

Ieromenko R. F., Ostapets M. O., Karabut L. V. Modern views on the pharmacocorrection of disturbance of protein's exchange (Literature review). *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(8):823-835. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.893281>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4830>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Authors 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 01.08.2017. Revised: 02.08.2017. Accepted: 28.08.2017.

MODERN VIEWS ON THE PHARMACOCORRECTION OF DISTURBANCE OF PROTEIN'S EXCHANGE (Literature review)

R. F. Ieromenko, M. O. Ostapets, L. V. Karabut

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

marina.ostapets.22@gmail.com

Abstract

Stressful situations for the body, in particular acute (myocardial infarction, hepatitis B, etc.) and chronic (autoimmune, renal failure, cirrhosis, etc.) diseases of internal organs and systems of various etiologies lead to hypoproteinemia, and as a consequence - functional and organic disorders.

The article analyzes modern scientific literature dates about pharmacological correction of protein metabolism disorders. It is established that despite a wide range of anabolic drugs, there is a need to search for and create a new anabolic agent with more pronounced anabolic action and a high level of safety.

Keywords: the protein exchange, pharmacological correction, anabolic drugs.

УДК: 615.322:582.736.3:615.272:577.121/.122

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА (Обзор литературы)

Р. Ф. Еременко, М. А. Остапец, Л. В. Карабут

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

marina.ostapets.22@gmail.com

Реферат

Стрессовые ситуации для организма, в частности острые (инфаркт миокарда, гепатит В и т.д.) и хронические (аутоиммунные, почечная недостаточность, цирроз печени и т.д.) заболевания внутренних органов и систем различной этиологии приводят к гипопроотеинемии, и как следствие - функциональных и органических нарушений.

В статье проанализированы современные научные литературные данные о фармакологической коррекции нарушений белкового обмена. Установлено, что несмотря на широкий ассортимент анаболических средств, есть необходимость в поиске и создании нового анаболического средства с более выраженной анаболическим действием и высоким уровнем безопасности.

Ключевые слова: белковый обмен, фармакокоррекция, анаболические средства.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ФАРМАКОКОРЕКЦІЮ ПОРУШЕНЬ БІЛКОВОГО ОБМІНУ (Огляд літератури)

Р. Ф. Єрмоменко, М. О. Остапець, Л. В. Карабут

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

marina.ostapets.22@gmail.com

Реферат

Стресові ситуації для організму, зокрема гострі (інфаркт міокарду, гепатит В тощо) та хронічні (автоімунні, ниркова недостатність, цироз печінки тощо) захворювання внутрішніх органів і систем різноманітної етіології призводять до гіпопротеїнемії, і як наслідок – функціональних та органічних порушень.

В статті проаналізовані сучасні наукові літературні джерела щодо фармакологічної корекції порушень білкового обміну. Встановлено, що незважаючи на широкий асортимент анаболічних засобів, є необхідність в пошуку та створенні нового анаболічного засобу з більш вираженою анаболічною дією та високим рівнем безпеки.

Ключові слова: білковий обмін, фармакокорекція, анаболічні засоби.

Відомо, що роль білків в організмі дуже різноманітна: їх молекули є високоспецифічними, кожен білок має свої особисті фізіологічні функції, які у сукупності і забезпечують життєво важливі функції в організмі: структурну, пластичну, енергетичну, транспортну, регуляторну та тощо [1]. Так, білок еластин є компонентом стінок кровоносних судин. Білки гормони керують усіма життєвими процесами організму, його ростом та розмноженням. Вміст білка в організмі складає 10-12 % від маси тіла і знаходиться в межах 7-10 кг. Оптимальним вважається надходження білка з розрахунку не менше 1 г/кг маси тіла. Таким чином, потреба дорослої людини в білку в середньому 70-110 г на добу.

Здатність регулювати синтез білків необхідна для успішного виживання будь-якого організму. Залежно від віку і фази розвитку, типу тканини або умов навколишнього середовища змінюється кількість та спектр синтезованих білків. Ця

регуляція здійснюється на рівні різних внутрішньоклітинних процесів: реплікації, транскрипції, а також при трансляції та через вплив на вже синтезовані білки [15].

Порушення обміну білків спричинюється різними чинниками: недостатнім живленням або надмірним надходженням в організм, особливо на тлі нестачі інших компонентів живлення; порушенням перетравлювання в шлунку, кишківнику і всмоктування амінокислот; порушенням синтезу в організмі та виділення кінцевих продуктів їх обміну – аміаку, сечовини, креатиніну, сечової кислоти; порушенням обміну між печінкою і кров'ю; порушенням обміну амінокислот у органах і тканинах [2].

Стресові ситуації для організму, зокрема гострі (інфаркт міокарду, гепатит В тощо) та хронічні (аутоімунні, ниркова недостатність, цироз печінки тощо) захворювання внутрішніх органів і систем різноманітної етіології призводять до гіпопротеїнемії, і як наслідок – функціональних та органічних порушень [1, 3].

З метою відновлення білкового балансу під час таких станів необхідно по-перше – адекватне надходження до організму ззовні структурних компонентів – амінокислот та інших біологічно активних речовин-коректорів білкового обміну, а по-друге – використання лікарських засобів, здатних стимулювати синтез білка, тобто чинити анаболічну дію.

Згідно з сучасною АТС-класифікацією лікарських засобів, яка є загальноприйнятою в Україні [4], ліки, основною дією яких є анаболічна, об'єднані у групу А14 – Анаболічні засоби для системного застосування. В свою чергу ця група підрозділяється на А14А – Анаболічні стероїди та А14В – Нестероїдні анаболічні засоби [4].

За міжнародною класифікацією анаболічні засоби належать до групи “А” – «Травний тракт і обмін речовин». Препарати цієї групи є перспективними об'єктами для науково-дослідницьких розробок (research and development, R&D) [4, 5, 6].

Анаболічна активність анаболічних стероїдів (АС) обумовлена їх прямим впливом на генетичний апарат клітини. Анаболічні стероїди проникають до ядра клітини і блокують ген-депресор синтезу білка, що викликає посилення синтезу білкових речовин. У клітині зростає вміст як матричних білків, так і РНК та ДНК, підвищується також проникність клітинної мембрани для амінокислот, вуглеводів та мікроелементів [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Механізм анаболічної дії гормональних препаратів та АС пов'язаний не лише зі стимуляцією білоксинтетичних процесів, ці препарати у значній мірі впливають на

загальний обмін речовин організму [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Правильне застосування АС дає значний приріст маси тіла та сили м'язів, яке забезпечується не тільки за рахунок м'язової тканини, а й завдяки збільшенню маси внутрішніх органів – печінки, серця, нирок, селезінки [1, 11, 12].

До групи анаболічних стероїдів входять похідні андростана: Станозолол (Стрромбафорт), Метандієнон (Метандієнон, Метандротенолон), Метанонол (Примобол) і Оксандролон (Оксандролон) та похідні естрена: Нандролон (Ретаболіл, Нандролон Д) [13]. Але на сьогодні на фармацевтичному ринку України доступним є тільки Нандролон під торговою назвою «Ретаболіл». За хімічною структурою анаболічні стероїди є подібними до хімічної структури андрогенного гормону тестостерону та мають аналогічну фармакодинаміку, але менш виразну [4, 7].

З моменту відкриття тестостерону і його похідних активно вивчалися реакції на введення в організм його синтетичних аналогів і метаболітів [14]. Відомо, що тестостерон при введенні в організм викликає андрогенні і анаболічні реакції на рівні як репродуктивних, так і не репродуктивних органів-мішеней [14, 15]. Тестостерон як лікарський засіб в Україні зареєстрований і застосовується під такими торговими назвами: Андріол, Андріол Тк, Андрожель, Небідо, Омнадрен 250, Сустанон-250, Тестостерону Пропіонат, Тестостерону Пропіонат-Біофарма.

Тестостерон чинить специфічну андрогенну дію: стимулює розвиток і функцію зовнішніх статевих органів, передміхурової залози, сім'яних пухирців, а також вторинних статевих ознак у чоловіків. Також бере участь у формуванні конституції тіла і статевої поведінки, посилює лібідо і потенцію, стимулює сперматогенез. Зменшує вироблення лютеотропного та фолікулоstimулюючого гормонів [4, 13, 14].

Тестостерон є антагоністом жіночих статевих гормонів - естрогенів, володіє протипухлинною дією при пухлинах молочної залози у жінок. Чинить анаболічну дію, що проявляється в стимуляції синтезу білка, зменшенні відкладання жиру, затримці в організмі необхідних для синтезу білка калію, фосфору, сірки, посиленні фіксації кальцію в кістках і збільшенні м'язової маси.

При достатньому білковому харчуванні стимулює вироблення еритропоетину. Тестостерон, що циркулює в крові, потрапляє в органи-мішені, де відновлюється до 5-а-дигідротестостерону, що взаємодіє з рецепторами клітинної мембрани і проникає в ядро клітини. До 98 % препарату в плазмі крові зв'язується з білками, в основному з глобулінами. Метаболізується в печінці до малоактивних і неактивних метаболітів, що

виводяться з організму із сечею. Приблизно 6 % препарату виводиться кишечником в незміненому стані [1, 4].

Лікування тестостероном призводить до відновлення нормальних рівнів у сироватці крові та біодоступності тестостерону, підвищення рівнів дигідротестостерону (DHT) та естрадіолу (E2), та до зниження рівнів глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), лютеїнізуючого гормону (LH) і фолікулостимулюючого гормону (FSH) [14]. Лікування препаратом як молодих чоловіків так і чоловіків літнього віку з гіпогонадізмом призводить до нормалізації рівнів гонадотропіну.

Також результатом лікування є підвищення мінеральної щільності кісток, зменшення жирової тканини тіла, покращення статевої функції, включаючи лібідо та еректильну функцію. Застосування препарату призводить до зниження рівнів ЛПНЩ, ЛПВЩ та тригліцеридів у сироватці крові, підвищення рівня гемоглобіну та гематокриту, при цьому не відбувається клінічно значущих змін рівнів печінкових ферментів. У хворих на цукровий діабет та гіпогонадізм повідомлялося про підвищення чутливості до інсуліну та/або зниження рівня глюкози у крові [13, 14].

Анаболічна активність тестостерону і його похідних в основному реалізується через міотрофічні реакції, що призводить до збільшення об'єму м'язової маси і сили м'язів. На тлі стимулюючих ефектів андрогенів посилення функціональної активності мозку часто призводить до розвитку стану ейфорії і підвищеної агресивності, що спонукає спортсменів до широкого і безконтрольного використанню анаболічних андрогенних стероїдів в спорті.

На відміну від тестостерону, Нандролон має більш виражену анаболічну і менш виражену андрогенну дію (дані отримані в ході досліджень на рецепторах, а також у доклінічних і клінічних дослідженнях) [9]. Нандролон стимулює еритропоез людини, на що вказує збільшення кількості еритроцитів, підвищення рівнів гематокриту й гемоглобіну. Не містить C17 α -алкільної групи, пов'язаної з порушенням функції печінки і розвитком холестази [8].

У літературі часто використовується термін «анаболічно-андрогенні стероїди», оскільки жоден із відомих анаболічних препаратів не позбавлений андрогенного впливу на організм людини [4, 16]. Ці препарати несприятливо впливають на ендокринну систему, особливо на репродуктивну функцію у чоловіків та жінок.

Анаболічні стероїди негативно впливають на кору наднирникових залоз, порушуючи регуляцію електролітного обміну і обміну води в організмі; на серцево-судинну систему: особливо у особин молодого віку спостерігається підвищення

артеріального тиску, гостра або хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія, тромбози та аритмії. Таблетовані форми АЗ негативно впливають на печінку, особливо на її детоксикаційну і видільну функцію [4, 7].

Вплив анаболічних препаратів на опорно-руховий апарат характеризується підвищенням травматизму через невідповідність росту і сили м'язів і зв'язок, до яких вони прикріплені. Зовнішній вигляд хворого, який приймає стероїдні анаболічні препарати, особливо у молодому віці, виражається наявністю алергічних дерматитів, підвищенням секреції сальних залоз та ін.[7]. Багато негативних наслідків після приймання АС можуть проявлятися через 20 і більше років [15, 16].

Спектр медичного застосування АС від часу, коли вони з'явилися на фармацевтичному ринку суттєво не змінилась [15]. Анаболічні стероїди застосовуються при патологічних станах з абсолютним чи відносним дефіцитом білка в організмі: інфекційні захворювання; м'язова дистрофія [15]; опікових травм; при порушенні опорно-рухового апарату, переломи кісток, псевдоартроз [4, 15]. Але використання андрогенних стероїдів може викликати ряд побічних ефектів на організм, у тому числі пригнічення гіпоталамо-гіпофізарної системи, вплив на рівень статевих гормонів, а також розладів з боку функціонування серцево-судинної системи. Найбільш поширені ефекти: зміни значення артеріального тиску, серцева аритмія, інфаркт міокарду [16].

Одним з найсильніших АЗ є інсулін. Його анаболічна активність перевищує активність АС, інсулін діє більш селективно. Якщо АС діють переважно на білковий матрикс м'язової тканини, то інсулін, окрім цього, забезпечує ще й активне накопичення глікогену у м'язах. Завдяки цьому їх маса швидко зростає. Однак, на відміну від АС інсулін не зміцнює зв'язок та не викликає росту хрящової тканини та кісток, як соматотропний гормон.

До засобів з анаболічною активністю належать також амінокислоти, вітаміни, коферменти та вітаміноподібні речовини. Провідна роль амінокислот у процесах синтезу білка обумовлена їх субстратною залежністю та низкою регуляторних ефектів стосовно метаболічних процесів організму.

Сьогодні накопичено достатній позитивний досвід вивчення й терапевтичного застосування препаратів, які містять амінокислоти. Амінокислотні суміші все ширше застосовують як високоефективні і малотоксичні препарати при захворюваннях людини для корекції гіпопротеїнемій різного походження, стимуляції компенсаторно-адаптаційних процесів, які вимагають активації білкового анаболізму [4]. Фармакологічні ефекти амінокислотних препаратів зумовлені активацією обмінних

процесів в організмі, зменшенням ступеня розщеплення внутрішніх білків і поповненням фонду необхідних проміжних продуктів.

Серед вітамінних препаратів анаболічну активність проявляють: кальцію пантотенат, карнітину хлорид, вітамін U, вітамін K, нікотинова кислота [1].

Анаболічна активність вітамінів пов'язана з їх позитивним впливом на загальний обмін речовин та деякими специфічними ефектами. Наприклад, кальцію пантотенат значно знижує загальний обмін, що призводить до швидкого зростання маси тіла, посилює тонус парасимпатичної нервової системи, стимулює синтез стероїдних гормонів; вітамін K – стимулює секрецію СТГ; нікотинова кислота – потенціює анаболічні ефекти інсуліну [1, 4].

Група АЗ на основі фрагментів нуклеїнових кислот включає такі препарати: «Метилурацил», «Калію оротат», препарати АТФ, «Рибоксин».

Метилурацил (2,4-діоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин) як похідне піримідину може служити постачальником вихідного матеріалу для синтезу нуклеїнових кислот в організмі, посилюючи, таким чином, синтез білка. Загальна анаболічна активність обумовлюється значною мірою покращенням трофіки кишечника і посиленням травних процесів [4].

Калієва сіль оротової (урацил-4-карбонової) кислоти в організмі людини утворюється як проміжний продукт під час синтезу нуклеозидмонофосфатів піримідинового ряду [4, 14]. Завдяки цьому включається в синтез нуклеїнових кислот, стимулює синтез білків, поділ клітин, процеси росту і розвитку. Характеризується сильнішою анаболічною дією, ніж метилурацил [4, 8].

Рибоксин (9-β-D-рибофуранозилгіпоксантин) вважається попередником АТФ та бере участь у синтезі циклічних нуклеотидів і регенерації мітохондрій з стимулюючим впливом на ресинтез АТФ. Доведено стимулюючий вплив Рибоксину на АТФ-азну активність міозину і енергетичний метаболізм м'язової тканини [9].

Тривале застосування вищезазначених препаратів може призвести до виникнення алергічних дерматозів або до диспепсичних явищ, іноді виникає головний біль або запаморочення [2, 4, 15].

Медикаментозна стимуляція білоксинтетичних процесів здійснюється з використанням стероїдних та нестероїдних анаболічних засобів. Базису терапію складають анаболічні стероїди, створені на основі гормону тестостерону. Це метандростенолон, феноболін, ретаболіл. Ці засоби, разом з активною дією на білковий

обмін, надають андрогенну дію, що обмежує область їх застосування, особливо при тривалих курсах лікування, а також при лікуванні жінок і дітей [4].

Механізм дії анаболічних стероїдів реалізується на рівні апарату трансляції [5, 11]. Тестостерон, який знаходиться в крові зі специфічним білком-переносником, при взаємодії з клітиною-мішенню проникає в цитоплазму, де з ним відбуваються метаболічні перетворення. Активний метаболіт зв'язується зі специфічним цитоплазматичним рецепторним білком, що утворює андрогенний комплекс [11, 16]. Вважається, що в механізмі біологічної дії андрогенів важлива роль відводиться реакціям фосфорилування ядерних білків та регуляції активності хроматину [5, 11].

На тлі застосування анаболічних стероїдів (похідних тестостерону) покращується вуглеводний обмін, активізуються глікогенсинтетичні процеси, зростає активність ферментів пентозофосфатного циклу. Анаболічні стероїди потенціюють дію інсуліну, ендогенного соматотропного гормону [11, 16]. Небажані побічні ефекти стероїдних анаболічних засобів [7], необхідність чіткого і жорсткого контролю над їх застосуванням, вимагають пошуку нових анаболічних засобів, але вже нестероїдної структури [5, 11].

Із нестероїдних засобів використовуються головним чином калію оротат, рибоксин, а також представники інших хімічних груп (карнітину гідрохлорид, даларгін, актовегін, солкосеріл, вітаміни) [4, 7]. Крім того, відомо багато препаратів з імуномодельюючою дією, які мають анаболічні властивості (метилурацил, пентоксил, тималін, тактивін, тимоген, натрію нуклеїнат, продігіозан і ін.).

Всі перераховані засоби по-різному впливають на метаболічні процеси в організмі. Такі препарати як карнітину гідрохлорид [4, 14], вітаміни [4], янтарна кислота та ін. корегують обмін речовин, сприяють нормалізації клітинного метаболізму, активації ферментних систем, підвищенню стійкості до гіпоксії, відтворюють умови для виконання як аеробного так і анаеробного навантаження.

Препарати пластично-енергетичної дії (калію оротат, карнітину гідрохлорид, рибоксин, метилурацил, фосфоден та ін.) підвищують анаболізм за рахунок стимуляції синтезу білку та нуклеїнових кислот, а також відновлення дефіциту ферментів та коферментів.

Але при величезному фармакологічному потенціалі анаболічних стероїдів, основною проблемою є розвиток побічних ефектів у разі їх тривалого застосування. На системному рівні організм реагує розладами статевої, серцево-судинної, ендокринної систем, порушенням діяльності печінки і психічного статусу [2, 10, 15].

Негативним чинником в фармакології препаратів анаболічних стероїдів є їх не терапевтичне використання в любительському та професійному спорті як допінгових засобів, часто зі застосуванням надмірних (супрафармакологічних) доз препаратів [4, 13]. Негативні побічні прояви застосування препаратів статевих гормонів і анаболічних стероїдів спонукають до пошуку й створення анаболічних засобів нестероїдної структури з еквівалентним ефектом, поліпшеними параметрами біодоступності й токсичності [7].

Висновок: аналіз літературних наукових джерел свідчить про те, що лікарські засоби з анаболічною дією, які на сьогодні застосовуються в медичній практиці для корекції порушень білкового обміну, не є досконалими та їх асортимент потребує поповнення за рахунок створення нових лікарських засобів з вираженою анаболічною дією та високим ступенем безпечності.

Список літератури:

1. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency / E. T. Powers, R. I. Morimoto, A. Dillin et al. // *Annual Review of Biochemistry*. – 2009. – Vol.78. – P. 959–991.
2. Порівняльний аналіз впливу ретаболілу, похідного тіопіранотіазолу (речовина LES–2222), тестостерону пропіонату на білковий метаболізм організму щурів при харчовій депривації / Н. Ю. Коропецька, Д. Д. Остапів, І. О. Нектегасв та ін. // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2015. – № 2. – С. 28–33.
3. Syrov, V. N. Comparative experimental investigation of the anabolic activity of phytoecdysteroids and steranabols / V. N. Syrov // *Pharm Chem J*. – 2000. – № 34. – P. 193–197.
4. Компендіум – 2015. – Режим доступу: <http://pda.compendium.com.ua>
5. Anabolism: Low mechanical signals strengthen long bones / C. Rubin, S. A. Turner, S. Bain et al. // *Nature*. – 2001. – Vol. 9, № 412. – P. 603–604.
6. Anabolic drugs consumption of high school students participating in school championships of physical education / K. Goltsos, Soulas D, et al. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 66-70.
7. Посохова, К. А. Негативні наслідки неналежного використання анаболічних стероїдів [Електроний ресурс] / К. А. Посохова, О. М. Олещук, В. В. Черняшова // *Медична хімія*. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 109. – Режим доступу:http://nbuv.gov.ua/j-pdf/Med_chim_2014_16_4_49.pdf.

8. Messina M. Skeletal benefits of soy isoflavones: a review of the clinical trial and epidemiologic data / M. Messina, S. Ho , D. L. Alekel // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2004. – Vol.7, № 6. – P.649–658.
9. O'Shea, R. S. Alcoholic Liver Disease / R. S. O'Shea, S. Dasarathy, A. J. McCullough // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51(1). – P. 307–328.
10. Tóth, M. Myoanabolic steroids and selective androgen receptor modulators: mechanism of action and perspectives / M. Tóth // *Orvosi Hetilap.* – 2009. – № 150. – P. 2051–2059.
11. Das, S. K. Effects of long term ethanol consumption on cell death in liver / S. K. Das, S. Mukherjee, D. M. Vasudevan // *Clin Biochem.* – 2011. – Vol. 26, № 13. – P. 84–87.
12. Combined effects of androgen anabolic steroids and physical activity on the hypothalamic–pituitary–gonadal axis / J. Hengevoss, M. Piechotta, D. Müller et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 150. – P. 86–96.
13. The ribosome profiling strategy for monitoring translation in vivo by deep sequencing of ribosome–protected mRNA fragments / N. T. Ingolia, G. A. Brar, S. Rouskin et al. // *Nat. Protoc.* – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. 1534–1550.
14. Shahidi, N. T. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic–androgenic steroids / N. T. Shahidi // *Clin. Ther.* – 2001. – Vol. 23, № 9. – P. 1355–1390.
15. Ip., E. J. Psychological and physical impact of anabolic-androgenic steroid dependence / E. J. Ip. et al. // *Pharmacotherapy.* – 2012. – Vol. 32(10). P. 910–919.
16. Anabolic–Androgenic Steroids / J. C. Verster, K. Brady, M. Galanter et al. – Heidelberg : Springer Science & Business Media Berlin, 2012. – P. 251–264.

References:

1. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency / E. T. Powers, R. I. Morimoto, A. Dillin et al. // *Annual Review of Biochemistry.* – 2009. – Vol.78. – P. 959–991.
2. Comparative analysis of the effect of retabolil, a derivative of thiopyranotiazole (substance LES-2222), testosterone propionate on protein metabolism of rats in food deprivation / N. Yu. Koropetska, D. D. Ostapiv, I. O. Nektegaev [et al] // *Experimental and clinical physiology and biochemistry.* – 2015. – № 2. – P. 28–33.

3. Syrov, V. N. Comparative experimental investigation of the anabolic activity of phytoecdysteroids and sterane anabolics / V. N. Syrov // *Pharm Chem J.* – 2000. – № 34. – P. 193–197.
4. Compendium – 2015. – Access mode : <http://pda.compendium.com.ua>
5. Anabolism: Low mechanical signals strengthen long bones / C. Rubin, S. A. Turner, S. Bain et al. // *Nature.* – 2001. – Vol. 9, № 412. – P. 603–604.
6. Anabolic drugs consumption of high school students participating in school championships of physical education / K. Goltsos, Soulas D, et al. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 66-70.
7. Posokhova, K. A. Negative consequences of improper use of anabolic steroids [Electron resource] / K. A. Posokhova, A. M. Oleschuk, V. V. Chernyashova // *Medical chemistry.* – 2014. – Vol. 16, № 4. – P. 109. – Mode of access: http://nbuv.gov.ua/j-pdf/Med_chim_2014_16_4_49.pdf.
8. Messina M. Skeletal benefits of soy isoflavones: a review of the clinical trial and epidemiologic data / M. Messina, S. Ho, D. L. Alekel // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2004. – Vol.7, № 6. – P.649–658.
9. O'Shea, R. S. Alcoholic Liver Disease / R. S. O'Shea, S. Dasarathy, A. J. McCullough // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51(1). – P. 307–328.
10. Tóth, M. Myoanabolic steroids and selective androgen receptor modulators: mechanism of action and perspectives / M. Tóth // *Orvosi Hetilap.* – 2009. – № 150. – P. 2051–2059.
11. Das, S. K. Effects of long term ethanol consumption on cell death in liver / S. K. Das, S. Mukherjee, D. M. Vasudevan // *Clin Biochem.* – 2011. – Vol. 26, № 13. – P. 84–87.
12. Combined effects of androgen anabolic steroids and physical activity on the hypothalamic–pituitary–gonadal axis / J. Hengevoss, M. Piechotta, D. Müller et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 150. – P. 86–96.
13. The ribosome profiling strategy for monitoring translation in vivo by deep sequencing of ribosome–protected mRNA fragments / N. T. Ingolia, G. A. Brar, S. Rouskin et al. // *Nat. Protoc.* – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. 1534–1550.
14. Shahidi, N. T. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic–androgenic steroids / N. T. Shahidi // *Clin. Ther.* – 2001. – Vol. 23, № 9. – P. 1355–1390.

15. Ip., E. J. Psychological and physical impact of anabolic-androgenic steroid dependence / E. J. Ip. et al. // *Pharmacotherapy*. – 2012. – Vol. 32(10). P. 910–919.
16. *Anabolic–Androgenic Steroids* / J. C. Verster, K. Brady, M. Galanter et al. – Heidelberg : Springer Science & Business Media Berlin, 2012. – P. 251–264.