

РОЛЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЬЮТЕРНЫХ КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПОИСКЕ НОВЫХ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ И ЭРГОГЕННЫХ СРЕДСТВ В СПОРТЕ

Гунина Лариса¹, Горчакова Надежда², Головащенко Роман³, Гулай Виктор³

¹Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, Киев

²Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, Киев

³Научно-учебный институт специальной физической и боевой подготовки и реабилитации Национального университета государственной фискальной службы Украины, Ирпень

Аннотации:

В результате анализа прогнозирования биологических и фармакологических свойств молекул левокарнитина и мелатонина с использованием современных квантово-фармакологических технологий показана высокая степень совпадения с имеющимися на этот счет в литературе данными, полученными эмпирическим путем при проведении исследований у спортсменов. Наличие же новых, не описанных в литературе качеств этих биологически активных субстанций открывает перспективные направления для применения их в новых сферах фармакологии и медицины спорта.

ROLE AND EFFICIENCY OF COMPUTER QUANTUM-PHARMACOLOGICAL TECHNOLOGIES IN SEARCHING FOR NEW ERGOGENIC MEANS IN SPORTS

Gunina Larisa, Gorchakova Nadezda, Golovashchenko Roman, Gulay Victor

As a result of the analysis of the prediction of the biological and pharmacological properties of the molecules of levocarnitine and melatonin using modern quantum-pharmacological technologies, a high degree of agreement with the data available in this respect in the literature obtained empirically in the studies of athletes in the paper was shown. A new, not described in the literature, qualities of these biologically active substances opens up promising directions for their application in new fields of pharmacology and sports medicine, are presented.

РОЛЬ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМП'ЮТЕРНИХ КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ПОШУКУ НОВИХ ЕРГОГЕННИХ ЗАСОБІВ У СПОРТІ

Гунина Лариса, Горчакова Надія, Головащенко Роман, Гулай Віктор

В результаті аналізу прогнозування біологічних і фармакологічних властивостей молекул левокарнітіна і мелатоніну з використанням сучасних квантово-фармакологічних технологій показана висока ступінь збігу з наявними на цей рахунок в літературі даними, отриманими емпіричним шляхом при проведенні досліджень у спортсменів. Наявність же нових, що не описаних в літературі якостей цих біологічно активних субстанцій відкриває перспективні напрямки для застосування їх в нових сферах фармакології та медицини спорту.

Ключевые слова:

спорт, физическая работоспособность, квантовая фармакология, эргогенные средства, анализ структуры молекул, L-карнитин, мелатонин.

sport, physical working capacity, quantum pharmacology, ergogenic means, analysis of the structure of the molecule, L-carnitine, melatonin.

спорт, фізична працездатність, квантова фармакологія, ергогенні кошти, аналіз структури молекули, L-карнітин, мелатонін.

Постановка проблемы и связь с научными задачами исследования. В настоящее время с целью предполагаемого нивелирования побочного действия на организм сверхинтенсивных физических нагрузок возникла крайне "агрессивная" система постнагрузочного восстановления спортсменов, включающая разнонаправленные физические, психологические и, особенно, фармакологические воздействия; последние часто не только не объединены общей логикой использования, но могут противоречить друг другу. При таких условиях использование внутренировочных средств эргогенного характера, то есть стимулирующего физическую работоспособность, должно быть крайне взвешенным и основываться на реальных гомеостатических изменениях в организме спортсменов и знании механизмов влияния фармакологических субстанций.

Главной задачей скрининговых исследований в фармакологии спорта является необходимость не только комплексно оценить выраженность эргогенного влияния нового медикаментозного средства, его безопасность, выделить главные точки приложения биологического воздействия, но и существенно сократить путь к спортсмену [19]. Однако эмпирический поиск новых эргогенных субстанций и оценка механизмов их

стимулирующего действия очень длительны и, с экономической точки зрения, слишком затратны [4, 10].

Работа выполнена в рамках НИР "Технология стимуляции физической работоспособности и профилактики перенапряжения сердечно-сосудистой системы спортсменов с помощью нетоксичных эргогенных средств" (№ госрегистрации 0116U002572).

Анализ публикаций по теме исследования. На сегодня одной из самых современных технологий поиска новых эргогенных фармакологических средств являются квантово-фармакологические, которые позволяют создавать и *a priori* прогнозировать свойства новых лекарственных веществ, в том числе, для стимуляции работоспособности спортсменов. Предварительно проведенный компьютерный скрининг экономит время, материалы и силы при дальнейшем поиске новых эргогенных средств [18, 19]. С этих позиций одной из важнейших задач современной фармакологической науки, и спортивная фармакология не представляет собой исключения, является установление зависимостей между структурой молекулы и свойствами веществ, которые могут быть использованы как средства ускорения восстановления и стимуляции работоспособности.

Достаточно часто при квантово-фармакологических исследованиях применяют компьютерную программу PASS Inet (від англ. *Prediction of Activity Spectra for Substances*) [28, 33], которая реализована в 1998 году и включает в себя обучающую выборку, которая содержит более 45000 биологически активных веществ с известной биологической активностью [16, 20]. Химическая структура любой молекулы представлена в программе PASS в виде оригинальных структурных дескрипторов, которые имеют универсальный характер и с достаточно высокой точностью описывают разнообразные зависимости "структура-свойство". Анализ результатов найденных структурных дескрипторов ведется с применением принципов QSAR (от англ. *Quantitative Structure – Activity Relationships*), то есть с учетом количественной взаимосвязи со структурой и активностью. Метод QSAR использует так называемые квантово-химические дескрипторы – структурные параметры молекулы лекарственного средства или биологически активного вещества, которые получают на основе квантово-химических расчетов. Применение принципов QSAR является одним из путей для объяснения механизмов действия физиологически активных веществ, повышения эффективности поиска и снижения стоимости разработки оригинальных фармакологических средств, в том числе и эргогенный направленности [7, 8, 19].

Целью данной работы является формирование оценки обоснованности и эффективности применения в спортивной фармакологии современных квантовых компьютерных технологий при поиске новых эргогенных средств.

Методы исследования: Анализ и обобщение данных современной научной и научно-методической литературы, оценка собственных результатов квантово-фармакологического прогнозирования для поиска новых эргогенных средств и оценки их возможной эффективности в практике подготовки спортсменов.

Результаты и обсуждение. Использованный в программе PASS математический алгоритм был отобран путем целенаправленного анализа и сравнения эффективности для решения подобных задач среди большого числа различных методов. Показано, что данный алгоритм обеспечивает получение устойчивых в статистическом смысле зависимостей "структура-активность" и, соответственно, результатов прогноза. Это очень важно, поскольку включенные в обучающую выборку данные всегда имеют определенную неполноту как по охвату всех химических классов веществ, обладающих конкретным видом активности, так и по степени изучения каждого отдельного вещества по наличию всех возможных видов активности [21].

III. НАУКОВИЙ НАПРЯМ

Точность прогноза в 85 % достаточна для практического использования системы PASS с целью прогноза спектра биологической активности новых веществ, поскольку ожидаемая вероятность случайного "угадывания" одного из 780 видов активности составляет около 0,1% [16]. Результаты прогноза выводятся программой в виде списка названий возможных видов активности с рассчитанным оценкам вероятности наличия (P_a) и отсутствия (P_i) каждого вида активности, имеющих значение от 0 до 1. Чем больше для конкретной активности величина P_a и чем меньше значение имеет значение P_i , тем больше существующая вероятность подтвердить данную активность в эксперименте. Программа PASS позволяет выбирать желаемую точность прогноза, но эта характеристика тесно связана с полнотой прогноза. Если при анализе прогнозируемого списка активностей для исследования выбираются те виды активности, для которых $P_a > 90\%$, то существует возможность выявить около 90% действительно активных соединений, при этом вероятность ложноположительных прогнозов очень низкая; для $P_a > 80\%$ – эта возможность снижается до 80 % активных соединений, вместе с тем вероятность ложноположительных прогнозов повышается; для условия $P_a > P_i$ вероятности ошибок первого и второго рода одинаковы [19].

Например, при анализе молекулы L-карнитина, который в спорте высших достижений применяется преимущественно как средство энергогенерирующего характера, найденные нами структурные дескрипторы позволили описать более 70 видов активности, которые присущи молекуле L-карнитина. И хотя далеко не все они на сегодняшний день являются эмпирически подтвержденными [7], это дает основание для расширения сферы обоснованного применения этой фармакологической субстанции в спорте. Ярким примером обоснованного расширения сферы применения природной субстанции является внедрение в спортивную фармакологию для использования на этапах подготовки спортсменов эргогенных средств на основе L-карнитина [6 – 8], которые в основном применяются в общеклинической практике, в частности, кардиологии, неврологии и др. [26].

При анализе результатов квантово-фармакологического прогнозирования свойств L-карнитина установлено 70 видов активности с $P_a > 0,5$, которые присущи его молекуле. Полученные результаты можно считать информативными, поскольку виды активности с наибольшими показателями P_a (субстрат карнитинамидазы, ингибитор L-лизин-6-трансаминазы, ингибитор (R)-аминопропанолдегидрогеназы, ингибитор гомоцитратсинтазы) действительно присущи карнитину и связаны с его метаболизмом. Из результатов проведенного нами компьютерного прогнозирования можно выделить следующие виды биологической активности L-карнитина, уже исследованные и описанные в литературе, в частности гипополипидемическая, иммуномодулирующая, антигипоксическая, кардио- и радиопротекторная. Однако были установлены и новые, не описанные и не исследованные ранее фармакологические свойства L-карнитина, такие как мембраностабилизирующее, антиагрегантное и стимулирующее фибринолитическую систему. Кроме того, подавляющее большинство полученных видов активности L-карнитина связано с влиянием на ферменты или рецепторы, что позволяет углубить представления о механизмах действия этого соединения. Так, интересна найденная агонистическая активность карнитина по отношению к ГАМК-С-рецепторам и глициновому сайту NMDA-рецепторов. Указанные рецепторы распространены в центральной нервной системе, и их взаимодействие с карнитином может объяснить широкий спектр нейромодулирующей активности препаратов на основе L-карнитина. Перспективными для роста физической работоспособности могут быть установленные в нашем исследовании свойства L-карнитина ингибировать АТФ-азу протеасом, поскольку данный тип активности характерен для некоторых эргогенных, хотя и запрещенных на сегодня средств (AICAR та GW 16) [25]; поэтому поиск аналогов таких субстанций является целесообразным. Также интересны для развития спортивной науки в вопросе улучшения энергообеспечения и элиминации накопленных токсичных продуктов

III. НАУКОВИЙ НАПРЯМ

обмена и требуют дальнейшего экспериментального изучения установленные в ходе квантово-фармакологического прогнозирования механизмы взаимодействия карнитина с каталазой, креатиназой, НАДФ-оксидазой и ГАМК-аминотрансферазой; неисследованным также остается вопрос о взаимодействии карнитина с киназой β -адренорецепторов.

В литературе описано достаточно много разновидностей фармакологического действия L-карнитина – метаболическая, детоксицирующая, репаративная и др. Существующие на сегодня данные свидетельствуют о наличии энерготропного, нейромодулирующего механизмов действия L-карнитина, а также ноотропной активности при длительном его применении. При идиопатических и митохондриальных кардиомиопатиях под влиянием L-карнитина отмечено достоверное повышение функции выброса левого желудочка и снижение степени недостаточности кровообращения, улучшение потребления кислорода митохондриями и увеличение сократительной способности миокарда без увеличения давления в левом желудочке. Результаты одного из крупнейших рандомизированных клинических исследований с применением L-карнитина (CEDIM) показали, что длительная терапия с помощью данного препарата в достаточно высоких дозах у больных инфарктом миокарда ограничивает дилатацию левого желудочка [29]. К числу важных свойств L-карнитина относится также его способность снижать содержание холестерина в организме и замедлять образование в сосудах атеросклеротических бляшек. Наиболее изученным является антигипоксическое действие L-карнитина, связанное с блокадой транспорта жирных кислот в митохондрии. Работы же по воздействию L-карнитина на красное звено крови появились только в последнее время; в основном они не касаются вопросов применения у спортсменов и носят единичный характер [38].

В спортивной практике L-карнитин, участвуя в энергетических процессах, происходящих в митохондриях, повышает физическую выносливость и способность организма к восстановлению [31]. В видах спорта с *аэробным механизмом энергообеспечения* мышечной деятельности L-карнитин необходим для повышения общей и специальной выносливости. Максимального увеличения энергетических ресурсов можно достичь при сочетании приема L-карнитина с повышенным количеством жиров в рационе, что позволит избежать снижения массы тела в процессе тренировок. L-карнитин способствует усилению детоксикационной функции печени, ускоряет ресинтез белка и гликогена, приводит к более активному расщеплению молочной и пировиноградной кислот, которые накапливаются при интенсивных физических нагрузках [32]. Применение L-карнитина сопровождается также повышением выносливости в видах спорта с *преимущественным анаэробным механизмом энергообеспечения*, в частности, таких как тяжелая атлетика, бодибилдинг и пауэрлифтинг, которые требуют больших силовых затрат. L-карнитин успешно помогает организму справляться с перетренированностью и переутомлением, одной из причин развития которых является снижение энергетического потенциала нервных центров, обеспечивающих движение. Тренировочные упражнения, присущие представителям разных видов спорта, ускоряют метаболизм L-карнитина, а его применение, в свою очередь, повышает порог субмаксимального физического усилия [24]. Все вышесказанное обосновывает целесообразность использования у представителей различных видов спорта на разных этапах подготовки средств на основе L-карнитина, новые биологические свойства которого было спрогнозированы именно с помощью квантово-фармакологических технологий.

Аналогичным образом нами была проанализирована структура молекулы мелатонина – гормона эпифиза (шишковидной железы), который применяется в спорте в течение последнего десятилетия, однако, его возможности в целях стимуляции эргогенных свойств организма и поддержания здоровья спортсмена далеко не окончательно исследованы. Мелатонин был выделен и описан в 1958 году дерматологом А.Б. Лернером, который исследовал эпифизы крупного рогатого скота. Синтетический мелатонин впервые стал

III. НАУКОВИЙ НАПРЯМ

доступен в США только в 90-х годах прошлого века как пищевая добавка, то есть это вещество имеет короткую фармакологическую историю, и его биологические эффекты окончательно не раскрыты [12]. В практику спортивной подготовки мелатонин пришел еще на 10 лет позже [3, 17, 27]. В организме человека в течение суток синтезируется 30 мкг мелатонина; при этом его концентрация в сыворотке крови ночью в 30 раз больше, чем днем, а самая высокая активность наблюдается в два часа ночи [17]. Источником мелатонина является триптофан, который участвует в синтезе серотонина, а последний под влиянием N-ацетилтрансферазы превращается в мелатонин [1]. Секреторные клетки эпифиза – пинеалоциты – ночью синтезируют мелатонин, а днем – серотонин. Мелатонин также образуется в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта, относящихся к диффузной нейроэндокринной системе, которая участвует в процессах адаптации и поддержки гомеостатического равновесия, в частности, при физических нагрузках [27].

В фармакологических программах поддержки тренировочного процесса спортсменов мелатонин периодически используется для адаптации при смене климатически-часовых поясов [36]. Также современными показаниями к применению мелатонина в спорте высших достижений является профилактика и лечение нарушений циркадного ритма при смене часовых поясов, лечения расстройств сна, повышение умственной и физической работоспособности, уменьшению выраженности стрессовых и депрессивных состояний [17]. С нашей точки зрения, такой широкий спектр биологического влияния на функциональные характеристики организма дает также основания для применения мелатонина в качестве косвенного кардиопротекторного средства, однако, его возможности как субстанции с многогранными биологическими свойствами даже в этих немногочисленных аспектах далеко не исчерпаны. Поэтому и в данном случае квантово-химическое прогнозирование свойств молекулы этой биологически активной субстанции представляется вполне обоснованным. Прогноз возможных биологических свойств гормона эпифиза – мелатонина – показал возможности его многогранного влияния на организм (табл.1).

Согласно полученным при квантово-фармакологическом анализе результатам, спектр показаний для применения мелатонина может быть расширен при проведении дополнительной экспериментальной оценки его эффективности в динамике комбинированного лечения сердечно-сосудистых заболеваний (антиангинальный, кардиопротекторный и вазодилаторный эффекты, ингибирование циклооксигеназы-1) и профилактике дисфункции миокарда (гипертрофическая кардиомиопатия как одно из проявлений "спортивного сердца"), патологии нервной системы (противопаркинсонический, ноотропный, нейровасодилаторный, нейропротекторный эффекты), а также патологических состояний, ассоциированных с воспалительными процессами (ненаркотический анальгетик, антагонист фактора некроза опухоли- α), нарушений обмена веществ (анорексигенный, предупреждающий увеличение массы жировой ткани, стимулятор синтеза инсулина, участвующего в процессах образования энергетических субстратов).

Виды фармакологической и физиологической активности мелатонина, которые были прогнозированы с помощью программы Pass Inet

№	P _a	P _i	Вид активности (или свойства) молекулы мелатонина
1.	0,816	0,004	Лечение расстройств сна
2.	0,645	0,017	Стимулятор синтеза инсулина
3.	0,603	0,022	Радиопротектор
4.	0,597	0,021	Седативный
5.	0,585	0,016	Вазодилататор
6.	0,581	0,019	Антиспазмолитик
7.	0,578	0,017	Ненаркотический анальгетик
8.	0,626	0,071	Лечение наркозависимости
9.	0,578	0,026	Психостимулятор
10.	0,521	0,008	Антимигренозный
11.	0,551	0,071	Антиневротический
12.	0,591	0,115	Ингибитор таурин-дегидрогеназы
13.	0,536	0,061	Антагонист фактора некроза опухолей-α
14.	0,619	0,150	Кардиопротектор
15.	0,541	0,073	Ингибитор циклооксигеназы-1
16.	0,538	0,083	Противовоспалительный
17.	0,619	0,167	Антиишемический
18.	0,552	0,116	Цитопротектор
19.	0,422	0,015	Ингибитор моноаминоксидазы
20.	0,439	0,042	Антинеопластический
21.	0,456	0,068	Антагонист тромбоксана В ₂
22.	0,422	0,046	Анорексигенный
23.	0,406	0,037	Лечение избыточного веса
24.	0,414	0,048	Агонист серотониновых рецепторов
25.	0,465	0,100	Антианемический
26.	0,47	0,110	Антидиарейный
27.	0,401	0,065	Модулятор реакций восстановления
28.	0,486	0,150	Стимулятор синтеза дофамина
29.	0,407	0,080	Антирадикальный ("перехватчик" свободных радикалов)
30.	0,382	0,061	Ингибитор ангиогенеза
31.	0,394	0,083	Антиангинальный
32.	0,408	0,112	Лечение мышечной дистрофии
33.	0,405	0,119	Антагонист гонадотропина
34.	0,359	0,103	Антипаркинсонический
35.	0,418	0,162	Ноотропный
36.	0,421	0,165	Дилататор церебральных и коронарных сосудов
37.	0,317	0,097	Антиязвенный (противоязвенный)
38.	0,361	0,146	Хемопротектор
39.	0,411	0,199	Антигипоксанта
40.	0,402	0,267	Нейропротектор
41.	0,306	0,181	Лечение нарушений ментальных процессов
42.	0,306	0,186	Иммуностимулятор

Долгое время мелатонину не уделяли должного внимания, что связано с различиями его концентрации в крови и спинномозговой жидкости. Представление о физиологических концентрациях мелатонина было основано на его содержании в крови, которое даже в ночное время не выходит из наномолярных диапазонов, в то время как концентрации мелатонина в спинномозговой жидкости и митохондриях приближаются к фармакологическим [23]. Мелатонин имеет чрезвычайно широкий спектр проявлений фармакологической активности, полезных для обеспечения нормального функционирования организма спортсмена. Прежде всего, мелатонин – основной компонент пейсмейкерных систем организма и обязательный компонент формирования циркадных ритмов. Он изменяет уровень секреции других гормонов и биологически активных веществ, концентрация которых зависит от времени суток. Под влиянием мелатонина повышается содержание тормозного медиатора γ -аминомасляной кислоты в центральной нервной системе и серотонина – в среднем мозге и гипоталамусе. Благодаря этому мелатонин восстанавливает ритм сна, облегчает засыпание, нормализует естественный циркадный цикл, устраняет дневную сонливость. Нарушение же ритма секреции мелатонина происходит при перелете через несколько часовых поясов, вызывая развитие десинхроноза [1] и последующей дезадаптации спортсменов [36].

Очень важным для формирования адекватного психологического состояния как одного из важнейших компонентов высокого спортивного результата является выраженность стресса. Антистрессовый эффект мелатонина реализуется через улучшение настроения и психического состояния. В случае длительной стрессовой ситуации происходит первичный спад эпифизарной активности в резистентной фазе стресса с последующим резким ее подъемом в дальнейшем. Имеет мелатонин также иммуностропные свойства, тесно связанные с регуляцией нейроэндокринных механизмов, что и делает его применение целесообразным при коррекции десинхронозов [41], а также, с нашей точки зрения, для профилактики вторичных иммунодефицитов, особенно свойственных спортсменам высокой квалификации на этапе непосредственной подготовки к соревнованиям [3, 5].

Еще один очень "полезный" для интенсивных физических нагрузок эффект мелатонина – актопротекторный (актопротекторы – это стимуляторы физической работоспособности, препятствующие развитию утомления без увеличения потребления кислорода) [17]. Актопротекторы предупреждают появление негативных последствий гипоксии, возникающей при интенсивных физических нагрузках, а также при недостаточном содержании кислорода во вдыхаемом воздухе (тренировки в среднегорье) и адаптации к новым условиям внешней среды (в том числе, в ходе климато-часовой адаптации) [11, 12]. Мелатонин снижает выраженность проявлений оксидативного стресса после тренировочных занятий и в ходе соревнований, улучшает сон и ускоряет восстановление, что имеет важное значение в силовых видах спорта [27].

Мелатонин как антиоксидант эффективен также для обезвреживания активных форм кислорода; является самым мощным из известных на сегодня эндогенных поглотителей ("перехватчиков") свободных радикалов. Он замедляет процессы апоптоза путем протекции ДНК и дезактивации радикалов, а также увеличивает продолжительность жизни живых организмов [34]. Гормон повышает эффективность переноса электронов по митохондриальной дыхательной цепи, тем самым снижая отток электронов и свободных радикалов. Мелатонин также стимулирует активность ферментов, участвующих в антиоксидантной защите, способствует синтезу глутатиона, подавляет синтазу оксида азота, снижая продукцию радикалов пероксинитрита. Кроме косвенного антиоксидантного действия, мелатонин непосредственно нейтрализует свободные радикалы, а также образует активные нетоксичные метаболиты (цикло-гидроксимелатонин, N₁-ацетил-N₂-формил-5-метоксикинурамин, N₁-ацетил-5-метоксикинурамин). Некоторые из механизмов действия мелатонина, например, стимуляция активности ферментов антиоксидантной защиты,

являются опосредованными через рецепторы, другие же не связаны с воздействием на рецепторы [30]. Антиоксидантные свойства мелатонина делают его эффективным компонентом программы предотвращения гибели клеток в результате некроза или апоптоза под влиянием различных ксенобиотиков [22, 23].

Мелатонин обладает выраженным нейропротекторным действием, что также реализуется через его антиоксидантные свойства. Количество свободных радикалов, образующихся в центральной нервной системе, выше, чем в других органах, что связано с повышенным потреблением кислорода клетками головного мозга, а также относительным локальным дефицитом ферментов антирадикальной защиты [1, 36]. Проблема усугубляется ограниченной способностью нервных клеток к митозу. Мелатонин не только защищает нейроны от гибели во время оксидативного стресса, но и способствует замене клеток путем стимуляции предшественников клеточной пролиферации нейронов [23]. Эти качества крайне необходимы для спортсменов, специфика тренировочного и соревновательного процесса которых связана с широким спектром проявления ментальных способностей (игровые и сложно-координационные виды спорта, единоборства) [37, 39].

То есть, широкий спектр фармакологической активности и низкая токсичность позволяют внедрять мелатонин в спортивно-медицинскую и спортивно-фармакологическую практику в виде препаратов и диетических добавок. Компьютерное прогнозирование спектра фармакологической активности мелатонина на основе структурной формулы его молекулы показывает, что перспективными направлениями таких исследований является изучение антиоксидантных, нейропротекторных, противовоспалительных свойств и возможности применения мелатонина в спорте как средства профилактики и коррекции перенапряжения сердечно-сосудистой, центральной нервной и иммунной систем. Это открывает путь не только к формированию качеств, связанных со спортивным результатом, но и к улучшению качества жизни спортсменов.

Резюмируя, можно отметить, что квантово-химическим технологиям прогноза свойств молекул различных по структуре и происхождению (природные, синтетические) биологически активных субстанций присущ высокий уровень совпадения полученных результатов с данными реальных экспериментальных и клинических исследований, что должно открывать дорогу таким современным технологиям в практику.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Таким образом, современные квантово-фармакологические технологии позволяют прогнозировать биологические свойства тех или иных веществ с целью дальнейшего использования в спорте высших достижений или расширения сферы использования этих субстанций, уже применяемых в практике спортивной фармакологии и спортивной медицины. Высокая степень совпадения полученных при квантово-фармакологическом анализе данных с реальными результатами научных исследований обосновывает высокую целесообразность использования таких современных технологий в сфере фармакологии спорта. Это помогает существенно повысить точность прогноза будущих фармакологических свойств новых эргогенных и кардиопротекторных фармакологических средств, сэкономить материальные ресурсы и время на поиск субстанций, которые могут быть использованы в дальнейшем как средства стимуляции работоспособности и ускорения восстановительных процессов.

Список источников литературы

1. Бакишев В.И. Мелатонин – место в системе нейрогуморальной регуляции у человека / В.И. Бакишев, Н.М. Колomoец // Клиническая медицина. – 2011. – Т. 89, № 2. – С. 8–13.
2. Виноградов Валерий. Факторы совершенствования функциональных возможностей спортсменов в циклических видах спорта с проявлением выносливости / Валерий Виноградов, Андрей Дьяченко // Фізична активність, здоров'я і спорт. – 2013. – №3(13). – С. 48–59.

3. Гаврилова Е.А. Стрессорный иммунодефицит у спортсменов / Е.А. Гаврилова. – М.: Сов. спорт, 2009. – 192 с.
4. Головенко М.Я. Фізико-хімічна фармакологія: монографія. – Одеса: Астропринт, 2004. – 720 с.
5. Гунина Л.М. Медико-биологическое обеспечение подготовки хоккеистов; под общ. ред. Л.М. Гуниной / Л.М. Гунина, Ю.Д. Винничук, Н.А. Горчакова, Н.Л. Высочина. – К.: ВПЦ "Экспресс", 2013. – 319 с.
6. Гунина Л.М. Применение препарата Кардонат для повышения толерантности к физическим нагрузкам / Л.М. Гунина, В.В. Безуглая, О.В. Багаури // Ліки України. – 2013. – № 3 (169). – С. 64–67.
7. Гуніна Л.М. Комп'ютерне прогнозування фармакологічної активності L-карнітину на основі структурної формули / Л.М. Гуніна, І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, Т.Ю. Небесна, С.В. Олішевський, Р.В. Головащенко // Доповіді НАН України. – 2011. – № 6. – С. 180–187.
8. Гуніна Л.М. Обґрунтування можливості застосування метаболічного препарату "Кардонат" у веслувальників високої кваліфікації / Л.М. Гуніна, С.В. Олішевський, О.О. Чередниченко, Р.В. Головащенко, О.Г. Юшковська // Спортивна медицина. – 2010. – № 1-2. – С. 92–97.
9. Иорданская Ф.А. Мониторинг здоровья и функциональная подготовленность высококвалифицированных спортсменов в процессе учебно-тренировочной работы и соревновательной деятельности / Ф.А. Иорданская, М.С. Юдинцева. – М.: Сов. спорт, 2006. – 183 с.
10. Мазур И.А. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев. – Запорожье, 2007. – 309 с.
11. Макарова Г.А. Спортивная медицина: учебник / Г.А. Макарова. – М.: Сов. спорт, 2003. – 478 с.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна; 2006. – 1200 с.
13. Платонов В.Н. Допинг в спорте и проблемы фармакологического обеспечения подготовки спортсменов / В.Н. Платонов, С.А. Олейник, Л.М. Гунина. – М.: Сов. спорт, 2010. – 306 с.
14. Платонов В.Н. Эргогенные средства в системе подготовки и соревновательной деятельности спортсменов / В.Н. Платонов // Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте; в 2-х кн. – К.: Олимп. лит-ра, 2016. – Кн. 2. – С.1014–1089.
15. Попович И.Г. 50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований / И.Г. Попович // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21, № 2. – С. 342–344.
16. Поройков В.В. Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, Ю.В. Бородина, А.А. Лагунин, А. Кос // Журн. хим. информ. комп. наук. – 2000. – Vol. 40, № 6. – С. 1349–1355.
17. Фармакология спорта; коллектив авторов / С.А. Олейник, Л.М. Гунина (ред.). – К.: Олимп. лит-ра, 2010. – 640 с.
18. Чекман І.С. Квантова фармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження результатів у практичну фармацію // Фармацевтичн. журн. – 2011. – № 2. – С. 43–48.
19. Чекман І.С. Квантова фармакологія / І.С. Чекман. – К.: Наукова думка, 2012. – 181 с.
20. Чекман І.С. Методи комп'ютерних розрахунків у квантовій фармакології / І.С. Чекман, О.О. Казакова, Т.Ю. Небесна // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1. – С. 48–56.
21. Anzali S. Discriminating between drugs and nondrugs by Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) / S. Anzali, G. Barnickel, B. Cezanne, M. Krug, D. Filimonov, V. Poroikov // J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 4, N 15. – P. 2432–2437.

22. Bicer M. Interactive effects of melatonin, exercise and diabetes on liver glycogen levels / M. Bicer, M. Akil, M.C. Avunduk // *Endokrynol. Pol.* – 2011. – Vol. 62, N 3. – P. 252–256.
23. Bonnefont-Rousselot D. Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging / D. Bonnefont-Rousselot, F. Collin // *Toxicology.* – 2010. – Vol. 278, N 1. – P. 55–67.
24. Brass E.P. Carnitine and sports medicine: use or abuse? / E.P. Brass // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* – 2004. – Vol. 1033. – P. 67–78.
25. Brocks D.R. Stereoselectivity in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the chiral antimalarial drugs / D.R. Brocks, R. Mehvar // *Clin. Pharmacokinet.* – 2003. – Vol. 42, N 15. – P. 1359–1382.
26. Curran M.W. Acetyl-L-carnitine (ALCAR) to enhance nerve regeneration in carpal tunnel syndrome: study protocol for a randomized, placebo-controlled trial // J. Olson, M. Morhart, D. Sample, K.M. Chan // *Trials.* – 2016. – Vol. 17, N 1. – P. 200. doi: 10.1186/s13063-016-1324-2.
27. Dumont M. Melatonin production and light exposure of rotating night workers / M. Dumont, V. Lanctôt, R. Cadieux-Viau, J. Paquet // *Chronobiol. Int.* – 2012. – Vol. 29, N 2. – P. 203–210.
28. Goel R.K. PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products / R.K. Goel, D. Singh, A. Lagunin, V. Poroikov // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20, N 9. – P. 1509–1514.
29. Holms R. The role of L-carnitine in the treatment of myocardial infarction. Result of CEDIM randomize investigation / R. Holms, P.D. Greenbaum, G. Huang. – London, 2010. – 254 p.
30. Karakaş A. The effects of the intraamygdalar melatonin injections on the anxiety like behavior and the spatial memory performance in male Wistar rats / A. Karakaş, H. Coşkun, A. Kaya, A. Küçük // *Gündüz. Behav. Brain Res.* – 2011. – Vol. 222, N 1. – P. 141–150.
31. Karlic H. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? / H. Karlic, A. Lohninger // *Nutrition.* – 2004. – Vol. 20, N 7-8. – P. 709–715.
32. La Guardia P.G. Protection of rat skeletal muscle fibers by either L-carnitine or coenzyme Q10 against statins toxicity mediated by mitochondrial reactive oxygen generation / P.G. La Guardia, L.C. Alberici, F.G. Ravagnani, R.R. Catharino, A.E. Vercesi // *Front. Physiol.* – 2013. – N 4. – P. 103–107. doi: 10.3389/fphys.2013.00103.
33. Lagunin A. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS / A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov // *Curr. Pharm. Des.* – 2010. – Vol. 16, N 15. – P. 1703–1717.
34. Lee H. Effects of exercise with or without light exposure on sleep quality and hormone responses / H. Lee, S. Kim, D. Kim // *J. Exerc. Nutrition Biochem.* – 2014. – Vol. 18, N 3. – P. 293–299.
35. Murali P. Effect of L-carnitine supplementation on growth performance, nutrient utilization, and nitrogen balance of broilers fed with animal fat / P. Murali, S.K. George, K. Ally, M.T. Dipu // *Vet. World.* – 2015. – Vol. 8, N 4. – P. 482–486. doi: 10.14202/vetworld.2015.482-486.
36. Ochoa J.J. Melatonin supplementation ameliorates oxidative stress and inflammatory signaling induced by strenuous exercise in adult human males / J.J. Ochoa, J. Díaz-Castro, N. Kajarabille, C. García, I.M. Guisado, C. De Teresa, R. Guisado // *J. Pineal. Res.* – 2011. – Vol. 51, N 4. – P. 373–380.
37. Oliynyk S. Ergogenic aids as a means for increasing athlete working capacity in the high altitude environment / S. Oliynyk, V. Shevchenko // *Int. J. of Appl. Sports Sci.* – 2009. – Vol. 21, N 1. – P. 61–73.
38. Rajasekar P. Effects of L-carnitine on RBC membrane composition and function in hyperinsulinemic rats / P. Rajasekar, K. Balasaraswathi, C.V. Anuradha // *Ital. J. Biochem.* – 2007. – Vol. 56, N 1. – P. 53–60.
39. Reiter R.J. Neurotoxins: free radical mechanisms and melatonin protection / R.J. Reiter, L.C. Manchester, D.X. Tan // *Curr. Neuropharmacol.* – 2010. – Vol. 8, N 3. – P. 194–210.
40. Saan H.M. QM/MM methods for biomolecular system / H.M. Saan, W. Thiel // *Andrew Chem. INT. Ed. Engl.* – 2009. – Vol. 48, N 7. – P. 1198–1229.

III. НАУКОВИЙ НАПРЯМ

41. Vigoré L. Psychoneuroendocrine modulation of regulatory T-lymphocyte system: in vivo and in vitro effects of the pineal immunomodulating hormone melatonin / L. Vigoré, G. Messina, F. Brivio, L. Fumagalli, F. Rovelli, G. Di Fede, P. Lissoni / *In Vivo*. – 2010. – Vol. 24, N 5. – P. 787–89.

42. Zhang T.M. Computer-based QSARs for predicting mixture toxicity of benzene and its derivatives / T.M. Zhang, P. Zhou, F. Yang // *Chemosphere*. – 2007. – Vol. 67, N 2. – P. 396–401.