

**Методические рекомендации по разработке персонифицированных
методов применения кофеина в спорте высших достижений с целью
повышения физической работоспособности**

Москва 2013

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Введение.....	
1. Метаболизм кофеина и особенности его распада и выведения из организма в зависимости от генетического статуса человека.....	5
1.1. Метаболизм кофеина.....	5
1.2. Индивидуальная восприимчивость к кофеину.....	9
2. Физиологическое действие кофеина на метаболизм скелетных мышц и функции сердечно-сосудистой системы.....	16
3. Эффекты применения кофеина на физическую и умственную работоспособность спортсменов.....	24
Заключение.....	32

Введение

Кофеин относится к эргогенным препаратам, которые оказывают стимулирующее действие на нервную и мышечную системы и приводят к повышению умственной и физической работоспособности, а также к уменьшению усталости и сонливости. Отмечено, что прием кофеина до (3-6 мг на 1 кг веса) или во время (1-2 мг на 1 кг веса) физической нагрузки значительно повышает физическую работоспособность, действуя напрямую на нервную, мышечную и жировую ткани. Кофеин также укорачивает время реакций, учащает и углубляет дыхание, оказывает положительный ино-, хроно-, батмо- и дромотропный эффект, стимулирует сосудодвигательный центр и оказывает непосредственное релаксирующее действие на сосудистую стенку, что приводит к расширению сосудов сердца, скелетных мышц и почек, при этом тонус церебральных артерий повышается (вызывает сужение сосудов головного мозга, что сопровождается снижением мозгового кровотока и давления кислорода в головном мозге).

Действие кофеина (как и других психостимулирующих средств) в значительной степени зависит от типа высшей нервной деятельности и особенностей работы ферментов печени. Ген CYP1A2 кодирует фермент полипептид 2-го типа цитохрома P-450, который локализован в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени и активируется под воздействием полициклических ароматических углеводов, таких как кофеин. CYP1A2 метаболизирует в печени около 95% всего поступающего в организм кофеина за счет метилирования.

В позиции 734 гена CYP1A2 примерно у половины населения европейской популяции встречается замена нуклеотида А на С, которая приводит к снижению ферментативной активности. Носители вариантного гена метаболизируют кофеин медленно (в 4 раза медленнее, чем носители нормальной версии гена). Показано, что избыток приема кофеина (в виде

кофе) значительно повышает риск возникновения инфаркта миокарда у носителей вариантного гена. Также установлено, что у спортсменов-стайеров с вариантным геном прием кофеина повышает физическую работоспособность в меньшей степени. Поэтому, дозирование кофеина должно производиться с учетом индивидуальных особенностей спортсменов.

В спортивной практике считается, что 1) прием кофеина эффективен в повышении физической работоспособности при условии применения малых и средних дозировок (3-6 мг/кг); более высокие дозировки не приводят к дальнейшему повышению работоспособности; дозировки должны подбираться индивидуально; 2) кофеин обладает более выраженным эргогенным эффектом, если его принимать в виде порошка, нежели в виде кофе; 3) кофеин обладает психостимулирующим эффектом, как во время выполнения изнурительных физических нагрузок, так и при долгом лишении сна; 4) кофеин значительно повышает выносливость, в особенности в видах спорта, где требуется проявление скоростной выносливости и спринтерских ускорений на финише при преодолении длинных дистанций; 5) прием кофеина может благоприятствовать соревновательной деятельности в игровых видах спорта (таких как регби и футбол), где требуется многократное проявление высокой анаэробной работоспособности на фоне длительного отрезка времени; 6) нет достаточных данных, свидетельствующих о том, что прием кофеина может повысить силовые качества спортсменов.

Таким образом, разработка персонафицированных методов применения кофеина в спорте высших достижений с помощью молекулярно-генетических методов для повышения физической работоспособности является актуальной задачей современной спортивной фармакогенетики.

1. Метаболизм кофеина и его особенности распада и выведения из организма в зависимости от генетического статуса человека

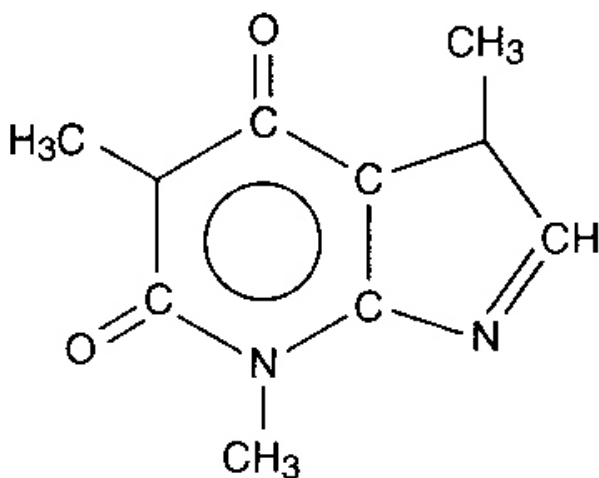
1.1. Метаболизм кофеина

Кофеин (1,3,7-триметилксантин) принадлежит к числу алкалоидов, содержащихся в кофе, чае и в некоторых других растениях. Кроме кофеина в указанных растениях содержатся и другие производные ксантина (теобромин, теофиллин). Кофеин не только выделяют из растений, но и получают синтетическим путем.

Метаболизм.

Кофеин быстро всасывается из пищевого канала. По токсичности кофеин слабее теофиллина, но сильнее теобромина. Кофеин быстро разлагается в организме (примерно 15 % принятой дозы разлагается за 1 ч) путем N-деметилирования и окисления. В результате разложения кофеина образуется ряд метаболитов (1-метилксантин, 7-метилксантин, 1,7-диметилксантин, 1-метилмочевая кислота, 1,3-метилмочевая кислота), которые выделяются с мочой.

Только незначительное количество поступившего в организм кофеина выделяется с мочой в неизменном виде. Химическое название кофеина - 1,3,7-триметилксантин. Ниже представлена структура кофеина.



В чистом виде кофеин - это горький белый порошок, похожий на сахарную пудру. Он хорошо растворим в воде и поэтому легко поступает в кровеносное русло и быстро достигает головного мозга, где проявляются его эффекты. Кофеин определяется в крови через 10 минут после употребления напитка. Пиковая концентрация кофеина в крови возникает через 30-60 минут после употребления, но при наполненном желудке всасывание кофеина в кровь происходит медленнее.

Кофеин продолжает оказывать действие, пока сохраняется в кровеносном русле. Тем временем ферменты в печени расщепляют это химическое соединение и выводят его из организма. Период полураспада кофеина - это время, которое требуется печени, чтобы переработать половину от принятого количества.

Период полураспада различен у многих людей. Обычный период полураспада кофеина у взрослого человека колеблется между двумя-десятью часами, составляя в среднем приблизительно четыре часа. Эта большая разница объясняет, почему некоторые люди могут выпивать большие количества кофе без особого эффекта, в то время как другие чувствуют себя возбужденными, беспокойными и просто не могут переносить кофеин. У мужчин и женщин определяются различные уровни метаболизма кофеина.

Курение стимулирует активность ферментов, которые участвуют в метаболизме кофеина, поэтому курильщики имеют на 50% более высокий уровень метаболизма по сравнению с некурящими людьми. Это означает, что курильщики испытывают действие кофеина в течение более короткого времени и по возможности выпивают больше напитка для корректирования потребностей.

Другие стимуляторы, например алкоголь, снижают степень расщепления кофеина, а пероральные противозачаточные препараты способны утяжелять период полураспада кофеина. Таким образом, женщины,

принимающие эти препараты, сильно реагируют на вторую дозу кофеина, т. к. в крови остается большое количество нерасщепленного кофеина.

Устойчивость к кофеину

У людей, регулярно употребляющих большое количество кофе, развивается устойчивость к кофеину. Это означает, что для достижения желаемого результата они должны выпивать все больше и больше напитка. На самом деле, как только человек достигает этого уровня, кофеин начинает оказывать другие, нежелательные побочные эффекты на организм. До известной степени человек становится чрезмерно стимулированным; появляется нервозность, беспокойство, возбуждение, неустойчивые движения вследствие нарушения кофеином моторной координации на уровне нервов и нервных окончаний. Все эти изменения приводят людей к зависимости от первой, утренней чашки кофе.

В последние годы заметное распространение получили алкогольные и безалкогольные энергетические напитки. В их состав входят витамины, аминокислоты, углеводы, а также кофеин, обеспечивающий тонизирующий эффект. Кофеин (1,3,7-триметилпурин-2,6-дион) - пуриновый алкалоид, применяется в медицине как стимулятор центральной нервной системы: ускоряет обмен веществ, усиливает кровообращение, мышечную активность, снижает утомляемость и боль. В тоже время кофеин оказывает на организм человека и отрицательное влияние. По данным спортивных врачей и диетологов, добавление кофеина в энергетические напитки усиливает усвоение углеводов (фруктозы, глюкозы, сахарозы) из кишечника на 26 %.

Кофеин и углеводы в сочетании способствуют негативному воздействию алкоголя на мозг. При сильных физических нагрузках, когда организм функционирует на пределе возможностей, кофеин-алкогольная дегидратация может привести к летальному исходу. Содержание кофеина и углеводов в продуктах спортивного питания и энергетических напитках строго регламентируется, поскольку максимальный эффект от их применения

достигается при определенной концентрации компонентов, в том числе кофеина и углеводов.

В связи с распространяющейся фальсификацией продуктов пищевой и фармацевтической промышленности актуальность приобретает разработка надежных и легко выполнимых методик раздельного определения компонентов и установления подлинности напитков. Количественное определение углеводов в энергетических напитках затруднено присутствием в их составе кофеина. Известны многочисленные сведения о хроматографических методиках разделения и определения кофеина и углеводов. В таблице 1 представлено содержание кофеина в популярных энергетических напитках.

Таблица 1. Определение кофеина и углеводов в энергетических напитках.

Напиток	Аналит	Заявлено производителем, г/100 см ³	Найдено, г/100 см ³			
			кофеин ($\cdot 10^{-3}$)	глюкоза	фруктоза	сахароза
Adrenaline nature	кофеин	$30.0 \cdot 10^{-3}$	30.7 ± 0.5	1.23 ± 0.06	4.26 ± 0.14	5.67 ± 0.27
	углеводы	12.40*				
Adrenaline rush	кофеин	$30.0 \cdot 10^{-3}$	31.4 ± 1.0	1.20 ± 0.06	2.03 ± 0.11	8.24 ± 0.36
	углеводы	12.54*				
Jaguar	кофеин	$30.0 \cdot 10^{-3}$	31.7 ± 1.5	0.83 ± 0.04	0.88 ± 0.05	9.52 ± 0.39
	углеводы	11.50*				
Strike	кофеин	$30.0 \cdot 10^{-3}$	32.8 ± 1.0	1.18 ± 0.05	1.57 ± 0.07	8.89 ± 0.38
	углеводы	11.50*				
Coca-cola	кофеин	-	9.5 ± 0.5	2.85 ± 0.13	2.91 ± 0.14	4.80 ± 0.24
	углеводы	10.60*				

Примечание: * - суммарное содержание углеводов.

1.2. Индивидуальная восприимчивость к кофеину

Общие вопросы индивидуальной восприимчивости к фармпрепаратам и БАДам в спорте

Высококвалифицированные спортсмены представляют собой биологический феномен генетически одаренных людей, обладающих рядом уникальных свойств, не присущих среднестатистическим людям. Они прошли отбор, продемонстрировали свою силу, скорость, выносливость, психическую устойчивость, способность переносить экстремальные физические нагрузки, граничащие с возможностями человека .

Это зависит от особенностей строения и функциональных возможностей скелетных мышц (быстрые или медленные волокна, скорость восстановления энергетических депо, содержание оксида азота, молекулярные взаимодействия актина с миозином) и многих других факторов.

Нет такого вида деятельности, как в спорте, где бы нервное и физическое напряжение достигало столь высоких величин (рекордов). Причем на протяжении последних десятилетий в одних видах рекорды постоянно повышаются (стай), а в других они более стабильны (спринт), несмотря на многообразные варианты изменения тактики тренировки опытными тренерами.

На практике врачи и тренеры нередко встречаются с тем, что чувствительность к биологически активным веществам (БАВ) у спортсменов может быть различной (меньшей, большей или никакой). Практически все спортсмены высокой квалификации применяют недопинговые средства восстановления (лекарственные вещества - ЛВ и биологически активные добавки к пище - БАД).

Их цель:

- 1) восстановить энергетический механизм спортсмена для многодневных соревнований или учебно-тренировочного сбора;
- 2) поддержать пластический обмен веществ (анаболическую функцию) при интенсивном распаде белков в результате интенсивных физических нагрузок;
- 3) компенсировать недостаток макро- и микроэлементов и воды;
- 4) нормализовать функцию клеточной и гуморальной иммунной системы (уровень всех иммуноглобулинов, компонентов комплемента, Т- и В-лимфоцитов, иммунокомпетентных клеток и др.);
- 5) привести в соответствие с нормой факторы неспецифической защиты организма (трансферины, гаптоглобины и другие);
- 6) восстановить системы регуляции гомеостаза нервной и эндокринной: гипоталамус - гипофиз - исполнительные железы;
- 7) нормализовать генотипический статус организма (синтез всех видов РНК, рибосомальный синтез структурных и иммунных белков, факторы свертывания крови и др.);
- 8) установить динамическое равновесие систем, метаболической трансформации эндогенных и экзогенных биологически активных веществ (цитохром Р450-зависимых систем микросомального окисления; метилирования и др.).

Как видно из перечня задач восстановления в спорте, это серьезное исследование (мониторинг) и коррекция функционального состояния спортсмена, требующие доскональных фармакодинамических, фармакокинетических и фармакогенетических исследований. Под мониторингом мы понимаем всесторонний контроль за состоянием спортсмена, а также контроль за действием БАД на динамику адаптации к физической нагрузке в учебно-тренировочном процессе и соревнованиях.

Клиническая фармакология позволяет понять механизм действия лекарственного препарата в организме, его судьбу и индивидуальную

чувствительность. Три составляющие (в графе 3) и являются предметом клинической фармакологии, однако принципиально отличаются методами анализа и интерпретации полученных данных (в диапазоне от молекулярно-биологических до популяционных).

Для назначения БАВ спортсменам необходимо уточнение следующих методических и методологических вопросов:

- Экспериментальное изучение механизма действия и практическое внедрение новых БАВ, влияющих на функциональное состояние центральной и периферической нервных систем (фармакодинамика), а также работающих мышц.

- Изучение судьбы лекарственного препарата (транспорт белками крови, связь с мембранными или внутриклеточными рецепторами, биотрансформация метаболизирующими ферментами, выведение) в организме (фармакокинетика).

- Соответствие мониторинга состояния спортсмена (функциональная диагностика) и механизма действия препарата у больных (клиническая фармакология).

- Выбор наиболее эффективных БАВ в конкретном виде спорта.

- Обоснование дозы назначаемых препаратов и длительности курса лечения.

- Индивидуальная чувствительность спортсменов (фармакогенетика).

- Оценка фармакологического эффекта по субъективным и объективным показателям в динамике.

Общая характеристика биологически активных веществ

Препараты, влияющие на центральную и вегетативную нервную системы, характеризуются довольно широким спектром фармакологического действия при поражениях центральной и периферической нервных систем, так как наряду с эндокринной системой контролируют практически все функции организма. Биологически активные вещества (БАВ) содержатся в

растительных и животных организмах, органических и неорганических веществах, питательных ингредиентах, которые по своей химической структуре являются метаболитами, субстратами, ферментами, гормонами, макро- и микроэлементами и синтезированными молекулами и их аналогами или антагонистами, созданными методами химического и микробиологического синтеза, генной инженерии и других технологических процессов.

Кофеин метаболизируется ферментами печени системы биотрансформации. Биотрансформация ксенобиотиков или лекарственных средств (ЛС) - это изменение химической структуры лекарственных веществ и их физико-химических свойств под действием ферментов организма. Основной направленностью этого процесса является превращение липофильных веществ, которые легко реабсорбируются в почечных канальцах, в гидрофильные полярные соединения для эффективной элиминации.

В процессе биотрансформации, как правило, происходит снижение активности (токсичности) исходных веществ. Биотрансформация липофильных ЛС в основном происходит под влиянием ферментов печени, локализованных в мембране эндоплазматического ретикула гепатоцитов. Различают два основных вида метаболизма ЛС: несинтетические (метаболическая трансформация) и синтетические реакции (конъюгация). Лекарственные вещества (ЛВ) могут подвергаться метаболической биотрансформации и конъюгации.

Большинство ЛВ сначала метаболизируется при участии несинтетических реакций с образованием реакционно-способных метаболитов, а затем вступают в реакции конъюгации. К метаболической трансформации относятся следующие реакции: окисление, восстановление, гидролиз. Многие липофильные соединения подвергаются окислению в печени под влиянием микросомальной системы ферментов, известных как

оксидазы «смешанных функций», или монооксигеназы. Основными компонентами этой системы являются цитохром P450 редуктаза и цитохром P450 гемопротейн, который связывает молекулы лекарственного вещества и кислород в своем активном центре. Реакция протекает при участии НАДФН. В результате происходит присоединение одного атома кислорода к субстрату с образованием гидроксильной группы.

Метаболизм лекарственных средств имеет существенные индивидуальные различия, в основном обусловленные полиморфизмом изоферментов системы цитохрома P450.

В популяции доля измененных генов может достигать 10-30%. В результате полиморфизма индивидуум может обладать как повышенной, так и пониженной способностью к биотрансформации, в связи с чем, носитель аллельного гена может нестандартно реагировать на терапевтические дозы лекарственного средства. При этом возможно развитие побочных эффектов, обусловленных как низкой действующей концентрацией лекарства (быстрый тип метаболизма, отсутствие желаемого эффекта), так и его передозировкой (медленный тип метаболизма). Кроме того, биотрансформация лекарственных средств в организме находится в зависимости от возраста, пола, окружающей среды, характера питания, заболеваний.

В настоящее время известно более тысячи изоферментов цитохрома P450, подразделяемых на семейства и подсемейства. Лекарственные вещества могут быть субстратами двух и более изоферментов, при этом различные изоферменты способны метаболизировать одно вещество в различных участках его молекулы. Наиболее важными для метаболизма лекарственных средств и наиболее хорошо изученными являются CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4. Наибольшее количество ЛВ метаболизируется при участии CYP3A4.

CYP1A2 представляет собой белок, состоящий из 515 аминокислотных остатков, имеющих молекулярную массу 58 кДа. Ген CYP1A2 находится в 15

хромосоме, локусе 15q22-qter. Ген CYP1A2 обнаруживается, в основном, в печени. Отсутствует в печени новорожденных детей, к году его количество составляет 50% от дозы взрослого, что необходимо учитывать при проведении терапии субстратами CYP1A2 у детей раннего возраста.

Субстратами CYP1A2 являются более 30 лекарственных средств, принадлежащих к различным фармакологическим группам: кофеин, амитриптилин, ацетаминофен, верапамил, галоперидол, дезипрамин, диазепам, zileuton, имипрамин, клозапин, напроксен, мексилитен, пропранолол, оланзапин, ретиноиды, теуфиллин, фенацетин, эстрадиол, варфарин и др.

Индукторами являются фенobarбитал, омепразол, рифампицин, вещества, содержащиеся в сигаретном дыме и жареной на угле пище (бензопирены, метилхолантрены), брокколи, брюссельская капуста. Ингибиторы - ципрофлоксацин, циметидин, кларитромицин, эритромицин. Следовательно, новорожденным детям и детям первого года жизни не желательно, ввиду возрастного снижения CYP1A2 проводить лечение, сочетающее в себе субстраты и ингибиторы CYP1A2. Кроме того, употребление в пищу в этот период брокколи и брюссельской капусты также может способствовать возникновению нежелательных побочных эффектов.

Ген *CYP1A2* имеет ряд мутаций. Доказано клиническое значение полиморфного аллеля 2964 (G/A), приводящего к уменьшению активности CYP1A2. В литературе есть работы, показывающие взаимосвязь полиморфизма гена CYP1A2 с заболеваниями. Так установлено, что гаплотип CYP1A1*1A является маркером развития профессионального бронхита.

Полиморфизм гена цитохрома P-450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 2 (CYP1A2)

Ген CYP1A2 кодирует фермент цитохром P-450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 2. Фермент локализован в эндоплазматическом

ретикулуме и активизируется под воздействием полициклических ароматических углеводов, таких как кофеин, афлатоксин В1, ацетоминофен и некоторые компоненты сигаретного дыма. CYP1A2 метаболизирует в печени около 95% всего поступающего в организм кофеина за счет метилирования.

В позиции 734 гена CYP1A2 примерно у половины населения европейской популяции встречается замена нуклеотида А на С (CYP1A2*1F; rs762551), которая приводит к снижению ферментативной активности. Это означает, что носители CYP1A2*1F аллеля метаболизируют кофеин медленно, а гомозиготы по CYP1A2*1A аллелю – быстро (в 4 раза быстрее, чем носители CYP1A2*1F аллеля) (Castorena-Torres et al., 2005; Cornelis et al., 2006; Sachse et al., 1999).

В исследовании, в котором приняло участие более 2000 больных, перенесших инфаркт миокарда, было показано, что лишняя чашка кофе (норма – одна чашка) значительно повышает риск возникновения инфаркта миокарда у носителей CYP1A2*1F аллеля (2-3 чашки в день на 36%, более 3 – на 64%), в то время как количество выпитого кофе у носителей CYP1A2*1A аллеля с инфарктом миокарда не ассоциировалось.

Более того, прием до 3 чашек кофе в день у них вызывал благоприятный эффект на сердечно-сосудистую систему (Cornelis et al., 2006). Также установлено, что у спортсменов-стайеров с вариантным геном прием кофеина повышает физическую работоспособность в меньшей степени. Поэтому, дозирование кофеина должно производиться с учетом индивидуальных особенностей спортсменов.

Таким образом, спортсменам, являющимся носителями CYP1A2*1F аллеля можно рекомендовать ограничение потребления кофеина и других препаратов, содержащих кофеин, используемых в качестве стимуляторов умственной и физической работоспособности.

2. Физиологическое действие кофеина на метаболизм скелетных мышц и функции сердечно-сосудистой системы

Кофе - один из самых популярных напитков в мире, его использует в питании большинство населения. Кофеин, сочетая психостимулирующие и аналептические свойства, облегчает восприятие, ускоряет течение ассоциативных процессов, улучшает функции органов чувств, повышает настроение, способность к восприятию внешних раздражений, психомоторную активность.

Кофеин увеличивает диурез, стимулирует желудочную секрецию, обладает иммуотропной активностью, влияет на интенсивность гуморального иммунитета. Под влиянием кофеина усиливается сердечная деятельность, повышается артериальное давление. При нарушениях мозгового кровообращения, протекающих по типу ангиоспазмов, тромбозов, сосудисто-мозговой недостаточности, введение кофеина вызывает сосудорасширяющий эффект.

Несмотря на достаточно широкий интерес исследователей к проблеме влияния кофе и кофеина на реакцию физиологических систем организма человека, до настоящего времени остается недостаточно освященным вопрос изменения функций кардиоваскулярной системы и жидкостных объемов, имеющих важное значение в поддержании гомеостаза и адаптации организма человека.

Прием кофеина вызывает повышение минутной производительности сердца, увеличение сердечного индекса, усиление хронотропного эффекта в одних случаях и его ослабление - в других.

Экспериментальные исследования, во время которых измерялась электрическая активность головного мозга, показали, что кофеин, содержащийся в одной или двух чашках быстрорастворимого кофе, значительно изменяет уровень мозговой активности от обычного состояния

покоя до высокоактивного состояния. Именно поэтому кофеин назвали «психотропным средством».

Кофеин оказывает влияние на головной мозг, блокируя действие аденозина, другого воздействующего на психику химического соединения, находящегося во всем организме. Аденозин замедляет выброс медиаторов - химических соединений, которые передают нервные импульсы от одной нервной клетки до другой. В этом заключается успокаивающий эффект аденозина на организм. Без успокаивающего и управляющего эффектов аденозина нервные клетки продолжают быстро возбуждаться. Кофеин блокирует действие аденозина, и таким образом оказывает стимулирующее действие.

Кофеин также стимулирует надпочечники, увеличивая в крови уровень стрессовых гормонов - адреналина, норадреналина и кортизола. Эти гормоны вырабатываются, когда человек тревожится, пугается, сердится или возбуждается, и порождают в ответ на стресс реакцию организма «бороться или бежать». Эти гормоны также возбуждают и стимулируют головной мозг. Поэтому кофеин в целом не только повышает степень воздействия стресса на организм (выработкой стрессовых гормонов), но и блокирует действие аденозина, одного из химических соединений, снимающих стресс. Неудивительно, что после каждой чашки кофе человек ощущает себя возбужденным и активным.

В настоящее время существуют лишь единичные завершённые клинические исследования, изучавшие взаимосвязь употребления кофе и изменения мозгового кровообращения. Ю.В. Бардик, Э.А. Середенко показано, что при нормальном артериальном давлении кофеин вызывает расширение сосудов головного мозга. Внутривенное введение кофеина как сосудорасширяющего средства успешно применяется при нарушениях мозгового кровообращения, протекающих по типу ангиоспазмов, тромбозов, сосудисто-мозговой недостаточности. Вместе с тем, некоторые авторы

относят кофеин к средствам, оказывающим сосудосуживающий эффект в отношении церебральных сосудов, что во многом объясняет благоприятное влияние кофеина при мигрени.

Данные, полученные в ходе РЭГ-исследования, свидетельствуют о функциональных изменениях мозгового кровотока под влиянием кофеина. Изменения артериального сосудистого русла, в общем, сводились к повышению периферического сосудистого сопротивления, увеличению тонуса магистральных сосудов и мозговых сосудов среднего и мелкого калибра, вследствие чего происходил вазоспазм сосудов данного бассейна. Указанные изменения в целом приводят к регуляторному дисбалансу, снижению поступления крови по этим сосудам и, как следствие, снижению микроциркуляции головного мозга. Функциональные сдвиги венозного кровообращения происходили в направлении уменьшения застойных явлений, улучшения оттока венозной крови из полости черепа.

В последние годы все чаще обсуждается возможность профилактических мероприятий сахарного диабета 2 типа, в частности возможности предупреждения развития этого заболевания с помощью коррекции диеты. Большинство ранее проведенных крупных исследований были сфокусированы на влиянии макронутриентов, тогда как микронутриенты и фитохимические составляющие могут оказывать самостоятельное воздействие на углеводный и липидный обмен.

Для исследований влияния кофе на риск развития сахарного диабета 2 типа (СД-2), проведенных в США и Европе, было привлечено 193 437 участников, из них 8 394 человека с СД-2. По сравнению с пациентами, выпивавшими не более двух чашек кофе в день, суммарный риск развития СД-2 составил 0,65 для пациентов, потребляющих 6-7 чашек кофе ежедневно и 0,72 - для тех, кто довольствовался 4-6 чашками.

По результатам семи европейских исследований, суммарный риск СД-2 у людей, потребляющих 3-4 чашки кофе, составил 0,82 по сравнению с выпивающими 0-2 чашки в день.

Позитивный эффект кофейных зерен наблюдался в отношении коррекции СД-2 и НТГ, в то время как позитивного влияния не регистрировалось при нарушении гликемии натощак. Эти данные, как и отсутствие влияния кофе на первую фазу секреции инсулина, дают основания предположить, что кофе повышает чувствительность клеток к инсулину.

Биологическая эффективность зерен кофе обусловлена его основными составляющими: кофеином, хлорогеновой кислотой и магнием. Кофеин является антагонистом аденозиновых рецепторов и стимулирует выброс эпинефрина, который оказывает позитивное влияние на углеводный обмен. В опытах на животных увеличение выброса эпинефрина ускоряет окисление липидов и увеличивает секрецию UCP (uncoupling protein).

Хотя снижение риска СД-2 было доказано и при приеме декафеинированного напитка, кофе без кофеина снижал уровень С-пептида, что может косвенно свидетельствовать об улучшении чувствительности к инсулину. Вероятнее всего, этот эффект обусловлен действием других ингредиентов зерен кофе.

Так, по экспериментальным данным, хлорогеновая кислота уменьшает обратный захват глюкозы печенью путем подавления глюкоза-6-фосфатазы и ее транслоказы-1. Предполагается, что эта кислота стимулирует секрецию инкретина и глюкагоноподобного белка, который обладает протективным эффектом в отношении бета-клеток. А влиянием хлорогеновой кислоты на инкретин можно объяснить позитивный эффект кофе на результаты перорального глюкозотолерантного теста.

Антиоксидантный эффект хлорогеновой кислоты проявляется в изменении минерального состава клеточной цитоплазмы и подавлении обратного захвата N-нитро соединений, которые стимулируют апоптоз бета-

клеток. Содержащаяся в кофейных зернах магнeзия, а также N-метилникотиновая кислота и ниацин, которые оказывают позитивное влияние на липидный и углеводный обмен, снижают уровень печеночных трансаминаз.

Фармакологическое действие кофеина

Кофеин - психостимулирующее и analeптическое средство, производное метилксантина.

- Конкуpентно блокирует центральные и периферические A1 и A2 аденозиновые рецепторы.
- Тормозит активность ФДЭ в ЦНС, сердце, гладкомышечных органах, скелетных мышцах, жировой ткани, способствует накоплению в них цАМФ и цГМФ (данный эффект наблюдается при применении только в высоких дозах).
- Стимулирует центры продолговатого мозга (дыхательный и сосудодвигательный), а также центр n.vagus, оказывает прямое возбуждающее влияние на кору головного мозга.
- В высоких дозах облегчает межнейрональную проводимость в спинном мозге, усиливая спинномозговые рефлексy.
- Повышает умственную и физическую работоспособность, стимулирует психическую деятельность, двигательную активность, укорачивает время реакций, временно уменьшает утомление и сонливость.
- В малых дозах преобладает эффект стимуляции, а в больших - эффект угнетения нервной системы.
- Учащает и углубляет дыхание.
- Обычно оказывает положительный ино-, хроно-, батмо- и дромотропный эффект (поскольку влияние на ССС складывается из

прямого стимулирующего действия на миокард и одновременного возбуждающего влияния на центры n.vagus, результирующий эффект зависит от преобладания того или иного действия).

- Стимулирует сосудодвигательный центр и оказывает непосредственное релаксирующее действие на сосудистую стенку, что приводит к расширению сосудов сердца, скелетных мышц и почек, при этом тонус церебральных артерий повышается (вызывает сужение сосудов головного мозга, что сопровождается снижением мозгового кровотока и давления кислорода в головном мозге).
- АД изменяется под действием сосудистых и сердечных механизмов влияния кофеина: при нормальном исходном АД кофеин не изменяет или слегка повышает его, при артериальной гипотензии нормализует его.
- Оказывает спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру (в т.ч. бронходилатирующий эффект), на поперечнополосатую - стимулирующее. Повышает секреторную активность желудка.
- Оказывает умеренное диуретическое действие, что обусловлено снижением реабсорбции ионов натрия и воды в проксимальных и дистальных почечных канальцах, а также расширением сосудов почек и увеличение фильтрации в почечных клубочках.
- Снижает агрегацию тромбоцитов и высвобождение гистамина из тучных клеток.
- Повышает основной обмен: увеличивает гликогенолиз, повышает липолиз.

Показания: заболевания, сопровождающиеся угнетением ЦНС, функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем (в т.ч. отравления опиоидными анальгетиками, инфекционные заболевания), спазмы сосудов

головного мозга, снижение умственной и физической работоспособности, сонливость.

Режим дозирования: вводят п/к или принимают внутрь. Взрослым - по 100-200 мг 2-3 раза; детям - по 25-100 мг 2-3 раза.

Побочное действие: со стороны ЦНС: нарушение сна, возбуждение, беспокойство; при длительном применении возможно привыкание. Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, повышение АД, аритмии. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Противопоказания: артериальная гипертензия, органические заболевания сердечно-сосудистой системы (в т.ч. выраженный атеросклероз), глаукома, повышенная возбудимость, нарушения сна, старческий возраст.

Особые указания: возможно применение в виде моно- или в составе комбинированной терапии.

Лекарственное взаимодействие: при одновременном применении уменьшается действие снотворных препаратов и средств для наркоза. При одновременном применении возможно усиление действия анальгетиков-антипиретиков, салициламида, напроксена. При одновременном применении эстрогенов (гормональных контрацептивов, средств для ЗГТ) возможно повышение интенсивности и длительности действия кофеина за счет ингибирования эстрогенами изофермента CYP1A2.

При одновременном применении аденозина кофеин уменьшает повышенную ЧСС и изменения АД, вызванные инфузией аденозина; уменьшает вазодилатацию, обусловленную действием аденозина. При одновременном применении возможно повышение биодоступности, скорости всасывания и концентрации в плазме крови ацетилсалициловой кислоты.

При одновременном применении мексилетин уменьшает клиренс кофеина и повышает его концентрации в плазме, по-видимому, за счет ингибирования мексилетином метаболизма кофеина в печени.

Метоксален уменьшает выведение кофеина из организма с возможным усилением его эффекта и развитием токсического действия. Вследствие индукции микросомальных ферментов печени под влиянием фенитоина при его одновременном применении происходит ускорение метаболизма и выведения кофеина.

Флуконазол и тербинафин вызывают умеренное повышение концентрации кофеина в плазме крови, кетоконазол – менее выраженное. Наиболее выраженные увеличение AUC и уменьшение клиренса наблюдаются при одновременном применении кофеина с эноксацином, ципрофлоксацином, пипемидовой кислотой; менее выраженные изменения – с пефлоксацином, норфлоксацином, флероксацином. При одновременном применении кофеин ускоряет всасывание эрготамина.

3. Эффекты применения кофеина на физическую и умственную работоспособность спортсменов

Общие аспекты

До 2004 года применение кофеина было ограничено Всемирным Антидопинговым Агентством (ВАДА) - уровень его содержания в моче выше 12 мкг/мл считался допингом. Также измерялась его концентрация и в крови. Однако после 2004 года все ограничения на содержание кофеина в организме спортсменов были сняты - кофеин был полностью исключен из запрещенного списка ВАДА.

Кофеин относится к эргогенным препаратам, которые оказывают стимулирующее действие на нервную и мышечную системы и приводят к повышению умственной и физической работоспособности, а также к уменьшению усталости и сонливости. Отмечено, что прием кофеина до (3-6 мг на 1 кг веса) или во время (1-2 на 1 кг веса) физической нагрузки значительно повышает физическую работоспособность, действуя напрямую на нервную, мышечную и жировую ткани. Действие кофеина (как и других психостимулирующих средств) в значительной степени зависит от типа высшей нервной деятельности и особенностей работы ферментов печени.

В спортивной практике считается, что

- 1) прием кофеина эффективен в повышении физической работоспособности при условии применения малых и средних дозировок (3-6 мг/кг); более высокие дозировки не приводят к дальнейшему повышению работоспособности; дозировки должны подбираться индивидуально;
- 2) кофеин обладает более выраженным эргогенным эффектом, если его принимать в виде порошка, нежели в виде кофе;
- 3) кофеин обладает психостимулирующим эффектом, как во время выполнения изнурительных физических нагрузок, так и при долгом лишении сна;

4) кофеин значительно повышает выносливость, в особенности в видах спорта, где требуется проявление скоростной выносливости и спринтерских ускорений на финише при преодолении длинных дистанций;

5) прием кофеина может благоприятствовать соревновательной деятельности в игровых видах спорта (таких как регби и футбол), где требуется многократное проявление высокой анаэробной работоспособности на фоне длительного отрезка времени;

6) нет достаточных данных, свидетельствующих о том, что прием кофеина может повысить силовые качества спортсменов.

Кофеин и выносливость

Интерес к кофеину, как к средству повышающему выносливость, возник после исследований опубликованных в 1978-80 годах. В 1978 году, велосипедисты, принявшие 330 миллиграмм кофеина (5 мг/кг, миллиграмм на килограмм веса тела) за час до педалирования с интенсивностью 80% от VO_{2max} , смогли крутить педали до полного изнеможения на 19% дольше (90 минут по сравнению с 75 минутами). В 1979 году было установлено, что после употребления 250 миллиграмм кофеина общее количество работы, выполняемой в течение 2 часов, возросло на 20%. Эти два исследования позволяли предположить, что утилизация жира для энергии увеличивалась на 30% после потребления кофеина.

Третье исследование, проведенное в 1980 году, установило, что прием 5 мг/кг кофеина снижает потребление мышечного гликогена на 42% и увеличивает использование мышечных триглицеридов на 150% во время 30 минутного педалирования с интенсивностью 70% от VO_{2max} . Позднее, исследований на эту тему было не много, да и результаты их были противоречивы. Однако уже после 1990 года, появилась масса научных работ, которые доказали - кофеин способен улучшать выносливость.

В опытах 1991 года, группа бегунов на длинные дистанции приняла по 9 мг/кг кофеина за час до педалирования и бега до изнеможения с интенсивностью около 85% от VO_{2max} . Средний прирост выносливости для бегового теста составил 44%; для велотеста - 51%. Однако, уровень кофеина в моче у трети испытуемых оказался около или выше 12 мкг/мл.

Обзор кофеиновых исследований показывает, что потребление 3 миллиграмм кофеина на килограмм веса тела способно улучшить выносливость на 20-50% у элитных и менее тренированных спортсменов, которые бегут или крутят педали при интенсивности 80-90% от VO_{2max} . Фактически, доза в 3-6 мг/кг кофеина улучшает работоспособность без повышения уровня кофеина в крови выше установленных ранее норм ВАДА.

Большие дозы (9-13 мг/кг) кофеина часто приводят к побочным явлениям (головокружению, головной боли, бессоннице, желудочным расстройствам), что редко случается после употребления 6 мг/кг кофеина или при более низких дозах.

Кофеин и мощность

Давно известен тот факт, что тренировка выносливости обуславливает комплекс метаболических и морфологических адаптаций, улучшающих сопротивляемость тренированной мускулатуры усталости и повышающий выносливость и/или физические возможности. Последние работы содержат доказательства, что эти процессы можно модифицировать с помощью питания. К примеру, тренировки в условиях пониженного содержания гликогена в мышцах по методике «сдвоенная тренировка через день» более эффективны по сравнению с традиционным режимом ежедневных тренировок уже по истечении 3-10 недель.

Что интересно, этот эффект достигается несмотря на падение максимальной мощности атлета, чаще всего объясняемое снижением уровня гликогена в ходе второй тренировки, что не исключает влияния иных

метаболических или неврологических факторов. В любом случае, обеспечив постоянство доступной спортсмену мощности, можно рассчитывать на еще более впечатляющие результаты.

Кофеин может стать тем самым помощником, позволяющим восстановить утерянную мощность. Предыдущие работы на эту тему показали его эффективность в малых дозах (2-3 миллиграмма на каждый килограмм массы тела) при занятиях высокоинтенсивными упражнениями. Группа сотрудников австралийских научно-медицинских учреждений провела исследование, призванное уточнить степень эффективности этого препарата при нормальном и пониженном уровне гликогена (Lane et al. 2013).

Выборка эксперимента составила 12 тренированных велосипедиста, проезжающих еженедельно от 210 до 400 километров в течение 6 недель, предшествовавших работе и имеющих стаж не менее 3-х лет тренировок на выносливость. Дизайном исследования стал метод латинского квадрата, то есть многоуровневый со второй переменной в виде уровня гликогена и с использованием плацебо вслепую.

После установочной сессии, в ходе которой были определены физиологические параметры каждого испытуемого, и ознакомительных сессий, каждый спортсмен принял участие в четырех экспериментальных сессиях с употреблением кофеина (3 миллиграмма на килограмм массы) или плацебо за 60 минут до упражнений и при разном состоянии гликогена. Для снижения уровня гликогена применялась специальная истощающая сессия за 24 часа (после чего уровень этого вещества успевал восстановиться) или за 2 часа до экспериментальной сессии. Во втором случае, согласно данным предыдущих работ, к моменту эксперимента уровень гликогена составлял примерно 50% от нормы.

Уникальным результатом данной работы стало утверждение, что при любом уровне гликогена кофеин обеспечивает увеличение возможностей атлетов в интенсивной тренировке примерно на 3%. К сожалению, это не

смогло полностью компенсировать падение способностей от недостатка гликогена, которое составило примерно 8%.

Анализируя биохимические маркеры, сопутствующие процессу, авторы отмечают повышение концентрации свободных жирных кислот в плазме крови после приема кофеина. Они приходят к выводу, что необходимы дальнейшие исследования, в том числе на более длительных промежутках тренировок на выносливость, чтобы определить точные механизмы ускоренной адаптации при тренировках с пониженным уровнем гликогена. В качестве вероятных названы сам по себе пониженный уровень гликогена, повышение концентрации свободных жирных кислот или просто сочетание двух тренировок с разной степенью усталости в начале. И может ли небольшая компенсация падения возможностей с помощью кофеина еще более ускорить тренировку выносливости – это тоже еще только предстоит выяснить в ходе будущих исследований.

Кофеин в сочетании с углеводными напитками

Кофеино-углеводные напитки помогают спортсменам достигать более высоких показателей на поле. Ранхордас и соавторы (Ranchordas et al. 2011) провели исследование с участием футболистов, которые употребляли напиток, содержащий смесь из кофеина и углеводов. Углеводы, содержащиеся в этом напитке, отвечали за повышение выносливости. А сочетание углеводов и кофеина также имело положительный эффект на профессиональном уровне спортсмена.

На сегодняшний день существует множество исследований, показывающих, что кофеин и углеводы способны повысить выносливость, но это исследование показывает, что такое сочетание также положительно влияет на спортивное мастерство и работоспособность. Было проведено три разные 90-минутные симуляции футбольных матчей, состоящие из двух 45-минутных сеансов, в течение которых были протестированы ловкость,

качество ведения мяча, точность работы головой и ногами. Этот тест был разработан для имитации игры в футбол, в течение которого участникам пришлось пройти несколько спринтов, провести мяч вокруг конусов и метко ударить по мячу.

Авторы обнаружили, что сочетание углеводов и кофеина позволило игрокам выдержать спринт более высокой интенсивности, а также повысить точность удара и ведение мяча в ходе футбольной симуляции. Эти результаты показывают, что для спортсменов, занимающихся командными видами спорта, где важны выносливость и мастерство, употребление напитка, сочетающего углеводы и кофеин, а не просто углеводы, может значительно повысить работоспособность. Результаты показывают, что футболисты должны отдавать предпочтение именно напиткам, сочетающим эти два компонента, и употреблять их перед игрой и в перерыве.

Кофеин и боли в мышцах

Интересно отметить еще одну особенность кофеина. Боли в мышцах (крепатура) обычно происходят после выполнения новой необычной физической деятельности, особенно, когда она связана с повторными эксцентричными напряжениями, хотя в дальнейшем болезненность постепенно уменьшается. На сегодня не существует единого мнения относительно метода лечения болезненного состояния и признаков быстрого восстановления. В исследовании Карабалаеифар и соавт. (2013) изучали эффективность потребления кофеина и поиска возможных путей уменьшения болезненных ощущений в мышцах. В этом эксперименте принимали участие 16 волейболисток в возрасте 22.5 ± 2.5 , распределенные на 2 однородные группы. Эффект от кофеина в кофе изучался в 5 этапов: за 24 и 12 часов до тренировки, сразу перед тренировкой и сразу после тренировки и через 12 часов после нее. Дозировка из расчета 1 мг на 1 кг веса тела с целью отдаления болезненных ощущений после 50 соскоков с высоты 1 м.

Результаты показали, что потребление кофеина имеет значимое влияние на сокращение всех выраженных признаков болезненности после эксцентричных сокращений. Таким образом, авторы рекомендуют прием кофеина физиотерапевтам, врачам и спортсменам, чтобы уменьшить отдаленные последствия наступления болезненности мышц после возможных телесных повреждений.

Кофеин и умственная работоспособность

Как было описано выше, кофеин стимулирует умственную работоспособность человека за счет прямой стимуляции головного мозга и высвобождения нейротрансмиттеров.

Центральная нервная система контролирует все виды деятельности человека. Связь между мозгом и работающими мышцами осуществляется при помощи нервных волокон и синапсов вегетативной нервной (симпатической и парасимпатической) системы. Нарушение или ослабление этих связей существенным образом влияет на точность выполнения заданий мозга, которые он посылает работающим мышцам, особенно координации движений.

Утомление спортсмена и нарушение координации движений является причиной травм. Центральная и вегетативная нервные системы являются объектом влияния многих нейротропных фармакологических препаратов, таких как кофеин (кора головного мозга, подкорковые образования, стволовая часть мозга, мозжечок, спинной мозг, ганглии спинного мозга, нервно-мышечные синапсы, рецепторы зрительных, тактильных, слуховых и других анализаторов). Головной мозг обладает высокой скоростью обмена веществ с преобладанием аэробных процессов.

У взрослого человека мозг, составляющий 2% от массы тела, потребляет 20-25% всего кислорода, поступающего в организм, и расходует в сутки 400 ккал. Мозг в состоянии покоя поглощает 90% глюкозы крови.

Даже кратковременная гипоксия приводит к необратимым изменениям в деятельности нервных клеток (в коре мозга - через 5-6 мин, в стволовой части - через 15-20 мин, а в спинном мозге - через 20-30 мин).

Основным источником энергии для мозга является глюкоза (115 г в сутки в покое), которая поступает с кровью. Передача нервных импульсов по нейрону и в синапсах, функционирование ионных каналов и синтез нейротрансмиттеров осуществляются за счет энергии АТФ. Поэтому применение препаратов метаболического действия, антиоксидантов и антигипоксантов для поддержки деятельности мозга вследствие ишемии мозга является необходимым восстановительным мероприятием. Функциональные ишемические состояния, переходящие в стойкую ишемию, приводят к возникновению ишемического инсульта, что имеет место как у функционирующих спортсменов, так и у ветеранов спорта.

Анализ за действием вегетотропных средств (М- и Н-холиномиметиков, холинолитиков и антихолинэстеразных средств, равно как и адреномиметиков, адренолитиков и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), предусматривает уточнение молекулярных механизмов синаптической передачи, которая описана многими авторами. Однако практически все из них являются допингами.

Заключение

Многочисленными исследованиями установлено, что прием кофеина до (3-6 мг на 1 кг веса) или во время (1-2 мг на 1 кг веса) физической нагрузки значительно повышает физическую работоспособность, действуя напрямую на нервную, мышечную и жировую ткани.

В спортивной практике считается, что 1) прием кофеина эффективен в повышении физической работоспособности при условии применения малых и средних дозировок (3-6 мг/кг); более высокие дозировки не приводят к дальнейшему повышению работоспособности; дозировки должны подбираться индивидуально; 2) кофеин обладает более выраженным эргогенным эффектом, если его принимать в виде порошка, нежели в виде кофе; 3) кофеин обладает психостимулирующим эффектом, как во время выполнения изнурительных физических нагрузок, так и при долгом лишении сна; 4) кофеин значительно повышает выносливость, в особенности в видах спорта, где требуется проявление скоростной выносливости и спринтерских ускорений на финише при преодолении длинных дистанций; 5) прием кофеина может благоприятствовать соревновательной деятельности в игровых видах спорта (таких как регби и футбол), где требуется многократное проявление высокой анаэробной работоспособности на фоне длительного отрезка времени; 6) нет достаточных данных, свидетельствующих о том, что прием кофеина может повысить силовые качества спортсменов; 7) дозирование кофеина должно производиться с учетом индивидуальных особенностей спортсменов.

Таким образом, применение кофеина с целью повышения физической работоспособности с учетом генетической конституции может значительно повысить уровень подготовки спортсменов.