

# Спортивна фармакологія Т.1

## Про книгу

Підручник призначений для студентів, інтернів і викладачів закладів вищої медичної освіти та профільних кафедр спортивної медицини ЗВО у галузі фізичного виховання, а також для спортивних лікарів і наукових співробітників, що працюють у цій сфері спортивної науки. Для ознайомлення з можливостями спортивної фармакології може бути корисним для тренерів та атлетів.

Бєленічев І. Ф., Гуніна Л. М., Горчакова Н. О., Бухтіярова Н. В., Самура І. Б.,  
Нагорна О. О., Риженко В. П., Моргунцова С. А., Зайченко Г. В.

# СПОРТИВНА ФАРМАКОЛОГІЯ

[ Підручник ]

*Для студентів вищих закладів медичної освіти  
Міністерства охорони здоров'я України*

## ТОМ 1



Вінниця  
**НОВА КНИГА**  
2023

*Рекомендовано вченою радою Запорізького державного медичного університету як підручник (протокол №2 від 26 жовтня 2022р.)*

**Авторський колектив:**

Беленічев І. Ф., Гуніна Л. М., Горчакова Н. О., Бухтіярова Н. В., Самура І. Б., Нагорна О. О., Риженко В. П., Моргунцова С. А., Зайченко Г. В.

**Рецензенти:**

**Oleynik S. A.** — MD, PhD, Dr Sci, Full Professor, Research professors of Ewha Womans University Medical Center (EUMC), Seoul, Republik of Korea.

**Супрун Е. В.** — д.мед.н., професор кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної клінічної фармації.

**Беленічев І. Ф.**

000 **Спортивна фармакологія. Том 1** : Навчальний посібник / І. Ф. Беленічев [та ін.]. — Вінниця : Нова Книга, 2023. — 328 с.

ISBN

У підручнику, відповідно до програми з курсу “Спортивна фармакологія” для студентів медичного факультету вищих навчальних закладів, представлено особливості дії лікарських препаратів і спеціальних харчових добавок під час їх застосування спортсменами та здоровими тренуваними особами у динаміці фізичних навантажень.

Ефекти й особливості застосування цих засобів у спортивній фармакології суттєво різняться від особливостей їхнього використання в клінічній фармакології. Метою підручника “Спортивна фармакологія” є ознайомлення здобувачів вищої освіти із загальними положеннями спортивної фармакології, особливостями призначення лікарських засобів, спеціальних харчових, або дієтичних, добавок (раніше мали назву БАД) для спортсменів, нутрицевтиків, парафармацевтиків, еубіотиків та безпекою, обґрунтованістю й ефективністю їхнього застосування за тривалих та інтенсивних фізичних і психоемоційних навантажень. Детально розглядаються дозволені у спорті засоби та методи, які допомагають розширити можливості пристосування організму до надвисокої та граничної інтенсивності навантажень, прискорити постанавантажувальне відновлення, знизити частоту травмування атлетів і сприяти пролонгації періоду утримання максимальних можливостей (спортивне довголіття) і збільшенню ефективності змагальної діяльності при одночасному збереженні здоров'я та якості життя спортсменів.

Підручник призначений для студентів, інтернів і викладачів закладів вищої медичної освіти та профільних кафедр спортивної медицини ЗВО у галузі фізичного виховання, а також для спортивних лікарів і наукових співробітників, що працюють у цій сфері спортивної науки.

Для ознайомлення з можливостями спортивної фармакології може бути корисним для тренерів та атлетів.

УДК

У підручнику, відповідно до програми з курсу "Спортивна фармакологія" для студентів медичного факультету вищих навчальних закладів, представлено особливості дії лікарських препаратів і спеціальних харчових добавок під час їх застосування спортсменами та здоровими тренуваними особами у динаміці фізичних навантажень.

Ефекти й особливості застосування цих засобів у спортивній фармакології суттєво різняться від особливостей їх використання в клінічній фармакології. Метою підручника "Спортивна фармакологія" є ознайомлення здобувачів вищої освіти із загальними положеннями спортивної фармакології, особливостями призначення лікарських засобів, спеціальних харчових, або дієтичних, добавок (раніше мали назву БАД) для спортсменів, нутрицевтиків, парафармацевтиків, еубіотиків та безпекою, обґрунтованістю й ефективністю їх застосування за тривалих та інтенсивних фізичних і психоемоційних навантажень. Детально розглядаються дозволені у спорті засоби та методи, які допомагають розширити можливості пристосування організму до надвисокої та граничної інтенсивності навантажень, прискорити постанавантажувальне відновлення, знизити частоту травмування атлетів і сприяти пролонгації періоду утримання максимальних можливостей (спортивне довголіття) і збільшенню ефективності змагальної діяльності при одночасному збереженні здоров'я та якості життя спортсменів.

Підручник призначений для студентів, інтернів і викладачів закладів вищої медичної освіти та профільних кафедр спортивної медицини ЗВО у галузі фізичного виховання, а також для спортивних лікарів і наукових співробітників, що працюють у цій сфері. спортивної науки.

Для ознайомлення з можливостями спортивної фармакології може бути корисним для тренерів та атлетів.

---

# ЗМІСТ

## Частина 1. Загальні аспекти спортивної фармакології

1.1. Спортивна фармакологія: визначення, завдання, зв'язок з іншими фундаментальними, клінічними та спортивними дисциплінами . . . . .	12
1.2. Основні поняття загальної спортивної фармакології. . . . .	19
1.3. Основи фармакокінетики. Фармакокінетичні параметри та їх оцінка. . . . .	67
1.4. Методологія спортивної фармакології. . . . .	81
1.4.1. Нервова та гормональна регуляція м'язової діяльності . . . . .	81
1.4.1.1. <i>Нервова система</i> . . . . .	81
1.4.1.2. <i>Ендокринна система</i> . . . . .	82
1.4.2. Енергетична основа руху . . . . .	84
1.4.3. Види спорту та фізичні навантаження . . . . .	94
1.4.4. Чинники, що лімітують спортивну працездатність . . . . .	102
1.4.5. Фармакологічна підтримка спортсменів. . . . .	109
1.4.6. Методологія застосування засобів відновлення у спорті . . . . .	117
1.4.7. Фармакологічне забезпечення залежно від виду спорту . . . . .	119
1.4.8. Фармакологічне забезпечення етапів та періодів підготовки спортсменів у макроциклі . . . . .	125
1.4.9. Правила проведення доклінічних та клінічних досліджень фармакологічних речовин і лікарських засобів для застосування у спортивній медицині. . . . .	131
1.4.10. Тестування працездатності спортсменів. . . . .	141
1.4.11. Необхідні умови для застосування дієтичних добавок та фармакологічних препаратів у спортсменів . . . . .	165

## Частина 2. Заборонений список WADA та оформлення терапевтичного дозволу на використання заборонених у спорті субстанцій

2.1. Перелік субстанцій та методів, що належать до Забороненого списку WADA. . . . .	170
2.2. Програма моніторингу на 2023 рік . . . . .	199
2.3. Міжнародний стандарт з терапевтичного використання. Процес видачі дозволу на терапевтичне використання . . . . .	201
2.4. Перспективи вирішення проблеми допінгу у спорті . . . . .	221

### Частина 3. Метаболітотропні препарати у спорті та реабілітології

3.1. Метаболітотропні дієтичні харчові добавки та препарати на їх основі . . . .	226
3.1.1. Загальні принципи дії метаболітотропних засобів. . . . .	226
3.1.2. Основні аспекти використання метаболітів у клінічній та спортивній медицині . . . . .	240
3.1.3. Огляд сучасних метаболітних засобів у спортивно-медичній практиці. . . . .	241

### Частина 4. Шляхи фармакологічної модуляції оксидативного стресу. Перспективні нові антиоксиданти

### Частина 5. Фармаконутрієнти

Рекомендована література. . . . .	322
-----------------------------------	-----

## ПЕРЕДМОВА

Спортивна фармакологія вивчає особливості дії різноманітних біологічно активних речовин у вигляді лікарських препаратів та спеціальних харчових (дієтичних) добавок у динаміці фізичних навантажень або з метою лікування захворювань, травм і станів після операційного втручання. Ефекти й особливості застосування лікарських препаратів у спортивній медицині суттєво різняться від особливостей їхнього використання у клінічній медицині. Метою підручника "Спортивна фармакологія" є ознайомлення здобувачів вищої освіти із загальними положеннями цієї науки, особливостями призначення біологічно активних речовин у вигляді лікарських засобів, харчових добавок спеціального призначення, нутрицевтиків, парафармацевтиків, еубіотиків; доцільністю, безпекою та ефективністю їхнього застосування під час рухової активності.

Методологічною основою сучасної спортивної фармакології є вивчення сукупності процесів, що зумовлюють взаємодію організму спортсмена з лікарським засобом, системи "організм – лікарський засіб – фармакологічний ефект". Спортивна фармакологія, як медико-біологічна наука і сфера доказової медицини, спирається на досягнення інших дисциплін при вивченні різних механізмів дії лікарських засобів: біології, нормальної та патологічної фізіології, нормальної та патологічної анатомії, біохімії, біофізики, квантової хімії тощо.

Спортивна фармакологія має зв'язки з фармацевтичними науками: фармацевтичною хімією, фармакогнозією, аптечною технологією ліків. Спортивна фармакологія тісно пов'язана з клінічною фармакологією, що вивчає вплив лікарських засобів на організм здорової і хворої людини, розробляє принципи і методи вивчення дії фармакологічних препаратів у клінічних умовах, оскільки останнє слово щодо корисності медикаментів належить клінічній фармакології.

У підручнику представлено основні поняття спортивної фармакології, наведено загальні відомості про ліки і Державну фармакопею України, основні групи лікарських засобів та їх представники, описано їхню фармакокінетику, фармакодинаміку й застосування.

Крім того, значна частина фактичного матеріалу містить інформацію та узагальнення досвіду, накопиченого за останні роки в цій галузі у нашій державі. Останнє має стати в нагоді для використання у своїх лікувально-профілактичних закладах на місцевому та регіональному рівнях.

Підручник написаний відповідно до навчальної програми зф спортивної фармакології для студентів медичних факультетів вищих навчальних закладів. Матеріал підготовлено з урахуванням Державного формуляра лікарських засобів України 10 випуску (*Наказ МОЗ України від 10.05.2018 р. № 868*), який складено відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Підручник призначений для студентів, інтернів і викладачів закладів вищої медичної освіти та профільних кафедр спортивної медицини ЗВО у галузі фізичного виховання, а також для спортивних лікарів і наукових співробітників, що працюють у цій сфері спортивної науки.

Для ознайомлення з можливостями спортивної фармакології може бути корисним для тренерів та атлетів.



# СПОРТИВНА ФАРМАКОЛОГІЯ



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

---

ААС	– анаболічні андрогенні стероїди
ААП	– антиаритмічні препарати
АБ	– адреноблокатори
АГ	– артеріальна гіпертензія
АДАМС	– система антидопінгового адміністрування і управління
АДГ	– антидіуретичний гормон
АКТГ	– адренокортикотропний гормон
АМ	– адреноміметики
АМФ	– аденозинмонофосфат
АПФ	– ангіотензинперетворюючий фермент
АТ	– артеріальний тиск
АТФ	– аденозинтрифосфат, або аденозинтрифосфорна кислота
ББ	– β-блокатори
в/в	– внутрішньовенне (введення)
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
в/м	– внутрішньом'язове (введення)
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВНС	– вегетативна нервова система
ВРС	– варіабельність ритму серця
ВЧТ	– внутрішньочерепний тиск
ГАГ	– глікозаміноглікани
ГЕБ	– гематоенцефалічний бар'єр
ГРВІ	– гостра респіраторна вірусна інфекція
ГСН	– гостра серцева недостатність
ДВЗ	– синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання
ДД	– дієтичні добавки
ДП	– державне підприємство
ДОФА	– дигідроксифенілаланін
ДТВ	– дозвіл на терапевтичне використання
ДФЦ	– державний фармакологічний центр
ЕЗФР	– ендотелійзалежний фактор релаксації
ЕКГ	– електрокардіограма
ЄС	– Європейська співдружність
ЗПОС	– загальний периферичний опір судин
ІАПФ	– інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІДН	– ізосорбїду динітрат
ІМН	– ізосорбїду мононітрат
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КБД	– канабідіол
КОМТ	– катехол-О-метилтрансфераза
ЛЗ	– лікарський засіб
лМГ	– людський менопаузний гормон
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ЛППП	– ліпопротеїди проміжної щільності
лХГ	– людський хоріонічний гормон
МАО	– моноамінооксидаза
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
МОК	– Міжнародний Олімпійський Комітет
МС ТВ	– Міжнародний стандарт з терапевтичного використання
НГ	– нітрогліцерин
НПЗП	– нестероїдні протизапальні засоби
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові
ПД	– побічна дія
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
ПР	– побічна реакція
п/ш	– підшкірне (введення)
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РДСПК	– рандомізоване дослідження: подвійне сліпе клінічне плацебо-контрольоване
PCSK9	– пропротеїнова конвертаза субтилізинкесину типу 9
СГ	– серцеві глікозиди
СН	– серцева недостатність
CIOMS	– Рада міжнародних науково-медичних організацій (англ. Council for International Organizations of Medical Sciences)
СЧВ	– системний червоний вовчак
ТВ	– терапевтичне використання
ТГ	– тригліцериди
ТГК	– тетрагідроканабінол
ТК	– травний канал
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ХД	– харчові добавки (англ. supplements)
ХДСП	– харчові добавки спеціального призначення
ХС	– холестерин
ХСН	– хронічна серцева недостатність
цАМФ	– циклічний аденозинмонофосфат
цГМФ	– циклічний гуанозинмонофосфат
ЦД	– цукровий діабет
ЦНС	– центральна нервова система
ЦОГ	– циклооксигеназа
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ADAMS	– Anti-Doping Administration & Management System
EMA або EMEA	– European Medicines Agency
FDA	– Food & Drug Administration
NO	– оксид азоту
NMDA	– N-метил-D-аспартат (глутаматний)

# ЧАСТИНА 1

## ЗАГАЛЬНІ АСПЕКТИ СПОРТИВНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

- ◇ Спортивна фармакологія: визначення, завдання, зв'язок з іншими фундаментальними, клінічними та спортивними дисциплінами
- ◇ Основні поняття загальної спортивної фармакології
- ◇ Основи фармакокінетики. Фармакокінетичні параметри та їхня оцінка
- ◇ Методологія спортивної фармакології



## 1.1. Спортивна фармакологія: визначення, завдання, зв'язок з іншими фундаментальними, клінічними та спортивними дисциплінами

**Фармакологія спорту** — це насамперед фармакологія здорової людини, яка дозволяє розширити можливості адаптації організму до надзвичайно великих навантажень спорту для вищих досягнень, що межують із можливостями конкретного спортсмена. Раціональне застосування препаратів (*під поняттям "препарати" у спортивній фармакології слід розуміти як лікарські засоби, так і харчові добавки — ХД*) при екстремальних тренувальних та змагальних навантаженнях сприяє зростанню ефективності тренувальної та змагальної діяльності при збереженні здоров'я та якості життя спортсменів. Тому спортивна фармакологія вивчає вплив засобів, що підвищують фізичну працездатність, психічну стійкість та здатність організму до швидкого відновлення ресурсів спортсмена.

Фармакологія спорту є частиною фармакології здорової людини. Поняття "здорова людина" та "хвора людина" протягом багатьох років були предметом дискусій вчених-медиків усього світу. Академік АМН СРСР О. Кербіков, фахівець у галузі психіатрії, у своїх лекціях говорив студентам: "Приблизно 30 % жителів країни є абсолютно здоровими, 30 % абсолютно хворими, а решта перебувають у проміжній стадії між здоровими та хворими". Навіть за такого розкладу кількість здорових людей, яким адресує свої досягнення фармакологія здорової людини, залишається досить значною.

Втома завжди супроводжує ті види діяльності людини, де є помірні фізичні та психічні навантаження (*стрес*), що залежать від їх тривалості та інтенсивності (*марафонський біг, лижні перегони на 70 км, сходження на гірські вершини, виконання бойових завдань, пов'язаних з тривалими переходами, бігом, плаванням, підняттям великої ваги, робота шахтарів, сталеварів, операторська діяльність, робота в умовах гіпоксії, гіподинамії у космонавтів тощо*).

Причиною утруднення виконання перерахованих завдань можуть бути певні фактори, які обмежують загальну та спеціальну працездатність. Впливаючи на них лікарськими речовинами та біологічно активними речовинами (*БАР*), можна значно прискорити відновлення та підвищити швидкість, силу, витривалість, координацію, увагу, ефективність набуття навичок у процесі тренування та закріпити їх. Галузі застосування препаратів здоровою людиною представлені у *таблиці 1*.

Таблиця 1. Сфери діяльності фармакології здорової людини

Галузі застосування	Завдання фармакологічної корекції	Інтенсивність фізичних навантажень	Очікуваний результат
<b>Спортивна медицина</b>	Підвищення адаптації до фізичних та психічних навантажень, прискорення відновлення та підвищення працездатності	Дуже високі, середні	Підвищення загальної та спеціальної працездатності, виведення на пікову форму
<b>Воєнна медицина</b>	Поліпшення операторської діяльності, загальної фізичної працездатності, витривалості, гіпоксії, сили тяжіння	Високі, середні, низькі	Виконання бойового завдання, збереження високого рівня працездатності
<b>Космічна медицина</b>	Корекція гіподинамії, захитування, сили, швидкості, уваги, координації, сили тяжіння	Високі, середні, низькі	Підвищення адаптації факторів космічного польоту
<b>Інтенсивна професійна діяльність</b>	Корекція перепадів температур, підвищення тимчасової та поясної адаптації, збільшення витривалості та сили	Середні, низькі	Забезпечення професійних завдань

Фармакологія здорової людини поширюється на багато сфер її діяльності, але до фармакології спорту вищих досягнень пред'являються, напевно, найвищі вимоги. Взагалі, історія спроб моніторингу та корекції факторів, що обмежують працездатність воїна та спортсмена, сягає давніх часів. Спортсмени, тренери та лікарі всіх країн по-різному пояснювали причини невдач у спортивних змаганнях. Вони відзначали неадекватне харчування або необгрунтоване застосування афродизіаків, та, у міру можливостей, намагалися впливати різними методами (*навіюванням, замовляннями, погрозами, застосуванням лікарських засобів, зміною харчування*), які мали підвищити витривалість, агресивність, силу та швидкість. Над цим питанням протягом десятків років працює велика кількість учених, які використовують усі різноманітні методи — від молекулярної біології до популяційного аналізу, за допомогою яких можна ідентифікувати фактор, що лімітує працездатність людини.

Деякі закордонні автори у поняття ергогенних лікарських речовин досить широко включають усі відомі допінги (*фенілалкіламіни, анаболічні стероїди, похідні індолу тощо*), що вносить певну плутанину у спортивних лікарів. Наразі у класифікацію лікарських речовин не включені так звані актопротектори, оскільки авторами цієї концепції не представлено основні відмінності названої групи препаратів від усіх інших, що впливають на спортивну працездатність. Ці різночитання не вносять ясності як у класифікацію лікарських препаратів та БАР, так і у вибір показань для їх практичного застосування.

В принципі, існує дві великі групи недопінгових ліків та БАР, які потрібні спортсменам:

1. Лікувальні засоби, необхідні для реабілітації спортсменів після перетренування чи захворювань.
2. Препарати, що підвищують адаптацію спортсменів до фізичного навантаження (*прискорюють процес відновлення та підвищують працездатність*).

Принципи фармакологічного забезпечення спортсменів високої кваліфікації, за Г. А. Макаровою (2003), наступні:

- будь-які фармакологічні впливи, спрямовані на прискорення процесів відновлення після навантажень та підвищення фізичної працездатності, неефективні або мінімально ефективні за наявності у спортсменів передпатологічних станів та захворювань, а також за відсутності адекватного дозування тренувальних навантажень, що базуються на результатах надійного поточного лікарського та педагогічного контролю;
- прискорення процесів відновлення після навантажень, насамперед шляхом створення оптимальних умов (*зокрема, використання деяких фармакологічних засобів*) для їх природного перебігу;
- при призначенні спортсменам фармакологічних препаратів необхідно чітко уявляти, з якою метою вони використовуються, які основні механізми їхньої дії, та виходячи з цього визначити характер впливу на ефективність тренувального процесу, а також протипоказання до застосування, можливі ускладнення, результати взаємодії одного препарату з іншими;
- при використанні фармакологічних препаратів з метою підвищення фізичної працездатності спортсменів слід враховувати їх терміновий, віддалений та кумулятивний ефекти; диференційований вплив на такі параметри фізичної працездатності, як потужність, місткість, економічність, мобілізованість та реалізованість; ступінь ефективності залежно від рівня кваліфікації, вихідного функціонального стану організму, періоду тренувального циклу, енергетичного характеру поточних тренувальних та майбутніх змагальних навантажень.

Важливо також брати до уваги фармакодинамічні та фармакокінетичні параметри препарату, щоб у період значних навантажень максимально уникати проявів небажаної дії.

Виходячи з наведених вище принципів, пропонується наступний варіант класифікації фармакологічних препаратів і БАП, які використовують для фармзабезпечення спортсменів високої кваліфікації:

1. Фармакологічні препарати, що сприяють створенню оптимальних умов для прискорення природних процесів відновлення після навантажень шляхом усунення факторів, що знижують рівень функціонування основних органів та систем постнавантажувальної детоксикації — системи сечовиділення та гепатобіліарної системи (*регідранти, холеретики, холекінетики*).



2. Фармакологічні препарати, що забезпечують в умовах напруженої м'язової діяльності підвищені потреби організму в основних харчових інгредієнтах (*вітаміни, мінеральні речовини, цукри, амінокислоти та білки, незамінні ненасичені жирні кислоти тощо*).
3. Фармакологічні препарати, що штучно прискорюють процеси відновлення після навантажень шляхом виведення та зв'язування метаболітів (*засоби, що покращують нирковий кровотік, сорбенти, гепатопротектори*).
4. Фармакологічні препарати, що сприяють покращенню витривалості тренувальних та змагальних навантажень шляхом:
  - зменшення продукції токсичних метаболітів під час напруженої м'язової діяльності (*антиоксиданти*);
  - зниження пошкоджуючої дії цих токсичних метаболітів (*регуляторні антигіпоксанти та антигіпоксанти, які є регуляторами порушених гіпоксією обмінних процесів різних видів метаболізму, насамперед пластичного*);
  - збереження та термінового відновлення запасів АТФ (*субстратні антигіпоксанти*);
  - спрямованої зміни рН рідинного середовища організму;
  - стимуляції білкового синтезу (*анаболіки, чи анаболізатори*);
  - активації стрес-лімітуючих систем (*класичні природні адаптогени та фармакологічні препарати, що мають властивості "швидкодіючих адаптогенів", ноотропні засоби, низькомолекулярні пептиди, фрагменти та аналоги ендорфінів, імуномодулятори*).

Вочевидь, дана класифікація не позбавлена деякої умовності. Зокрема, необхідним було б виділити ноотропні препарати в окрему групу. Однак наведений варіант класифікації дозволяє досить чітко уявити собі, з якою метою використовуються ті чи інші препарати, в умовах яких за енергетичною спрямованістю тренувальних навантажень доцільне їхнє застосування, у яких випадках допустимим є деяке підвищення обсягів запланованих навантажень тощо.

Тому обов'язково необхідно переконатися, що ця біологічно активна речовина є ефективною (*в стендовому експерименті*), і що вона не містить допінгів або їхніх метаболітів.

Дослідження фізичної працездатності у клініці та спорті має надзвичайно важливе значення не тільки для діагностики та лікування пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату, серцево-судинної системи, але й для визначення функціонального стану спортсменів, спортивного відбору, прогнозування та перспективності виступів у спортивних змаганнях, а також і для розробки нових препаратів, раціональних комбінацій лікарських засобів, що впливають на рухову активність людини (*ергогенні засоби недопінгової структури*).

Враховуючи той факт, що ще не повністю виключено спроби застосування допінгів у підготовці спортсменів до важливих змагань, необхідна звітна документація про реальне застосування лікарських засобів за аналогією з історією хвороби, в якій повинні бути зрозумілі причини їхнього призначення. Тому лікарю необхідні наступні відомості:

1. Розподіл фізичних навантажень у річному циклі підготовки спортсмена і точні дати змагань, до яких він готується.
2. Співвідношення користь/ризик препарату з урахуванням можливого прояву побічних ефектів при фізичних навантаженнях.
3. Стан здоров'я спортсмена відповідно до зібраного анамнезу.
4. Результати етапних та поглиблених комплексних обстежень (*біохімічні аналізи та стендові тестування*).
5. Повні відомості про лікарські засоби (*фармакодинаміку та фармакокінетику*) або БАР, які планують використовувати під час підготовки, дані про результати клінічних досліджень та дані про їхній вплив на працездатність та відновлення у стендовому експерименті.
6. Наявність копій сертифікатів відповідності та гігієнічних сертифікатів на всі препарати.
7. Слід бути впевненим у тому, що цей препарат не є допінгом або його склад не містить допінгових компонентів.
8. Лікар повинен пояснити мету застосування того чи іншого препарату, функцію якого органа чи системи він може коригувати (*чи є результати досліджень, що підтверджують необхідність його застосування*).
9. Планувати облік впливу препарату в умовах інших відновлювальних заходів (*масаж, сауна, бальнеологічні процедури, гіпо- або гіпероксична оксигенація тощо*).
10. Дані попередніх досліджень препарату, щоб не експериментувати під час важливих змагань.

Отже, *карта фармакологічного забезпечення* є документом, у якому показані всі заходи, пов'язані з фармакологічною підготовкою з урахуванням навантажень, харчування та інших відновлювальних процедур (*масаж, сауна, психотерапевтичні, психоаналітичні впливи тощо*).

Вона може бути довільної форми, але, головне, у ній слід показати *динаміку змін* усіх медико-біологічних та педагогічних заходів у зв'язку з виведенням спортсмена на "пік форми" раз на рік, відновлення у мікро-, мезо- та макроциклах до двох-трьох разів на рік. Карта зберігається у лікаря як історія хвороби та є юридичним звітним документом.

Циклів виведення спортсмена на "пік форми" може бути декілька (*зимовий та літній чемпіонати, Олімпійські ігри, Чемпіонати світу тощо*). Кожен із циклів складається з відновного (після змагань), базової фізичної підготовки, спеціальної підготовки, передзмагального та змагального періодів. Кожен

із названих періодів відрізняється за рівнем фізичних навантажень, медико-біологічними та іншими особливостями.

Препарати слід замінювати, щоб уникнути розвитку звикання (*толерантності*) до них. Необхідно спостерігати за станом здоров'я спортсмена, щоб попередити, а в разі виникнення – усунути можливі побічні ефекти залежно від індивідуальної чутливості організму та властивостей медикаменту.

Це загальні зауваження, що доповнюються лікарем з урахуванням індивідуальних особливостей виду спорту, статі, віку, темпераменту, рівня підготовки спортсмена.

У спортивній науці є суттєві прогалини в розумінні принципів фармакологічної корекції фізичної працездатності людини, тому що існує суттєвий розрив між результатами, отриманими на простих біологічних моделях у молекулярній біології, та випробуваннями лікарських речовин на спортсменах високої кваліфікації (*зокрема, мікробіопсія з аналізом ультраструктури м'язових волокон, маркерних ферментів мітохондрій, особливостей динаміки метаболізму, гормонального профілю тощо*), у яких головними є сила, швидкість, витривалість, координація рухів та багато інших властивостей.

Крім того, у наукових дослідженнях іноді допускаються методологічні та методичні помилки, які є причиною неадекватних висновків, навіть при проведенні примітивного скринінгу хімічних сполук щодо виявлення препаратів, що впливають на фізичну працездатність.

Важливим завданням спортивного фармаколога є інтерпретація експериментальних даних, отриманих фахівцями у галузі молекулярної біології, біофізики, біохімії, експериментальної та клінічної фармакології, та результатів досліджень на спортсменах високої кваліфікації, що характеризують їх функціональний стан, при застосуванні сучасних методів. Це є основою для розробки показань до застосування препаратів з метою підвищення працездатності та прискорення відновлення під час підготовки до відповідальних змагань року.

Якщо за термінами дії лікарських речовин у тварин і людини існує задовільна кореляція, то за еквівалентними дозами та силою ефекту має місце обернено пропорційна залежність (*Р. Д. Сейфулла, З. Г. Орджонікідзе, 2003*).

У спортивній медицині добре відомий факт, що чим вища кваліфікація спортсмена, тим важче підвищити його працездатність навіть на 1%. У спортсменів високої кваліфікації (*майстрів спорту міжнародного класу, заслужених майстрів спорту України*) це вважається відмінним результатом, оскільки йдеться про сантиметри, грами, тисячні частки секунди.

**Спортивна фармакологія** є одним із розділів фармакології (*грец. pharmakon — ліки, отрута, зілля; logos — наука*).

**Фармакологія** — це наука про механізми дії ліків, про їхні фізико-хімічні властивості, про шляхи введення в організм, про розподіл, виділення, дозування, про всі сторони взаємодії організму та ліків (*А. І. Черкес, 1970*).

Зараз, крім спортивної фармакології, виділяють педіатричну фармакологію (вивчає дію лікарських засобів на зростаючий — дитячий — організм), геріатричну фармакологію (вивчає особливості дії препаратів на старечий організм), радіаційна фармакологія (вивчає дію лікарських засобів на організм при радіаційних ураженнях), біохімічну фармакологію (вивчає зміни обміну речовин у тканинах, органах при взаємодії лікарських речовин із біо-субстратами).

Фізико-хімічна фармакологія вивчає фізико-хімічні реакції, що відбуваються в організмі під час введення лікарських речовин.

Квантова фармакологія вивчає квантово-хімічні процеси, що відбуваються в організмі під впливом лікарських речовин.

Фармакологія включає три розділи: *теоретичну*, або *загальну фармакологію*, що вивчає загальні закономірності взаємодії між організмом та лікарською речовиною; *експериментальну (спеціальну)*, що вивчає вплив фізіологічно активних речовин на організм тварин; *клінічну фармакологію*, яка вивчає вплив лікарських засобів на організм хворого.

Спортивна фармакологія, як і фармакологія взагалі, заснована на досягненнях біології, фізики, неорганічної, органічної, біологічної хімії, фізіології та патологічної фізіології, анатомії та патологічної анатомії, мікробіології. У свою чергу, спортивна фармакологія визначає сучасну спортивну медицину загалом і реабілітацію зокрема.

## 1.2. Основні поняття загальної спортивної фармакології

### Види, типи, механізми дії лікарських засобів

Лікар будь-якої спеціальності, у тому числі спортивної медицини, повинен чітко розуміти значення загальних термінів, якими позначаються ліки, та зміни в організмі, що здійснюються при їх уведенні.

**Лікарський засіб (фармакологічний засіб)** — це сполука природного або синтетичного походження, що має лікувальні властивості й дозволена до застосування з метою лікування, попередження та діагностики захворювання у людини або тварини в установленому порядку уповноваженим на це органом країни (в Україні — Державний фармакологічний центр при МОЗ України).

**Лікарська речовина** — це індивідуальна хімічна сполука або біологічна речовина, що має лікувальні або профілактичні властивості.

**Лікарський препарат** — це фармакологічний засіб у певній лікарській формі.

**Лікарська форма** — це зручна для прийому пацієнтом форма фармакологічного засобу. Для створення лікарської форми використовують допоміжні формоутворюючі речовини.

Лікарські засоби, що введені в організм, взаємодіють із рецепторами клітин, внаслідок чого посилюються або пригнічуються функції клітин.

**Фармакологічна реакція** — це посилення або пригнічення біофізичних, біохімічних та фізико-хімічних процесів у клітині під впливом ліків.

**Фармакологічний ефект** — це зміни метаболізму та функції клітин, органів чи систем організму, що виникають під впливом лікарського засобу; результат послідовних змін у функціях органів та систем організму.

**Механізм дії** — це спосіб, яким реалізується первинна фармакологічна реакція.

**Фармакодинаміка** — це розділ фармакології, що вивчає механізм дії та комплекс фармакологічних ефектів, що розвиваються в організмі під впливом лікарських засобів.

На фармакологічну реакцію та фармакологічний ефект впливають фактори з боку лікарського засобу та з боку організму.

До факторів з боку лікарського засобу відносять:

#### 1. Джерела отримання ліків:

- 1.1. Рослини, з яких одержують галенові препарати (*витяжки з лікарської сировини, наприклад, настоянки, відвари, екстракти*), новогаленові препарати (*витяжки з лікарської сировини, очищені від баластних речовин, наприклад, корглікон*), активні речовини рослин — глікозиди (*Строфантин*), алкалоїди (*Пілокарпін*).

- 1.2. Органи і тканини тварин, з яких одержують гормональні препарати (*Гідрокортизон*), ферментні препарати (*Лідаза*), органопрепарати з ембріональних тканин (*Ербісол*).
- 1.3. Мінеральні сполуки (*Магнію сульфат*, *Срібла нітрат*).
- 1.4. Продукти життєдіяльності мікроорганізмів та грибів (*антибіотики*, наприклад, *пеніциліни*, *спіруліни*). *Із 80-х років ХХ століття використовують технологію одержання лікарських засобів методом генної інженерії (інсуліни)*.
- 1.5. Хімічний синтез:
  - 1.5.1. Емпіричним шляхом при скринінгу або внаслідок випадкових знахідок.
  - 1.5.2. Цілеспрямований синтез, зокрема відтворення біологічно активних сполук (*Адреналін*, *Гліцин*), субстратів (*Фосфокреатин*); створення антиметаболітів (*Метотрексат*), продуктів біотрансформації (*Еналаприл*); з'єднування двох активних сполук (*Пікамілон =  $\gamma$ -аміномасляна кислота + ніотинова кислота*); введення фармакоформних груп для підвищення активності (*наприклад, введення фтору в молекулу хінолонів дозволило одержати фторхінолони*).

**2. Хімічні, фізичні, фізико-хімічні властивості лікарських засобів** (*аліфатичне або ароматичне кільце, активні групи, відстань між атомами, ізометрія, стереоізометрія, агрегатний стан, ступінь подрібнення, леткість, розчинність у воді, жирах, ступінь дисоціації, заряд, адсорбційні чи осмотичні властивості*).

### **3. Доза та концентрація.**

**Доза** — це кількість лікарського засобу, що виражена в одиницях маси, об'єму, біологічних одиницях. У медичній практиці використовують терапевтичні (*лікувальні*) та профілактичні дози.

Терапевтичні дози поділяють на *мінімальні (порогові), середні та вищі (максимальні)*. Крім того, терапевтичні дози бувають *разові, добові, курсові, ударні, насичуючі, підтримуючі* тощо.

**Широта терапевтичної дії препарату** — це діапазон між мінімальною терапевтичною та мінімальною токсичною дозою.

В експерименті використовують токсичні дози: *мінімальна смертельна —  $LD_{16}$  (викликає загибель 16% тварин), середня смертельна —  $LD_{50}$  (викликає загибель 50 % експериментальних тварин), абсолютно смертельна (викликає загибель 99 % експериментальних тварин)*.

**Терапевтичний індекс** — це показник безпеки лікарського засобу, його обчислюють в експерименті шляхом ділення дози, що викликає летальний ефект у 50 % тварин, на дозу, що викликає специфічний ефект у 50 % тварин.

**Концентрація** — це ступінь розведення лікарського засобу у певному об'ємі розчинника лікарської форми або біологічної рідини (*кров, сеча, слина, лімфа тощо*).

#### 4. Шлях введення.

Існують два шляхи введення лікарських засобів: **ентеральний** (через травний канал) та парентеральний (минаючи травний канал).

До **ентеральних шляхів** відносять пероральний (всередину), сублінгвальний (під язик), трансбукальний (за щоку), ректальний (у пряму кишку) та через зонд у дванадцятипалу кишку.

**Пероральний** шлях введення є фізіологічним, але не завжди придатний для надання швидкої допомоги, особливо дітям, пацієнтам у непритомному стані, психічно хворим людям. Перорально стараються не призначати препарати, які мають подразливу чи іншу негативну дію на травний канал; препарати, які швидко руйнуються у травному каналі. Всмоктування гідрофільних полярних речовин обмежено через невеликі розміри міжклітинних проміжків в епітелії травного каналу.

При **сублінгвальному** і **трансбукальному введенні** крізь слизову оболонку добре всмоктуються *ліпофільні неполярні сполуки*, а погано — *гідрофільні полярні сполуки*. Ці шляхи введення зручні для хворого, лікарські засоби потрапляють у загальний кровообіг, минаючи печінку, ефект настає швидко, що робить прийом деяких препаратів можливим для надання швидкої допомоги. Проте такими шляхами можна вводити високоактивні препарати в невеликих дозах.

**Ректальний шлях введення** забезпечує швидке надходження у кров лікарських засобів. Цей шлях придатний у тих випадках, коли пероральне введення неможливе (*наприклад, при блюванні*) або препарат швидко руйнується, при порушеннях функцій печінки та коли необхідно, щоб препарат потрапив до системи ворітної вени. Проте ректальний шлях введення може бути використаний не в будь-якому місці; слід також враховувати наявність геморою, тріщин у прямій кишці. Ректальний шлях введення не застосовують для введення високомолекулярних лікарських засобів білкової, жирової, полісахаридної структури, які не всмоктуються з товстого кишківника.

До **парентеральних шляхів введення** відносять внутрішньовенний, підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньоартеріальний, інтрастернальний, внутрішньочеревний, під оболони мозку (*субарахноїдальний, субдуральний*), інгляційний, інтраназальний, трансдермальний (*мазі, пластири — трансдермальні терапевтичні системи, шляхом іонофорезу*), нашкірне застосування, введення в порожнину плеври, суглобової сумки, в тіло та в шийку матки, в уретру.

**Ін'єкційні способи введення** забезпечують швидкий ефект, необхідний для швидкої допомоги, точне дозування. Найшвидший фармакологічний ефект розвивається при **внутрішньовенному** та **внутрішньоартеріальному** способах введення. Найчастіше використовують внутрішньовенний спосіб введення, при якому лікарський засіб відразу потрапляє до системного кровотоку. Введення у вену може ускладнюватися розвитком флебітів та тромбофлебітів. Внутрішньоартеріальне введення препарату дозволяє створити високу концентрацію в крові або певному органі.

При **підшкірному введенні** з підшкірно-жирової клітковини препарати всмоктуються повільніше, ніж при внутрішньом'язовому. Підшкірно не вводять подразливі речовини та гіпертонічні розчини.

**Внутрішньом'язово** вводять водні та олійні розчини; останні забезпечують тривалий ефект. Внутрішньом'язово не вводять гіпертонічні розчини та препарати з подразливим ефектом (за винятком димедролу).

**Інтрастернальний шлях** введення зазвичай використовують у педіатрії, при неможливості внутрішньовенного введення.

**Внутрішньочеревне введення** та **введення під оболони мозку** вибирають за необхідності введення антибіотиків.

Для ін'єкційних шляхів введення необхідний відповідний медичний персонал та стерильні лікарські форми.

**Інгаляційний шлях введення** вибирають для газоподібних речовин, парів, рідин, що легко випаровуються, аерозолів, повітряних сумішей малодисперсних твердих речовин. Це керований шлях введення, ефект настає швидко. Однак при інгаляційному шляху введення часто спостерігаються алергічні реакції, можливе загострення захворювань ЛОР-органів та верхніх дихальних шляхів.

Інтраназальний шлях введення використовують при призначенні *пептидних гормонів гіпофіза* та їхніх аналогів, а також при проведенні терапевтичних процедур в оториноларингології.

Трансдермальний шлях введення лікарських засобів забезпечує їх тривалу дію.

### **5. Тривалість введення.**

Тривалість курсу лікування забезпечує стаціонарну контрацепцію для прояву специфічного ефекту препаратів (наприклад, антибіотиків).

**6. Послідовність введення лікарських засобів** є важливим чинником, оскільки дозволяє уникнути небажаної взаємодії лікарських засобів.

**7. Раціональне поєднання лікарських засобів** пов'язане з фармакологічною та фармацевтичною взаємодією (у лікарській формі на стадії приготування, зберігання, введення в одному шприці).

**Фармакологічна взаємодія** може бути **фармакокінетичною** на етапах всмоктування, розподілу, біотрансформації, виведення (з білками, ліпідами, елементами біомембран, біологічно активними речовинами організму) та **фармакодинамічною**, що виявляється у вигляді **синергізму** та **антагонізму**.

До факторів, що модулюють фармакологічну реакцію з боку організму, належать:

**1. Видові особливості**, що мають значення при доклінічному випробуванні лікарських засобів. Наприклад, стандартизацію серцевих глікозидів проводять на жабах, кішках, голубах, які чутливіші до цих лікарських засобів.

**2. Стать** має значення при призначенні лікарських засобів чоловікам та жінкам. У жінок знижується антитоксична функція печінки при



менструаціях, вагітності; при останньому стані зростає чутливість матки до багатьох препаратів. У цей період може спостерігатися **тератогенна дія** медикаментів на плід (*аномалії розвитку скелета і внутрішніх органів*), **мутагенна дія** (здатність викликати зміну генетичного апарату), **ембріотоксична дія** (порушення розвитку ембріона), **фетотоксична дія** (вплив лікарських засобів на плід, коли сформовані внутрішні органи та фізіологічні системи, наприклад, прийом наркотиків веде до пригнічення у плода ЦНС).

Внаслідок того, що чоловічі статеві гормони стимулюють синтез мікросомальних ферментів печінки, елімінація деяких лікарських засобів (*парацетамолу*) відбувається швидше у чоловіків.

**3. Вік.** У дітей порівняно з людьми середнього віку знижені антитоксична функція печінки, елімінація лікарських засобів, змінена активність ферментів, що беруть участь в абсорбції, біотрансформації. Підвищена чутливість рецепторів до дії деяких лікарських засобів (*наприклад, морфіну*). Дози сильнодіючих та отруйних лікарських засобів для дітей зазначені у таблицях, довідкових посібниках.

Для розрахунку сильнодіючих доз існують певні формули. Основними вважають такі:

$$X = (D \times a) / 24$$

$$X = (D \times m) \times \text{коефіцієнт дозис фактор} : 70$$

$$X = (D \times n) / 1,73 \text{ м}^2,$$

де:  $X$  — доза для дитини;  $D$  — доза для дорослого;

$a$  — вік дитини;  $m$  — маса дитини;  $n$  — поверхня тіла дитини.

У осіб похилого та старечого віку фармакокінетичні процеси перебігають повільніше, тому особам старше 60 років дози серцевих, сечогінних засобів та препаратів, що пригнічують ЦНС (*снодійних, опіоїдних анальгетиків*) зменшують на  $\frac{1}{2}$ , а дози інших сильнодіючих та отруйних препаратів — до  $\frac{2}{3}$  від доз, рекомендованих для осіб середнього віку.

**4. Маса тіла та площа поверхні тіла** мають значення для призначення протипухлинних препаратів, м'язових релаксантів, засобів для неінгаляційного наркозу та інших, тому що встановлено зв'язок між дозою, масою, поверхнею тіла та фармакологічним ефектом.

**5. Функціональний стан організму** має також важливе значення. Так, кофеїн має більш виражену дію при пригніченні функцій ЦНС, актопротектори — при втомі.

**6. Патологічний стан** слід враховувати при призначенні лікарських засобів, оскільки патологічні процеси змінюють чутливість та реактивність орга-

нізму на лікарські препарати. Так, жарознижувальні лікарські засоби знижують температуру лише при лихоманці.

**7. Генетичні чинники.** Встановлено відмінності в індивідуальній чутливості людей до дії лікарських засобів, що пов'язано з різною активністю ферментів. За наявності дефіциту або дефекту ферменту *глюкозо-6-фосфатдегідрогенази* введення похідних хіноліну викликає виражений гемоліз. При спадковій *метгемоглобінемії* застосування сульфаніламідів призводить до ще більшого підвищення концентрації метгемоглобіну.

Крім цього, велике значення мають індивідуальні біологічні ритми, від яких залежить хронофармакокінетика та хронофармакодинаміка лікарських засобів.

**Хронофармакокінетика** включає ритмічні зміни всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарських засобів.

**Хронофармакодинаміка** включає поняття хронестезії (*ритмічні зміни чутливості та реактивності організму до лікарської речовини протягом доби*) та хронергії (*сукупний вплив хронокінетики та хронестезії на силу фармакологічного ефекту лікарського засобу*).

Так, ефект нітрогліцерину більше проявляється вранці, гіполіпідемічних препаратів групи статинів — уночі.

Слід також враховувати вплив на взаємодію лікарських засобів з організмом, природні фактори (*температура, вологість повітря, тиск повітря, характер харчування*).

Адаптогенна дія фітоадаптогенів — женьшеню та інших — більше виражена у період січень — березень, антигіпертензивні засоби ефективніші у дощову погоду. Має значення дія антропогенних чинників (*забруднення повітря, ґрунту*). Так, прийом препаратів групи нітратів та вживання кавунів з нітратами підвищує ризик виникнення колаптоїдного стану.

Складні та різноманітні ефекти фармакодинаміки виражаються у різних видах дії лікарських засобів.

**Місцева (пререзорбтивна) дія** — це поєднання явищ, які розвиваються на місці застосування ліків. Місцева дія проявляється при нанесенні ліків на шкіру, слизові поверхні.

Проте місцеву дію не можна розглядати окремо від реакції всього організму. Місцева дія ліків характеризується *в'яжучим, подразливим, припікаючим, обволікаючим, місцевоанестезуючим ефектами*. З метою місцевого впливу застосовують присипки, розчини, мазі, пасти, гелі, пластири.

**Резорбтивна дія** виникає після всмоктування ліків у кров та супроводжується їхньою взаємодією з тканинами та органами.

**Пряма дія** — це безпосередній вплив лікарської речовини на організм. Пряма дія завжди **первинна**.

Внаслідок прямої дії ліків можуть виникати вторинні процеси в інших тканинах та органах — **непряма дія**. Непряма дія завжди **вторинна**.

Проявом прямої дії ліків є **вибіркова дія** — вплив лише на обмежену групу клітин або органів. Вибірковість прямої дії ліків пояснюється тим, що клітини

у тканинах організму відрізняються між собою не лише морфологічною структурою, а й характером біохімічних процесів. Вибірковість (*селективність*) дії є наслідком втручання ліків у біохімічні процеси. Вибірковість дії найчіткіше виявляється при введенні в організм порівняно малих доз препаратів.

Прикладом вибіркової дії є вплив *серцевих глікозидів* на серцевий м'яз, *алкалоїдів ріжків* — на м'язи матки, *адреналіну* — на адренорецептори, атропіну — на М-холінорецептори.

Хіміотерапевтичні препарати мають виражену вибірккову дію.

Розрізняють також **головну** та **побічну дію** ліків:

**Головна дія** — це бажана (*позитивна*) дія.

**Побічна дія** — це, як правило, небажана (*негативна*) дія.

**Оборотна і необоротна дія.** Якщо зміни в організмі, що виникли внаслідок дії ліків, протягом певного часу проходять безслідно, то ліки мають оборотну дію. У протилежному випадку має місце необоротна дія. Одні й ті самі ліки можуть викликати оборотні та необоротні ефекти залежно від дози.

Прикладом можуть бути в'язучі та припікаючі речовини, кислоти, солі важких металів, фенол. Необоротна дія настає при неправильному застосуванні ліків: перевищенні доз, концентрацій, тривалому застосуванні, при індивідуальній несумісності ліків та організму.

**Рефлекторна дія** — непряма дія ліків, у механізмі дії яких беруть участь рефлекси.

У рефлекторній дії особливу роль відіграють рефлексогенні зони, які містять велику кількість чутливих нервових закінчень. Такі зони знаходяться в слизовій оболонці травного тракту, верхніх дихальних шляхах, на поверхні шкіри, в судинній системі. Рефлекторна дія здійснюється на відстані внаслідок збудження аферентних нервів. Прикладом рефлекторного виду дії є вплив нашатирного спирту на дихання. Скипидар, гірчичники, банки, крім місцевої, мають і рефлекторну дію.

Місцева, резорбтивна та рефлекторна дія ліків — це умовні поняття. Вони взаємопов'язані у цілому організмі.

**Побічні ефекти** лікарських засобів класифікують по-різному.

**Класифікація побічних ефектів** з урахуванням механізму дії та клінічних особливостей включає:

### **1. Тип А — прогнозовані ефекти.**

- 1.1. *Первинно токсичні реакції, або передозування лікарських засобів (гепатотоксичність при застосуванні парацетамолу).*
- 1.2. *Власне побічні ефекти (седативна дія антигістамінних засобів першого покоління).*
- 1.3. *Вторинні ефекти (діарея внаслідок дисбактеріозу після прийому антибіотиків).*
- 1.4. *Лікарська взаємодія (токсична дія теофіліну при поєднанні з еритроміцином).*

## **2. Тип В — непрогнозовані ефекти.**

2.1. *Індивідуальна непереносимість лікарських засобів — небажаний ефект, спричинений фармакологічною дією препаратів у терапевтичних або субтерапевтичних дозах (наприклад, шум у вухах після прийому ацетилсаліцилової кислоти).*

2.2. *Ідіосинкразія (наприклад, гемолітична анемія у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази після прийому хініну).*

2.3. *Гіперчутливість або алергія (наприклад, анафілаксія після введення бензилпеніциліну натрієвої солі).*

2.4. *Псевдоалергічні реакції — реакції, зовнішніми проявами яких подібні до алергічних, проте не мають імунного характеру (наприклад, при введенні рентгеноконтрастних речовин)*

**3. Тип С** — реакції при тривалому застосуванні лікарських засобів (*наприклад, виникнення лікарської залежності при тривалому прийомі транквілізаторів*).

**4. Тип D** — відстрочені (віддалені) ефекти (*наприклад, тератогенність прийому протипухлинних препаратів; тератогенність при прийомі протипухлинних препаратів; канцерогенність — здатність лікарських засобів викликати розвиток злоякісних новоутворень*).

## **5. Тип E — непередбачувана неефективність лікування.**

Крім того, побічні реакції за характером виникнення поділяють на:

- прями;
- опосередковані.

За локалізацією проявів:

- місцеві;
- системні.

За перебігом:

- гострі форми;
- латентні форми.

За тяжкістю клінічного перебігу:

- легкого ступеня тяжкості (*свербіж шкіри, кропив'янка*);
- середнього ступеня тяжкості (*екзематозний дерматит*);
- тяжкого ступеня тяжкості (*анафілактичний шок*)

*Клінічна класифікація виділяє:*

1. *Загальні реакції (анафілактичний шок, набряк Квінке).*
2. *Ураження шкіри та слизових оболонок (синдром Лаєла).*
3. *Ураження органів дихання (набряк легенів).*
4. *Ураження серця (порушення провідності).*

**Фармакотерапія** (*грец. pharmakon — ліки, отрута, зілля; therapie — лікування*) — це науково обґрунтоване застосування медикаментів для лікування конкретного захворювання з урахуванням особливостей перебігу хвороби,

форми та стадії патологічного процесу, патогенетичних механізмів розвитку хвороби, супутніх захворювань.

Сучасна фармакотерапія використовує ліки з етіотропною, патогенетичною, симптоматичною, замісною та стимулюючою дією.

**Етіотропна** (причинна, каузальна) фармакотерапія стала можливою після з'ясування причин багатьох захворювань. З метою етіотропної терапії використовують *хіміотерапевтичні, вітамінні препарати, антидоти* тощо. Етіотропна фармакотерапія радикальна, але не завжди при її застосуванні настає повне одужання.

Розвиток будь-якого захворювання – це ланцюг причинно-наслідкових відносин. Усуваючи причину препаратами етіотропної дії, ми не завжди можемо усунути наслідки хвороби, тобто функціональні та структурні порушення, що вже виникли в організмі.

**Патогенетична фармакотерапія** дає можливість усувати або знижувати функціональні та структурні порушення, що виникають у процесі розвитку (*патогенезу*) захворювання.

З метою патогенетичної терапії застосовують протизапальні, антигіпертензивні, протигістамінні, седативні препарати, серцеві глікозиди.

**Симптоматична фармакотерапія** спрямована на усунення певних симптомів захворювання. Це паліативний (*лат. palliv – прикривати, згладжувати*) вид лікування. Препарати симптоматичної дії застосовують у комплексній фармакотерапії після встановлення діагнозу.

Небезпечні для життя симптоми необхідно усунути негайно (*сильний біль, різкі спазми, судоми, високий артеріальний тиск, гіпертермія, тяжка депресія*). Для симптоматичної терапії призначають анальгетики, снодійні, антипіретики, діуретики, проносні тощо.

**Замісна терапія** спрямована на поповнення нестачі ендогенних речовин в організмі. З цією метою призначають інсулін, кислоту хлористоводневу розведену.

**Стимулююча фармакотерапія** спрямована на підвищення захисних сил та стимуляцію компенсаторних механізмів організму.

Розрізняють такі **способи дії** лікарських засобів:

1. Фізичний (*активоване вугілля, токсини*).
2. Хімічний (*кислоти, луги*).
3. Фізико-хімічний (*Резерпін – завдяки комплексоутворенню розриває зв'язок "норадреналін- АТФ" у везикулах*).
4. Біохімічний (*Піразидол блокує моноамінооксидазу А*).
5. Конкурентний (*сульфаніламіді конкурують з параамінобензойною кислотою*).

Розрізняють такі **типи дії** лікарських засобів.

Для препаратів, що впливають на ЦНС, виділяють:

- заспокійливу дію;

- пригнічуючу дію;
- паралізуючу дію;
- тонізуючу дію;
- стимулюючу дію.

**Механізми дії ліків.** Для відтворення фармакологічного ефекту лікарська речовина має взаємодіяти з молекулами клітин організму. Зв'язок лікарських засобів із біологічним субстратом-лігандом може здійснюватися за допомогою хімічної, фізичної, фізико-хімічної взаємодії.

**Рецептори** — це спеціальні клітинні структури, що забезпечують взаємодію між лікарською речовиною та організмом. За хімічною будовою рецептори — це функціонально активні макромолекули або їхні фрагменти (*переважно білкові молекули — ліпопротеїни, глікопротеїни, нуклеопропротеїни*), які є мішенями для ендогенних лігандів (*медіаторів, гормонів, інших біологічно активних речовин*). Рецептори, які взаємодіють із певними лікарськими засобами, називають **специфічними**.

Рецептори знаходяться в мембрані клітин (*мембранні рецептори*), у середині клітини — у цитоплазмі або в ядрі (*внутрішньоклітинні рецептори*). Відомі 4 види рецепторів, три з яких є мембранними:

1. Рецептори, що безпосередньо пов'язані з ферментами.
2. Рецептори, що безпосередньо пов'язані з іонними каналами.
3. Рецептори, що взаємодіють з G-білками.
4. Рецептори, що регулюють транскрипцію ДНК.

Взаємодія лікарських речовин з рецепторами приводить до численних ефектів, зокрема відбуваються біохімічні та фізіологічні зміни у багатьох органах і системах, які можна представити як типові механізми взаємодії ліків і рецепторів.

Взаємодія між речовиною та рецептором здійснюється шляхом утворення міжмолекулярних зв'язків різного типу: *водневих, ван-дер-ваальсових, іонних*, рідше — *ковалентних*, які є найміцнішими. Лікарські засоби, пов'язані за таким типом, виявляють необоротну дію. Прикладом може слугувати *ацетилсаліцилова кислота*, яка незворотно інгібує циклооксигеназу тромбоцитів, що зумовлює її високу ефективність як антиагрегантного засобу, але одночасно вона стає небезпечною щодо розвитку шлункових кровотеч.

Інші види міжмолекулярних зв'язків протягом певного часу розпадаються, що зумовлює оборотну дію більшості лікарських засобів.

Лікарський препарат, що має структуру, близьку до нейротрансмітера (*медіатора*), взаємодіє з рецептором і спричиняє його збудження (*імітує дію медіатора*). Такий препарат називають агоністом.

Здатність лікарського засобу зв'язуватися з певними рецепторами зумовлена їхньою структурою і позначається терміном "**афінитет**". Кількісним показником афінитету є **константа дисоціації** ( $K_D$ ).

**Антагоніст** — це лікарський препарат, що подібний до структури медіатора, але перешкоджає йому зв'язатися з рецептором. Якщо лікарський засіб-антагоніст зв'язується з тими самими рецепторами, що й ендогенні ліганди, він називається **конкурентним антагоністом**, а якщо з іншими місцями макромолекул, які пов'язані з рецептором функціонально, — **неконкурентним антагоністом**.

Ліки, що взаємодіють з рецепторами, можуть поєднувати властивості агоністів та антагоністів. У такому випадку їх називають агоністами-антагоністами, або **синергоантагоністами**. Прикладом може бути наркотичний анальгетик *пентазоцин*, що виступає агоністом дельта- і каппа-опіоїдних рецепторів та антагоністом мю-рецепторів. Якщо речовина впливає лише на певний підтип рецептора, вона виявляє селективну дію. Зокрема, антигіпертензивний селективний адреноблокатор *празозин* вибірково блокує тільки  $\alpha_1$ -адренорецептори, на відміну від неселективного  $\alpha_1$ - і  $\alpha_2$ -адреноблокатора *фентоламіну*.

При взаємодії з алостеричним центром рецептора деякі лікарські засоби спричиняють конформаційні зміни в структурі рецептора, зокрема змінюють активність медіаторів організму, тобто чинять модулюючий ефект (*анксиолітики, похідні бензодіазепінів*). Ефект препарату може реалізуватися завдяки вивільненню медіаторів від зв'язків з білками або іншими субстратами.

Деякі лікарські засоби підвищують чи пригнічують активність специфічних ферментів. Наприклад, *галантамін, прозерин* знижують активність ферменту холінестерази, що руйнує ацетилхолін, і викликають ефекти, характерні для стимуляції парасимпатичної нервової системи.

Інгібітори моноаміноксидази (*піразидол, ніаламід*), що перешкоджають руйнуванню адреналіну, посилюють активність симпатичної нервової системи.

*Фенобарбітал* та *зиксорин* підвищують активність глюкуронілтрансферази печінки, знижують рівень білірубину в крові. Деякі лікарські засоби можуть гальмувати активність редуктази фолієвої кислоти, кінази, ангіотензинконвертуючого ферменту, плазміну, калікреїну, синтази оксиду азоту, і внаслідок цього змінювати залежні від них біохімічні процеси.

Ряд лікарських речовин чинять фізико-хімічну дію на мембрани клітин. Діяльність клітин нервової та м'язової систем залежить від потоків іонів, що визначають трансмембранний електричний потенціал.

Деякі лікарські засоби змінюють транспорт іонів. Так діють антиаритмічні, протисудомні препарати, засоби для загального наркозу, місцеві анестетики. Ряд препаратів із групи блокаторів кальцієвих каналів (*антагоністів кальцію*) застосовують для лікування артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця (*ніфедипін, амлодипін*) та серцевих аритмій (*дилтіазем, верапаміл*).

Блокатори потенціалзалежних  $K^+$ -каналів — *аміодарон, орнід, соталол* — спричиняють протіаритмічну дію.

Похідні сульфанілсечовини — *глібенкламід (манініл), глімепірид (амарил)* — блокують АТФ-залежні  $K^+$ -канали, завдяки чому стимулюють секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози. Призначають ці препарати для лікування цукрового діабету.

Лікарські засоби можуть безпосередньо взаємодіяти з невеликими молекулами або іонами всередині клітин та чинити пряму хімічну взаємодію. Наприклад, *етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА)* міцно зв'язує іони свинцю та інших важких металів. Принцип прямої хімічної взаємодії є основою застосування багатьох антидотів при отруєннях хімічними речовинами.

Іншим прикладом може бути нейтралізація соляної кислоти антацидними засобами. Фізико-хімічна взаємодія спостерігається між гепарином та його антагоністом протамінсульфатом, в основі якого лежить різниця зарядів їх молекул (*негативного — у гепарину та позитивного — у протаміну сульфату*).

Деякі лікарські засоби здатні включатися у метаболічні процеси в організмі внаслідок схожості їхньої будови до структури природних метаболітів. Таку дію мають *сульфаніламідні препарати*, які є структурними аналогами *параамінобензойної кислоти*.

На цьому заснований механізм дії деяких засобів, які використовують для лікування онкологічних захворювань (*метотрексату, меркаптопурину, які є антагоністами фолієвої кислоти та пурину, відповідно*).

В основі механізму дії ліків можуть бути неспецифічні зміни, зумовлені їх фізичними або хімічними властивостями. Зокрема, сечогінна дія *маніту* обумовлена його здатністю підвищувати осмотичний тиск у ниркових каналцях.

Великі надії фармакологи та клініцисти покладають на створення ліків, які діють на генному рівні та зможуть бути використані для лікування відповідних патологій. Механізми дії багатьох лікарських засобів наразі не встановлені й вимагають подальшого вивчення. Докладніше теоретичні питання фармакологічної рецепції викладено нижче.

### **Рецептори фармакологічних препаратів** **Молекулярні основи рецепторної взаємодії**

Рецепторна теорія дії ліків почала свій розвиток з кінця XIX століття, коли *П. Ерліх* висунув концепцію про ліки як "чарівну кулю", спрямовану на "уражений рецептор". Багато років рецептори характеризували за ефектами різних ендо- та екзогенних сполук, назви яких визначали номенклатуру рецепторів. Пряма ідентифікація рецепторів ліків, гормонів, нейромедіаторів стала можливою у 60-х роках XX століття завдяки розробці методів радіолігандного аналізу.

Незрівнянно глибше розуміння структури та функції рецепторів за останні два десятиліття досягнуто на основі молекулярно-генетичних досліджень. Більшість рецепторів виділено, визначено їхню амінокислотну послідовність, клоновано сотні кодуєчих рецепторів генів.



Більшість сучасних дослідників відрізняють рецепторне зв'язування від неспецифічного, маючи на увазі насамперед, що останнє не веде до специфічного ефекту.

Не всі ліки впливають на рецептори, що мають ендogenousні ліганди: фармакологічна дія може опосередковуватись ферментами, небілковими елементами — ліпідами, зміною вмісту іонів та складу води, іншими процесами.

Взаємодія лікарських засобів зі специфічними рецепторами забезпечується різними типами хімічних зв'язків. Іноді має місце *ковалентне зв'язування*, проте для фармакологічних препаратів характерне *оборотне зв'язування* шляхом комбінації електростатичної взаємодії, водневих зв'язків, ван-дер-ваальсових сил за високої комплементарності ліганду до рецептора. Рецептор також має бути стереоселективним щодо оптичних ізомерів ліків.

**Сигнальні механізми.** Наразі виділяють 4 основні механізми, за якими екстраклітинний ліганд регулює внутрішньоклітинні процеси. Молекулярні основи сигнальних систем трансдукції значно різняться (*рис. 1*).

Першою, найбільш комплексною є рецепторна система, пов'язана з **G-білками**. Вона складається з трансмембранного рецептора, до якого ліганд приєднується на поверхні клітини; цей рецептор сполучається з розташованим на внутрішній поверхні мембрани гуанін-нуклеотид-зв'язуючим білком (*G-білком*). G-білок, своєю чергою, регулює ефекторний фермент, що генерує внутрішньоклітинний вторинний месенджер.

Другий тип рецепторної системи — це рецептори, пов'язані з **тирозинкіназою та гуанілілциклазою**. Вони складаються з трансмембранних рецепторів, у яких внутрішньоклітинна частина має ферментативну активність, алостерично регульовану лігандним зв'язуванням на зовнішній стосовно мембрани ділянці рецептора.

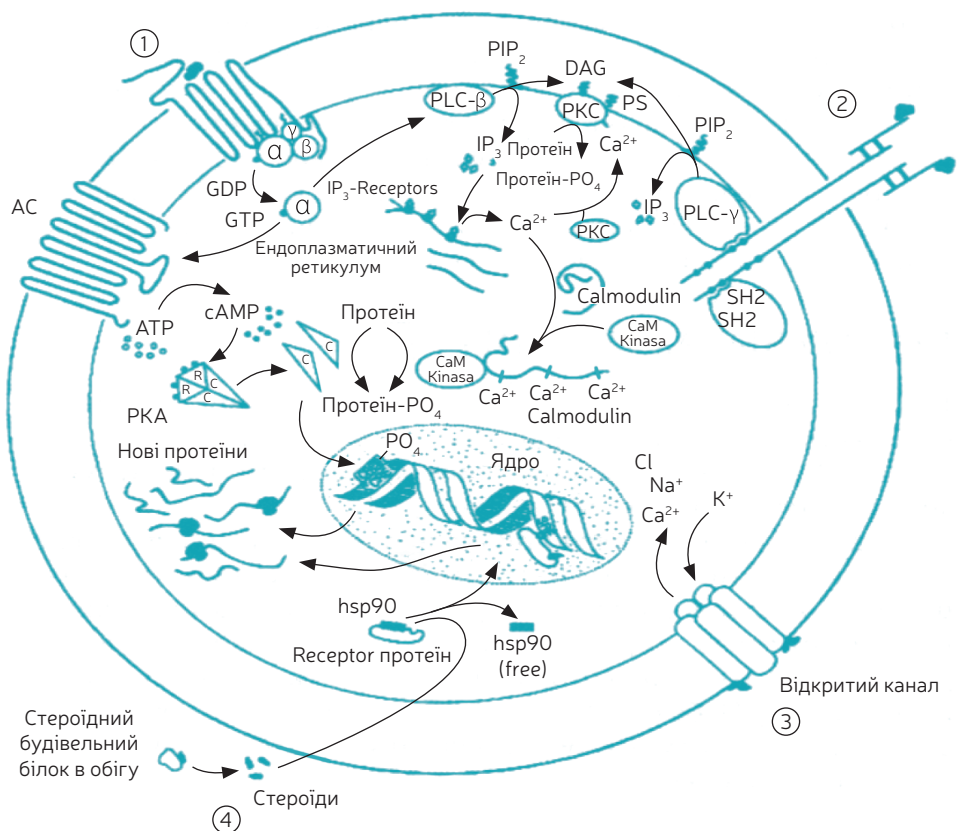
Третій тип — простіша система рецептора; це регульований лігандом **трансмембранний іонний канал**. Його відкритий стан визначається прямим зв'язуванням ліганду з екстраклітинною ділянкою каналоутворюючих білків.

Четвертий тип — характерний для жиророзчинних лігандів. У цьому випадку ліганд, що проник крізь мембрану, зв'язується з внутрішньоклітинним рецептором, далі цей комплекс приєднується до **специфічної ділянки ДНК** в ядрі та **регулює транскрипцію**.

Для розуміння фармакогенетичного значення ліганд-рецепторної взаємодії механізми трансдукції слід розглянути детальніше.

**Системи вторинних месенджерів, пов'язаних з G-білками.** У *таблиці 2* наведено приклади подібних рецепторних систем. Очевидно, що велика кількість первинних месенджерів регулюють лише декілька вторинних. Таким чином, слід розуміти, що специфічність дії лігандів, що зв'язуються первинно, визначається локалізацією рецептора на певних клітинах, в яких вторинні месенджери спричиняють експресію білків, специфічних для даної клітини.

**Рецептори, пов'язані з G-білками.** Відкрито понад 1000 генів, що кодують рецептори, пов'язані з G-білками. Ці рецептори є мономерними глікопро-



**Рис. 1.** Схема чотирьох основних сигнальних механізмів: 1 – рецептори, пов'язані з G-білками; 2 – рецептори, пов'язані з тирозинкіназою; 3 – пов'язані з лігандами іонні канали; 4 – внутрішньоклітинні рецептори. Скорочення:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (механізм 1) = субодиниці G-білка;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  (механізм 2) = субодиниці іонного каналу; AC – аденілатциклаза; ATP – аденозинтрифосфат, с – каталітичні субодиниці PKA; CaM – кальмодулін, сAMP – циклічний аденозинмонофосфат; CRE – елемент цАМФ відповіді; CREB – білок, що зв'язує елемент цАМФ відповіді; DAG – діацилгліцерол; GDP – гуанозиндифосфат; GTP – гуанозинтрифосфат; hsp90 – білок теплового шоку 90; IP<sub>3</sub> – інозитол-1,4,5-трифосфат; PIP<sub>2</sub> – фосфатидилінозитол-4,5-біфосфат; PKA – протеїнкіназа А; PKC – протеїнкіназа С; PLC – фосфоліпаза С; PS – фосфатидилсерин; R – регуляторні субодиниці PKA; SH2 – Src гомологічна ділянка 2; SRE – елемент стероїдної відповіді (Н. Kalant, W. И. E. Roschlan (Eds), 1998)

теїнами з відносно подібним амінокислотним складом. Для них характерні 7 доменів, що мають у складі поліпептидного ланцюга гідрофобні амінокислоти. Ці домени утворюються петлями всередині мембрани з одним кінцем, що виступає назовні, а іншим – всередину цитоплазми (рис. 1).

Ендогенні ліганди зв'язуються на зовнішній ділянці рецептора. Невеликі за розміром, наприклад, аміни, приєднуються до ділянок всередині різних трансмембранних ділянок, тоді як великі, наприклад, поліпептиди, менш здатні проникати в гідрофобні регіони, зв'язуються на екстраклітинній петлі N-кінцевої ділянки рецептора.

Таблиця 2. Системи рецепторів, пов'язаних з G-білками

Тип ліганда	Рецептор	G-білок	Система	Ефект
<b>Нейромедіатори</b>				
<b>Ацетилхолін</b>	M <sub>1,3,5</sub>	a) G <sub>q/11</sub> b) G <sub>s</sub>	PLC-β К-канал	Стимуляція Закритий
	M <sub>2,4</sub>	a) Gi b) Gi	AC К-канал	Інгібування Відкритий
<b>Дофамін</b>	D <sub>1,5</sub>	b) G <sub>s</sub>	AC	Стимуляція
	D <sub>2,3,4</sub>	b) G <sub>s</sub>	AC	Інгібування
<b>Адреналін</b>	β <sub>1</sub>	a) G <sub>s</sub> b) G <sub>s</sub>	AC Ca-канал	Стимуляція Відкритий
	β <sub>2</sub>	b) G <sub>s</sub>	AC	Стимуляція
	α <sub>1</sub>	a) G <sub>q/11</sub> b) G <sub>s</sub> c) G <sub>s</sub>		
	α <sub>2a,2b</sub>	a) Gi b) G <sub>o</sub>		
<b>ГАМК</b>	ГАМК <sub>B</sub>	a) G <sub>o</sub> b) Gi c) Gi	Ca-канал К-канал AC	Закритий Відкритий Інгібування
<b>Глутамат</b>	MGluR <sub>1-8</sub>	a) Gi b) G <sub>q/11</sub> c) Gi d) G <sub>o</sub>	AC PLC-β К-канал Ca-канал	Інгібування Стимуляція Відкритий Закритий
<b>Гістамін</b>	H <sub>1</sub>	d) G <sub>q/11</sub>	PLC-β	Стимуляція
	H <sub>2</sub>	d) G <sub>s</sub>	AC	
<b>Серотонін</b>	5HT <sub>1a</sub>	a) Gi b) Gi	AC К-канал	Інгібування Відкритий
	5HT <sub>1c</sub>	b) G <sub>q/11</sub>	PLC-β	Стимуляція
	5HT <sub>2</sub>	a) G <sub>s</sub> b) G <sub>a</sub>	AC Ca-канал	Стимуляція Закритий
<b>Пептидні гормони</b>				
<b>Адренокортико- тропін</b>	АКТГ	a) G <sub>s</sub> b) G <sub>s</sub>	AC Ca-канал	Стимуляція Відкритий

Таблиця 2. Системи рецепторів, пов'язаних з G-білками

Тип ліганда	Рецептор	G-білок	Система	Ефект
Ангіотензин II	AT <sub>1a, +1b</sub>	a) Gi b) Gq c) G, d) G, e) Gi		
Глюкагон		b) G <sub>s</sub>		
Опіюїди	μ, κ, δ	a) Gi b) G <sub>o</sub>	AC Ca-канал	Інгібування Закритий
Паратиреоїдний гормон	PTHrP	a) G <sub>s</sub> b) Gq	AC PLC	Стимуляція
Соматостатин	SST, SRIF	a) Gi b) Gi c) G <sub>o</sub>	AC K-канал Ca-канал	Інгібування Відкритий Закритий
Тиреотропін	TSH	a) G <sub>s</sub> b) Gq	AC PLC	Стимуляція
Вазопресин	V-1a	a) Gq b) G, c) G,	PLC PLD PLA <sub>2</sub>	Стимуляція
	V-1b	b) Gq	PLC	Стимуляція
	V-1c	b) G <sub>s</sub>	AC	Стимуляція
<b>Простаноїди</b>				
Простагландини	PGE <sub>1, 2</sub> PGF <sub>2α</sub>	b) Gi b) Gq	AC PLC	Стимуляція
Простациклін	PGI <sub>2</sub>	b) G <sub>s</sub>	AC	Стимуляція

**Примітка.** AC — аденілатциклаза; Ca-канал — кальцієвий канал; ГАМК — γ-аміномасляна кислота; K-канал — калієвий канал; PDE — фосфодієстераза; PLA<sub>2</sub> — фосфоліпаза A<sub>2</sub>; PLC — фосфоліпаза C; PLD — фосфоліпаза D.

G-білки приєднуються до внутрішньоклітинного сегмента рецептора всередині 3-ї петлі між 5-м та 6-м регіонами. Хоча механізм ефекту, що виникає при з'єднанні з агоністом, не до кінця зрозумілий, передбачається, що цей акт стабілізує рецептор в конформації, що дозволяє йому взаємодіяти з тримером G-білків, активуючи їх подальші ефекторні події.

Ефект агоніста зазвичай має лише обмежену тривалість, що визначається кількома процесами. Більшість пов'язаних з G-білками рецепторів мають залишки серину і треоніну в цитоплазматичній петлі та C-кінцевій ділянці, які можуть бути фосфорильовані кількома кіназами, що обмежує взаємодію між рецептором та G-білком. Цей процес називається десенситизацією рецептора і дозволяє клітині відповісти на широкі діапазони концентрацій стимулюючих екстраклітинних агентів. Після тривалого впливу агоніста число рецепторів на плазматичній мембрані може також регулюватися процесом інтернаціоналізації (*здійснюється у деяких випадках катаболізмом*), або **down-регуляцією** рецептора. Хоча сигнали, що її спричиняють, незрозумілі, уявляється, що вони відмінні від тих, що контролюються десенситизацією.

**G-білки** здійснюють трансдукцію сигналу від мембранних рецепторів до ефекторних ферментів та іонних каналів. Кожен із цих білків складається з 3-х окремих субодиниць, що позначаються  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  – в порядку зниження молекулярної маси;  $\alpha$ -субодиниця тримера пов'язує гуаніннуклеотиди і є головним посередником у впливі G-білків на їхній ефектор. Основною функцією  $\beta$ - та

Таблиця 3. Сімейства G-білків ссавців

Сімейство	G-білок	Функції	Експресія в організмі
<b>G<sub>s</sub></b>	G <sub>s</sub>	Стимуляція АС Відкриття Ca <sup>2+</sup> -каналу	Скрізь
	G <sub>olf</sub>	Стимуляція АС	Органи нюху, мозок
<b>G<sub>i</sub></b>	G <sub>i-1</sub>	Інгібування АС	Скрізь"
	G <sub>i-2</sub>	"	"
	G <sub>i-3</sub>	"	"
	G <sub>oA-B</sub>	Відкриття K-каналу Закриття Ca-каналу	Мозок, серце, ендокринні залози
	G <sub>ti,2</sub>	цГМФ стимуляція PDE	Сітківка
	G <sub>z</sub>	?	Мозок
<b>G<sub>q</sub></b>	G <sub>q</sub>	PLC- $\beta$ -стимуляція	Скрізь
	G <sub>11</sub>	"	"
	G <sub>14</sub>	"	"
	G <sub>15</sub>	"	Мієлоїдні та В-клітини
	G <sub>16</sub>	"	Мієлоїдні та Т-клітини
<b>G<sub>12</sub></b>	G <sub>u</sub>	МНЕ інгібування	Скрізь
	G <sub>13</sub>	МНЕ стимуляція	"

**Примітка.** АС — аденілатциклаза; ГМФ — гуанозинмонофосфат; МНЕ — обмін натрій/водень; PDE — фосфодіестераза; PLC — фосфоліпаза С.

$\gamma$ -субодиниць тримера є підтримка взаємодії  $\alpha$ -субодиниці з плазматичною мембраною та рецепторами, однак вони здатні й до прямої регуляції ефектора (*табл. 3*).

G-білки, що беруть участь у трансмембранному переносі сигналу, регулюються загальними механізмами. На *рисунок 1* представлено їхній цикл активації та інактивації. У базальному стані три субодиниці G-білків пов'язані разом з гуанозиндифосфатом (ГДФ), приєднаним до  $\alpha$ -субодиниці. Коли агоніст з'єднується з рецептором, ГДФ відокремлюється, і місце, що звільнилося на  $\alpha$ -субодиниці, займається гуанозинтрифосфатом (ГТФ), у надлишку присутнім у цитоплазмі.

Виникнення цього зв'язку стимулюють G-білки, в результаті  $\alpha$ -субодиниця відокремлюється від рецептора і від  $\beta$ -,  $\gamma$ -субодиниць і зв'язується з ефектором. Через кілька секунд наявна в  $\alpha$ -субодиниці ГТФ-аза гідролізує пов'язану ГТФ до ГДФ, що призводить до інактивації субодиниці. Пов'язана з ГДФ  $\alpha$ -субодиниця відокремлюється від ефектора і знову асоціюється з  $\beta$ -,  $\gamma$ -комплексом G-білків, що стає здатним до нового циклу активації рецептором.

Функціональні відмінності між членами сімейства G-білків первинно визначаються відмінностями в  $\alpha$ -субодиницях. Номенклатура G-білків спочатку визначалася відповідно до їхньої функції. Так, позначення  $G_s$  і  $G_i$  прийняті для *стимулюючих* та *інгібуючих* аденілатциклазу G-білків, відповідно. Позначення  $G_i$  було введено раніше, коли вперше відкритий у сітківці G-білок називався трансдуцином.

Недосконалість цієї номенклатури стала очевидною після виділення та клонування G-білків з нез'ясованою функцією. Так, з'явилися позначення  $G_O$ ,  $G_q$ , потім  $G_{11}$ ,  $G_{12}$  тощо. Деякі G-білки експресуються лише у певних типах клітин і є високоспеціалізованими, наприклад,  $G_t$  виявлений тільки в паличках і колбочках сітківки, де він активує цГМФ-специфічну фосфодіестеразу. Інші G-білки, навпаки, експресуються у більшості тканин і мають множинну функцію, наприклад,  $G_i$  присутній у більшості клітин, інгібує аденілатциклазу, але здатний і до прямого впливу на деякі іонні канали.

Вплив більшості G-білків на ефектори — стимулюючий, проте деякі їх пригнічують. Наприклад,  $G_O$  інгібує  $Ca^{2+}$ -канали в мозку та серці,  $G_s$  стимулює, а  $G_i$  інгібує аденілатциклазу. Останні два G-білки, у свою чергу, регулюються різними групами рецепторів, які часто представлені в одній клітині. Одночасна активація стимулюючих та інгібуючих рецепторів має результатом зменшення, пом'якшення аденілатциклазної відповіді.

Ця подвійна регуляція, на додаток до взаємодії інших, наступних за білками компонентів сигнальної системи, забезпечує інтегровану відповідь клітини на численні стимули.

**Ефективні ферменти, що регулюються G-білками.** Із трьох компонентів, що забезпечують сполучене з G-білками проведення сигналу, ефекторні ланки найскладніше вивчати на молекулярному рівні. Тільки нещодавно деякі з ферментів цієї ланки були ізольовані та клоновані.

Ефекти гормональних та нейромедіаторних рецепторів найчастіше реалізуються через аденілатциклазу та фосфоліпазу С (табл. 3). Ці дві системи, що схематично представлені на *рисунку 1*, вивчені найдетальніше. Інші ферменти, такі як фосфоліпаза А<sub>2</sub>, що продукує арахідонову кислоту, також, мабуть, регулюються G-білками, проте ці реакції до кінця не зрозумілі.

*Аденілатциклаза та цАМФ як вторинний месенджер.* Циклічний АМФ (цАМФ) синтезується з АТФ, вбудованими в плазматичну мембрану аденілатциклазними ферментами. Видається, що ці ферменти є великими поліпептидами, що містять два кластери із шести трансмембранних сегментів, що розділяють два подібні каталітичні домени. Є принаймні 8 форм аденілатциклази. Усі вони стимулюються G<sub>s</sub>, але відрізняються за чутливістю до інгібуючого впливу G<sub>i</sub>, стимуляції кальційзалежним кальмодуліном (*calcium/calmodulin*) та ефекту β-γ-субодиниць G-білків (табл. 4). Ці додаткові регулятори дають можливість інтеграції багатьох сигналів, що впливають на різні системи вторинних месенджерів всередині однієї клітини.

Циклічний АМФ чинить свій ефект у клітині, в основному активуючи цАМФ-залежні протеїнкінази (*протеїнкіназа А, РКА*). Ці тетрамерні ферменти складаються з двох регуляторних та двох каталітичних субодиниць. Ферменти активуються, коли дві молекули цАМФ приєднуються до кожної регуляторної субодиниці, вивільняючи каталітичні субодиниці тетрамеру. Субодиниці, що звільнилися, каталізують перенесення фосфатної групи з АТФ на специфічні серинові або треонінові залишки білків-мішеней.

Серед таких можуть бути ферменти, які беруть участь у метаболічних процесах клітини, та білки, що регулюють транскрипцію генів. Добре вивчений, наприклад, метаболічний шлях, що активується цАМФ, яка запускає каскад ферментативних реакцій, що веде до розпаду глікогену в печінці. Активована *протеїнкіназа А* фосфорилує *фосфорилазну кіназу (phosphorylase*

Таблиця 4. Регуляція клонованої аденілатциклази ссавців

Підтип	G-стимуляція	PKC-стимуляція	Ефект βγ-субодиниць G-білків*	G <sub>i</sub> -інгібування	Ca <sup>2+</sup> -ефект
I	Помірна	Немає	Інгібування	Є	Стимуляція
II	Виражена	Є	Стимуляція	Немає	Немає
III	Помірна	Немає	?	?	Стимуляція
IV	Виражена	Немає	Стимуляція	Немає	Немає
V	Виражена	Є	Немає	Є	Стимуляція
VI	Виражена	Є	Немає	Є	Інгібування
VII	Виражена	Є	?	?	Немає
VIII	Виражена	Немає	?	Є	Стимуляція

**Примітка:** \*Інгібування чи стимуляція активації G<sub>s</sub>.

*kinase*), яка у свою чергу фосфорилує глікогенфосфорилазу, фермент, що каталізує розпад глікогену.

Дія цАМФ на транскрипцію генів опосередковується каталізованим протеїнкіназою А фосфорилуванням білка, відомого під назвою **cAMP response element-binding protein (CREB)**. CREB приєднується до специфічних коротких послідовностей ДНК, відомих як *cAMP response elements (CRE)*. CREB приєднується до CRE, будучи фосфорильованим протеїнкіназою А, що стимулює транскрипцію генів, які містять CRE у регуляторних зонах.

**Фосфоліпаза С та фосфоліпідні вторинні месенджери.** Представники сімейства G-білків (*табл. 3*) сполучають різні рецептори з групою ферментів, відомих як фосфоліпази с- $\beta$ . Ці ферменти належать до великого сімейства фосфоліпаз, субстратом для яких є інозитолфосфоліпіди. Сигнальна трансдукція через цей шлях запускає певну послідовність молекулярних подій, подібних до спостережуваних при активації аденілатциклази.

Зв'язування агоніста з рецептором активує G-білок, який приєднується до фосфоліпази на внутрішній поверхні плазматичної мембрани. Активована ліпаза швидко перетворює *фосфатиділінозитол бісфосфат (PIP<sub>2</sub>)* на *інозитолтрифосфат (IP<sub>3</sub>)* та *діацилгліцерол*. Обидві ці молекули діють як вторинні месенджери двома різними шляхами. IP<sub>3</sub> — невелика водорозчинна молекула, здатна швидко дифундувати в цитоплазму і приєднуватися до IP<sub>3</sub>-залежних кальцієвих каналів в гладкому ендоплазматичному ретикулумі, вивільняючи запаси кальцію в цитозолі.

Збільшення концентрації Ca<sup>2+</sup> в цитоплазмі ініціює хвилю Ca<sup>2+</sup>-залежних реакцій у клітині, багато з яких опосередковуються специфічними Ca<sup>2+</sup>-зв'язувачими білками, з яких найпоширеніший *кальмодулін*. Ca<sup>2+</sup>-кальмодулін регулює ряд ферментів, зокрема Ca<sup>2+</sup>-залежну АТФ-азу плазматичної мембрани, яка викачує Ca<sup>2+</sup> із клітини, та, як було сказано раніше (*табл. 3*), деякі типи аденілатциклази. Більшість ефектів Ca<sup>2+</sup> в клітині є результатом активації групи протеїнкіназ, відомих як Ca<sup>2+</sup>-кальмодулінзалежні протеїнкінази. Ці кінази фосфорилують серинові й треонінові залишки різних білків. Таким чином, фізіологічна відповідь на активацію фосфоліпідного вторинного месенджера в кожній клітині залежить саме від білків, що в ній експресуються, і які є мішенню для Ca<sup>2+</sup>-кальмодулінкіназ.

Другим молекулярним продуктом гідролізу PIP<sub>2</sub> фосфоліпазою С є *діацилгліцерол*. Ця ліпідна молекула залишається в плазматичній мембрані, де спільно з *фосфатидилсерин*ом активує деяких членів іншого сімейства серин-треонінових кіназ, відомих як протеїнкіназа С. Ці розчинні кінази переміщуються в мембрану у відповідь на збільшення Ca<sup>2+</sup> в цитозолі (*викликане звільненням IP<sub>3</sub>*) і потім активуються комбінованим впливом Ca<sup>2+</sup>, *діацилгліцеролу* та *фосфатидилсерину*. Будучи активованими, ці кінази фосфорилують специфічні для клітини групи субстратних білків, які включають багато іонних каналів, рецепторів та інші кінази, що в кінцевому рахунку збільшує генну транскрипцію.



**Інші процеси сигнальної трансдукції, що регулюються G-білками.** На додаток до описаних ферментів зовсім недавно було показано, що G-білки також модулюють активність вольтажзалежних іонних каналів. Як видно з *таблиці 2*, багато гормонів і нейромедіаторів регулюють як вторинні месенджери, так і йонні канали, активуючи один G-білок. Наприклад,  $G_s$  стимулює як аденілатциклазу, так і деякі типи  $Ca^{2+}$ -каналів.

Вочевидь, подальше з'ясування механізмів прямої та зворотної регуляції рецепторних систем сигнальної трансдукції є одним із найважливіших наукових завдань майбутнього.

### Рецептори, що пов'язані з ферментами

*Тирозинкіназні рецептори.* Ця група рецепторів опосередковує сигнал від низки ендогенних речовин, зокрема від інсуліну, епідермального фактора росту (*EGF*), тромбоцитарного фактора росту (*platelet-derived growth factor – PDGF*).

Ці рецептори сформовані одним поліпептидним ланцюгом, що пронизує цитоплазматичну мембрану, утворюючи 3 домени: лігандзв'язуючий екстрацелюлярний, трансмембранний та інтрацелюлярний, який містить ділянку, що забезпечує ферментативну активність (*рис. 1*). Деякі з цих рецепторів, наприклад, інсуліновий, існують у вигляді димерів з двох рецепторів, пов'язаних один з одним нековалентними зв'язками.

Інші, такі як EGF-рецептор, існують всередині мембрани в одиничній формі і утворюють димер у відповідь на приєднання ліганду до кожної субодиниці. У будь-якому випадку зв'язування фактора росту з рецептором призводить до алостеричної активації тирозинкіназної активності в цитоплазматичному домені рецептора.

Перший крок у цій активації включає перехресне фосфорилування множинних залишків тирозину двох рецепторних субодиниць всередині інтрацелюлярного домену. Це автофосфорилування діє як сигнал зв'язування інших внутрішньоклітинних білків, тирозинові залишки яких фосфорилуються рецептором і таким чином активуються. Специфічність клітинної відповіді детермінується специфічними для цієї клітини комбінаціями білків, які приєднуються до рецепторів факторів росту.

Останнім часом було ідентифіковано велику кількість білків, що приєднуються до активованих рецепторів факторів росту. Маючи різну структуру, ці білки включають 2 консервативні домени, відомих як  $SH_2$  та  $SH_3$  (*Src homology region*). Уперше вони були виявлені в протоонкогені, названому Src-білок, звідси й назва.  $SH_2$ -домени розпізнають фосфотирозини на рецепторах факторів росту, функції  $SH_3$ -доменив поки що незрозумілі.

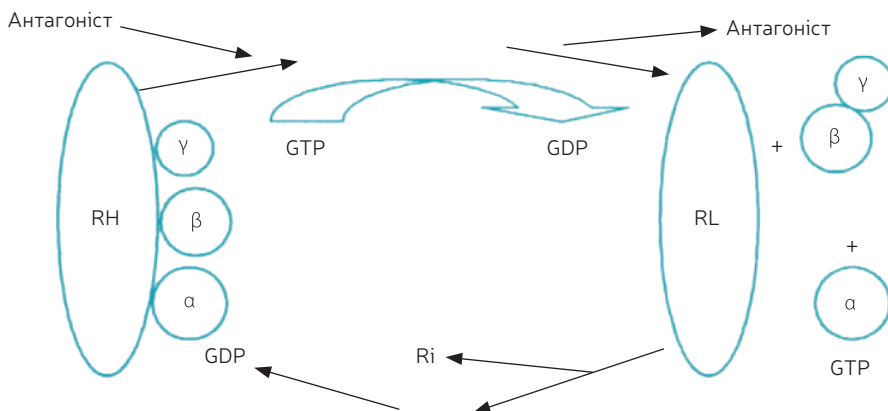
Характеристика білків, що містять  $SH_2$ - та  $SH_3$ -домени, є сьогодні предметом багатьох досліджень. Роль деяких із них показана. Наприклад, одним з механізмів, яким фактори росту регулюють клітинний ріст і диференціювання, є активація каскаду протеїнкіназ, відомих як мітогенактивовані протеїн-

кінази (*mitogen activated protein kinase*) (*MAP kinase pathway*). Активація цього шляху ініціюється фосфорилуванням тирозинів білка Grb2, що містить SH<sub>2</sub>- та SH<sub>3</sub>-домени. SH<sub>3</sub>-домен на Grb2 приєднує інший білок, відомий як mSOS, і спільно комплекс Grb2/mSOS активує Ras, мономерний G-білок.

Ras має структуру, аналогічну α-субодиниці G-білків, яка взаємодіє з 7-трансмембранними (*спряженими з G-білками*) рецепторами та активується й інактивується схожими механізмами (рис. 2). Звідси взаємодія Ras із Grb2/mSOS прискорює метаболізм ГДФ на ГТФ на Ras, стимулюючи його активацію.

Наступний крок у цьому каскаді включає, певно, активацію Ras серин/треонінкінази, відомої як Raf. Raf потім активує шляхом фосфорилування іншу кіназу, MEK (відому як MAP-кіназна кіназа), яка, у свою чергу, фосфорилує MAP-кіназу. MAP-кіназа здатна проходити крізь ядерну мембрану, і в ядрі вона фосфорилує різні фактори транскрипції. Ці зміни транскрипції генів ініціюють процеси проліферації або диференціювання.

Інші білки, що взаємодіють із рецепторами факторів росту, здатні регулювати внутрішньоклітинні вторинні месенджери. Наприклад, члени сімейства фосфоліпази с-γ, які регулюють рівень внутрішньоклітинного IP<sub>3</sub> та діацилглицеролу, так само як і сімейство PLC-β, що обговорювалося вище, містять SH<sub>2</sub>- та SH<sub>3</sub>-домени і можуть бути активовані тирозинкіназними рецепторами. Поки що з рецепторів факторів росту тільки інсулінові використовуються як фармакологічні мішені у хворих на діабет. Однак роль цих рецепторів у клітинному рості, неконтрольоване проведення через них сигналів при запальних та неопластичних захворюваннях визначають великий інтерес у розробці агентів, що блокують їхню активність. Наприклад, мутантні Ras-білки були виявлені у понад 30 % пухлин людини. Тому зараз для лікування пухлин розро-



**Рис. 2.** Цикл активації — інактивації G-білка. α-, β-, γ-субодиниці G-білка; GDP — гуанозинфосфат; GTP — гуанозинтрифосфат; P<sub>i</sub> — фосфат; RH — високоафінний рецептор; RL — низькоафінний рецептор

**MEDLIT**  
медична література

**КУПИТИ**