Washington, D.C., 2005. - P. 312 – 319.
283. Hayner,M., Hynynen K. Numerical analysis of ultrasonic transmission and absorption of oblique plane waves through the human skull // *J. Acoust. Soc. Am.*, 2001. – V. 110. – P. 3319 - 3330.
284. Hilbert D., Ackermann W. *Principles of Mathematical Logic*. // Celsea, N.Y., 2004. – 100 p.
285. Hoffmann R., Torrens V. The same or not the same // *Chemistry Imagined*. Oxford, 2006. – P. 98-106..
286. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O., et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000. – V. 97. – P. 3473 - 3478.

287. Holford N.H.G., Sheiner L.B. Understanding the dose – effect relationship: Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models // Clin. Pharmacokinet., 1981. - № 6. - P. 429 - 453.
288. [http://expert.ru/russian\\_reporter/2012/22/pasport-krovi-igormonov](http://expert.ru/russian_reporter/2012/22/pasport-krovi-igormonov)
289. <http://imp.rudn.ru/psychology/psychophysiology/6.html>
290. [http://sport-health.com.ua/read-teoriya\\_sporta-rabotospособност.html](http://sport-health.com.ua/read-teoriya_sporta-rabotospособност.html)
291. <http://www.sportium.org/>
292. [http://www.xliby.ru/psihologija/klinicheskaja\\_psihologija/p23.php](http://www.xliby.ru/psihologija/klinicheskaja_psihologija/p23.php)
293. Hyynnen K., McDannold N., Vkhodtseva N., Jolesz F.A. Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits // Radiology, 2001. – V. 220. – P. 640 – 646. [PubMed: 11526261].
294. Iijima K. et all. Preventive effect of taraxasteryl acetate from Inula britannica subsp. Japonica on experimental hepatitis in vivo. // Planta Med. – 1995. – Vol. 61. - №1. – P. 50 - 53.
295. Illing H.P.A. General overview of the safety evaluation of chemicals. // Alternatives to Animal Testing (ed. R.E. Hester, R.M.Harrison). - Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry, 2006. -P. 1-27.
296. White J.P., Clement G.T., Whalen S., Tang S. C., Golby A. J. An intraoperative brain-shift monitor using shear-mode transcranial ultrasound: preliminary results // J. Ultrasound. Med., 2009. – V. 28. - №2.- P. 191 - 203.
297. James A.C. Birchall A., Algorithm for solving first-order compartmental models involving recycling // Health Phys., 2007. - V. 65. - № 6. - P. 854 - 868.
298. Jelliffe R. W., Schumitzky A., Bayard D. et al. Model-Based, gold-oriented, individualised drug therapy: linkage of population modeling, new “Multiple Model” dosage design, bayesian feedback, and individualized target goals // Clin. Pharmacokinet., 1998. - V. 34. - P. 57 - 77.
299. Joint Statement between The International Pharmaceutical Federation (FIP) and the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers associations (IFPMA): Ensuring Quality and Safety of Medicinal Products to Protect the Patient. – Geneva: FIP, IFPMA, 2002. – 148 p.
300. Kalow W., Tang B.K., Endrenyi I. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research // Pharmacogenetics, 1998. – V.8. – P. 283 - 289.
301. Karkischenko N.N., Maklakov U.S., Stradomsky B.V. For investigation on the mechanisms of protective influence of neuropsychotropic drugs on lymphocyte effector function in stress conditions // 1-st Int. Congr. ISNIM. Florence. Italy, 1990. - P. 94.
302. Karkishchenko N.N. Uridine: possible endogenous anxiolytic // Abstr. of the 6-th general meet. of the Europ. Soc. for neurochemistry: “Molecular basis of neural function”, Prague, 1986. – P. 218.

303. Katz D, D'Argenio D.Z. Sampling strategies for noncompartmental estimation of mean residence time // *Biometrics*, 2003. - V. 11. - P. 435 - 446.
304. Kautz W.H. Combinative the senses of animals and men. // Atheneum, N.Y., 2002. – 110 p.
305. Kenakin T.A *Pharmacology Primer: Theory, Application, and Methods*. –Academic Press [Elsevier], 2003. – 210 p.
306. Kim G., Okumura M., Bosnakovski D. et al. Biological properties of allogenic articular chondrocytes on the surface of bovine cartilage explants in vitro. // *J. of Veterinary Medicine*, 2003. - Series A 50. – P. 418 - 423.
307. Kim RB, Leake BF, Choo EF, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans // *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001. – V. 70. – V. 189 - 199.
308. Kiplinger G.L. The effects of drugs on the rate of development on fatigue in mice // *Texas Rep. Biol. Med.*, 1967. – V. 25. – P. 531 – 540.
309. Knutson B., Burgdorf J., Panksepp J. Ultrasonic vocalizations as indices of affective states in rats // *Psychol Bull.*, 2002.- V. 128. – P. 961 - 977.
310. Konheim A.G. *Self-Organizing Systems*. – Spattan Boors, Washington, L.C., 2002. – 120 p.
311. Kremkau F.W., Barnes R.W., McGraw C.P. Ultrasonic attenuation and propagation speed in normal human brain // *J. Acoust. Soc. Am.*, 1981. – V. 70. – P. 29 – 38.
312. Kummer H. Primate societies Group techniques of ecological adaption. Chicago, 1971. – 148 p.
313. Lain R.K., Gerlowski L.E. Principles and applications physiologically based pharmacokinetic modeling: // *J. Pharm. Sci.*, 2006. - V. 72. - № 10. - P. 1103 - 1127.
314. Leary R., Jelliffe R., Schumitzky A. et al. A unified parametric / nonparametric approach to population PK/PD modeling // Annual meeting of the population approach group in Europe (2002. 6-7 June. Paris.) – Paris, 2002. – P. 114.
315. Ly J.V., Zavala J.A., Donnan G.A. Neuroprotection and trombolysis: combination therapy in acute ischaemic stroke // *Expert Opin Pharmacother.*, 2006. - V. 7. - №12. - P. 1571-1581.
316. Masuya H., Inoue M., Wada Yu., Shimizu A. Implementation of the modified-SHIPRA protocol for screening of dominant phenotypes in a large-scale ENU mutagenesis program // *Mammalian Genome*, 2005. - V. 16. - P. 829 - 837.
317. McLeod H.L., Evans W.E. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2001. – V. 41. – P. 101 - 121.
318. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchange ability. — WHO Technical Report Series, 2006. - № 937.

319. Notary R. E., Byron P.R., Critical analysis of “flip-flop” phenomenon in two-compartamental pharmacokinetic model // J. Pharm. Sci., 1998. - V. 65. - № 8. - P. 1140 - 1144.
320. Panksepp J., Burgdorf J. “Laughing” rats and the evolutionary antecedents of human joy? // Physiology and Behavior, 2003. – V. 79. – P. 533 - 547.
321. Peck C.C., Brown D.D., Sheiner L.B. et al. A microcomputer program which assists and teach physicians // In: Proc. 4-th Annual Conf. on computers in medical care. J.T. O'Neill ed., 1980. - V. 2, - P. 988.
322. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N. et al. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment // Europ. J. Pharmacol., 1978. - V. 47. - P. 379 - 391.
323. Portfors C.V. Types and functions of ultrasonic vocalizations in laboratory rats and mice // J. Am. Ass. Lab. An. Sci., 2007. - V. 46. - № 1. - P. 28 - 34.
324. Prusky G.T., Alam N.M., Beekman S., Douglas R.M. Rapid quantification of adult and developing mouse spatial vision using a virtual optomotor system // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2004. - V. 45. - № 12. - P. 4611 - 4616.
325. Ramoshebi L.N., Matsaba T.N., Teare J. Renton L. et al Tissue engineering: TGF- $\beta$  superfamily members and delivery systems in bone regeneration // Expert Reviews in Molecular Medicine, 2002. – V. 4. – P. 1 - 11.
326. Rao V.V., Dahlheimer J.L., Bardgett M.E., et al. Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood-cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier // Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1999. – V. 96. – P. 3900-3905.
327. Rosser Z.H., Zerjal T., Hurles M.E. et al. Y-chromosomal diversity in Europe is clinal and influenced primarily by geography, rather than by language // Am. J. Hum. Genet., 2000. - V. 67. - P. 1526 - 1543.
328. Russel W.M.S. A festival of animals. // In Animal Alternatives, Welfare and Ethics (ed. L.F.M. van Zutphen, M.Balls). – Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 1997. – P. 9 - 20.
329. Russel W.M.S. The progress of humane experimental technique. // ATLA, 1999. – V. 27. - P. 915 - 922.
330. Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, et al. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects // Pharm. Res., 2001. – V. 18. – P. 1400 - 1404.
331. Sanchez C. Stress-induced vocalization in adult animals. A valid model of anxiety? // Eur J Pharmacol., 2003. – V. 28. – P. 133 - 143.
332. Sawada Y., Harashima H., Hanano M. et al. Prediction of the plasma concentration time courses of various drugs in humans based on data from rats // J. Pharmacobio-Dyn., 1985. - V. 8. - P. 757 - 766.
333. Schiller P.J., Buchthal F., Svensmark O., Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of diphenylhydantoin // Arch. Neurol., 2006. - V. 5. - P. 285 - 296.

334. Schinkel A.H., Wagenaar E., Mol C.A., van Deemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs // J. Clin. Invest., 1996. – V. 97. – P. 2517 - 2524.
335. Schuetz JD, Connelly MC, Sun D, et al. MRP4: a previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs // Nat. Med., 1999. – V.5. – P. 1048 - 1051.
336. Sheiner L.B., Beal S.L. Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods // J. Pharm. Sci., 1982. - V. 71, - P. 1344.
337. Smith S.W., Phillips D.J., von Ramm O.T., Thurstone F.L. Some advances in acoustic imaging through the skull // Nat. Bur. Standards Pub., 1979. – V. 525. – P. 209 – 218.
338. Smyth D. Alternatives to Animal Experiments. – London, UK: Scolar Press, 1978. - 218 p.
339. Steinijans V.W. Diletti E., Hauschke D. Extended tables for the multiplicative model and bioequivalence ranges of 0.9 to 1.11 and 0.7 to 1.43 // Stat. Med., 2007. - V. 30. - № 8. - P. 287 - 290.
340. Stover H., Snook H., Charles H. Psychophysical studies of physiological fatigue criteria // Human Factors, 1969. - V. 11. - P. 291 – 300.
341. Taube M. Computers and Common Senses. – Princeton. Union Press, N.Y., 2000. – 116 p.
342. Thiebaut F., Tsuruo T., Hamada H., Gottesman M.M., Pastan I., Willingham M.C. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues // Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1987. – V. 84. – P. 7735 – 7738.
343. Thomson R., Pritchard J., Shen P., Oefner P., Feldman W. Recent common ancestry of human Y chromosomes: Evidence from DNA sequence data // Proceedings of National Academy of Sciences, 2000. - V. 97. - № 13. - P. 7360 - 7365.
344. Unadkat J.D., Bartha F., Sheiner L.B. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric kinetics and dynamics models // Clin. Pharmacol. Ther., 1986. - V. 40. - P. 86-93.
345. Van Kuilenburg A.B.P.; Vreken P., Abeling N.G. et al. Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency // Hum. Genet., 1999. – V. 104. – P. 1 - 9.
346. Vesell ES. Pharmacogenetic perspectives gained from twin and family studies // Pharmacol Ther., 1989. – V. 41. – P. 535 - 552.
347. Vo T.D. Building the power house: recent advances in mitochondrial studies through proteomics and systems biology// Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 2007. - V. 292. - №1. - P. 164 - 177.

348. Voikar V. Evaluation of methods and applications for behavioral profiling of transgenic mice. Academic dissertation. Faculty of Biosciences, University of Helsinki. 2006. - 73 p.
349. Wahren G., Felig T., Handler K. Glucose and aminoacid metabolism during recovery after exercise // J. Amer. Physiol., 1973. - V. 34. - P. 839 – 845.
350. Weber M., Paxinos G., Richardson R. Conditioned Changes in Ultrasonic Vocalisations to an Aversive Olfactory Stimulus are Lateralized in 6-Day-Old Rats // <http://www2.psy.unsw.edu.au/Users/richardson/PDF/WeberPaxinos-Richardson2000.pdf>.
351. Weinshilboum R. Inheritance and drug response // N. Engl. J. Med., 2003. – V. 348. – P. 529 - 537.
352. White J.P., Clement G.T., Whalen S., Tang S.C., Golby A.J. An intraoperative brain-shift monitor using shear-mode transcranial ultrasound: preliminary results // J. Ultrasound. Med., 2009.- V. 28.- №2. – P. 191 - 203.
353. White N.R., Prasad M., Barfield R.J., Nyby J.G. 40- and 70-kHz vocalizations of mice (*Mus Musculus*) during copulation // Physiology and Behavior, 1998. – V. 63.- №43. – P. 467 - 473.
354. White PJ, Clement GT, Hyyninen K. Longitudinal and shear mode ultrasound propagation in human skull bone // Ultrasound in Med. Biol., 2006. – V. 32. – P. 1085 – 1096. [PubMed: 16829322]
355. Winchill V.M., Elswick R.K. The multivariate assessment of distributions // J. Royal. Stat., 2007. - V. 7. - № 1. - P. 444 - 460.
356. Wöhr M., Borta A., Schwarting R.K.W. Overt behavior and ultrasonic vocalization in fear conditioning paradigm: A dose-response study in the rat // Neurobiol. Learn Mem., 2005. – V. 84. – P. 228 - 240.
357. Wöhr M., Houx B., Schwarting R.K.W., Spruijt B. Effects of experience and context on 50-kHz vocalizations in rats // Physiology and behavior, 2008. – V. 93. - P. 766 - 776.
358. Wöhr M., Rainer K.W. Ultrasonic vocalizations as a tool for research on emotion and motivation in rodents // <http://www.avisoft.com/rats.htm>, 2010.
359. Wooldridge D.E. The Machinery of the Man. // Mc Graw-Hill, London, 2005. – 114 p.
360. Xar J. M. The analysis of variance. // Biostatistical Analysis, 2-nd ed., NY, Prentice-Hall, 2004. – P. 344 - 357.
361. Yang Liu , James A. Cotton, Bin Shen, Xiuqun Han, Stephen J. Rossiter, Shuyi Zhang. Convergent sequence evolution between echolocating bats and dolphins // Current Biology, 2010. – V. 20. - №2. - P. R53 - R54.
362. Yang Liu, Stephen J. Rossiter, Xiuqun Han, James A. Cotton, Shuyi Zhang. Cetaceans on a Molecular Fast Track to Ultrasonic Hearing // Current Biology, 2010. – V. 20. - №20. - P. 1834 - 1839.

363. Yang Liu, Zhen Liu, Peng Shi, Jianzhi Zhang. The hearing gene Prestin unites echolocating bats and whales // Current Biology, 2010. - V. 20. - №2. - P. R55 - R56.
364. Ylitalo J, Koivukangas J, Oksman J. Ultrasonic reflection mode computed tomography through a skull bone // IEEE Trans. Biomed. Eng., 1990. – V.37. – P. 1059 – 1066. [PubMed: 2276753].
365. Zashke E.L. Modeling of physiological wave pattern in pharmacology // J. Clinical and Exp. Pharm., 2007. – V. 21. - № 9. - P. 426 - 439.
366. Zhou T., Emr S.D. Package of computers programs for pharmacokinetics. // J. Biol. Pharm., 2007. - V. 7. - P. 105 - 124.
367. Zippelius H.M., Schleidt W.M. Ultraschall-Laute bei jungen Mäusen // Naturwissenschaften, 1956. – V. 43. P. 502.
368. Zoizou G. Balancing benefit against risk. // Science and Technology, 2006. - №. 8. - P. 37 - 49.

# Содержание

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Предисловие .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>Обозначения, сокращения<br/>и специальные термины.....</b>                              | <b>6</b>  |
| <b>Глава 1. Предпосылки и развитие<br/>спортивной фармакологии.....</b>                    | <b>13</b> |
| Оберегать, предупреждать, лечить.....  | 13        |
| Фармакология в системе спортивной медицины .....   | 17        |
| О карте фармакотерапевтического обеспечения спортсмена .....                               | 19        |
| Биологический паспорт спортсмена   |           |
| и антидопинговые программы.....  | 20        |
| Основные научные взгляды,<br>лежащие в основе современной фармакологии                     |           |
| спорта высших достижений.....  | 28        |
| Коррекция переносимости экстремальных воздействий.....                                     | 29        |
| Коррекция механизмов утомления   |           |
| и снижения физической работоспособности .....  | 32        |
| Ускорение постнагрузочного восстановления .....  | 35        |
| Повышение работоспособности как адаптация  |           |
| к физическим нагрузкам .....   | 36        |
| Основные направления фармакологического воздействия  |           |
| на физическую работоспособность .....  | 41        |
| Перспективы развития спортивной фармакологии .....   | 43        |
| <b>Глава 2. Методология фармакологической поддержки спорта<br/>высших достижений .....</b> | <b>49</b> |
| Системная триада: спортсмен – тренер – врач .....  | 50        |
| Целеуказание для спортивных достижений.....  | 51        |
| <b>Глава 3. Векторы спортивной фармакологии .....</b>                                      | <b>53</b> |
| Выбор адекватных показателей и шкалирования .....  | 54        |
| Шкалы качественные и количественные: что выбрать? .....                                    | 57        |
| Апробация фармакологических средств в ходе штатного  |           |
| тренировочного процесса .....  | 61        |

**Глава 4. Методы оценки физической работоспособности спортсменов ..... 67**

|   |    |
|---|----|
| Максимальные методики оценки физической работоспособности .....         | 68 |
| Анаэробные возможности организма .....                                  | 71 |
| Субмаксимальные методики оценки физической работоспособности .....      | 72 |
| Оценка физической работоспособности методом УКФУ .....                  | 76 |
| Тесты утомления и выносливости .....                                    | 78 |
| Функциональное шкалирование для оценки подготовленности спортсмена..... | 79 |
| Дополнительные показатели функционального состояния спортсменов .....   | 82 |
| Методы выявления стрессовых состояний у спортсменов.....                | 91 |
| Ультразвук и ультразвуковая вокализация (УЗВ) .....                     | 93 |

**Глава 5. Выбор биомоделей и планирование экспериментов в спортивной фармакологии..... 97**

|  |    |
|--|----|
| Стандартные операционные процедуры ..... | 98 |
|--|----|

**Глава 6. Оценка физической работоспособности животных и ее экстраполяция ..... 117**

|  |     |
|--|-----|
| Оценка работоспособности по показателям вынужденного бега и плавания .....   | 117 |
| Модели для фармакологического анализа процессов утомления .....  | 138 |
| Кинезогидродинамическая модель оценки выносливости, физической работоспособности, утомляемости и скоростных характеристик у животных ..... | 149 |
| Фармакологический анализ параметров в кинезогидродинамической модели .....   | 152 |
| Оценка выносливости и статокинетики животных на врачающемя или скользком стержне .....   | 156 |
| Оценка равновесия и координации .....  | 163 |
| Методы оценки поведенческой активности животных.....   | 163 |
| Перспективные методы оценки поведения .....  | 168 |
| Дополнительные и комплексные методики влияния препаратов на физическую работоспособность .....   | 170 |

---

|   |            |
|---|------------|
| <b>Глава 7. Моделирование спортивного стресса .....</b>                 | <b>173</b> |
| Моделирование стресса у животных .....                                  | 174        |
| Ультразвуковая вокализация – индикатор стресс-реакции.....              | 177        |
| <b>Глава 8. Оценка сенсорных и когнитивных функций .....</b>            | <b>193</b> |
| Оценка болевой чувствительности и обезболивание.....                    | 193        |
| Слуховая чувствительность .....   | 195        |
| Ультразвуковая чувствительность.....                                    | 195        |
| Зрительная и обонятельная чувствительность .....                        | 196        |
| Оценка когнитивных функций .....  | 197        |
| <b>Глава 9. Фармакокинетика<br/>    в спортивной фармакологии .....</b> | <b>199</b> |
| Транспорт лекарств.....   | 201        |
| Параметры фармакокинетики.....  | 203        |
| Параметры компартментов .....   | 212        |
| Упрощенная однокамерная модель .....                                    | 217        |
| Непрерывность и порядок кинетических процессов .....                    | 219        |
| Клиренс и его производные .....   | 220        |
| Неоднокамерная фармакокинетика.....                                     | 221        |
| Биологическая доступность.....  | 223        |
| Повторность применения и кумуляция .....                                | 225        |
| Стационарные состояния .....  | 226        |
| Поддерживающая и нагрузочная доза .....                                 | 229        |
| Биоэквивалентность .....  | 230        |
| Связь фармакокинетики и фармакодинамики .....                           | 233        |
| Некоторые аспекты практического применения<br>фармакокинетики .....     | 240        |
| <b>Глава 10. Инновации в спортивной фармакологии .....</b>              | <b>243</b> |
| Новые пути поиска инновационных лекарств .....                          | 243        |
| Этапы создания инновационных лекарств .....                             | 244        |
| Пути персонификации поиска в спортивной фармакологии .....              | 246        |
| Сerpентинные белки-рецепторы инновационных лекарств.....                | 249        |
| Межвидовые лиганд-рецепторные различия .....                            | 252        |
| Дуальность и унитропность системы GPCR.....                             | 255        |
| Фармакопroteомика – целеуказание для новых лекарств .....               | 258        |
| <b>Литература .....</b>   | <b>261</b> |

**Николай Николаевич Каркищенко  
Владимир Викторович Уйба  
Владислав Николаевич Каркищенко  
Евгений Борисович Шустов**

**ОЧЕРКИ  
СПОРТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ  
Том 1. Векторы экстраполяции**

Формат 60/90 <sup>1/16</sup>. Бумага ЛА 100 гр/м<sup>2</sup>. Печать офсетная.

Усл.-печ.л. 18,0. Тираж 1500 экз. Заказ № 516

Подписано в печать 16.09.2013

Подготовка макета: ООО «Айсинг» ИЦ «ФАРМ-индекс»

199406, Санкт-Петербург, Средний пр., 99/18 лит. А

Тел. (812)327-05-12

Отпечатано в типографии ООО «Таро»

199106 г. Санкт Петербург, В.О. 24 линия д. 1