

УДК: 616.12-02+577.17

**ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ФІЗІОЛОГІЧНА ДІЯ КОФЕЇНУ ТА ВИВЧЕННЯ
СТИМУЛОВАЛЬНОГО ВПЛИВУ КАВИ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ**

*Морозова Л. П., к.х.н., старший викладач кафедри
технології розведення, виробництва та переробки продукції дрібних тварин
<https://orcid.org/0000-0001-9284-7951>*

Вінницький національний аграрний університет, м. Вінниця, Україна

<https://doi.org/10.31073/foodresources2024-23-14>

Предмет. Кофеїн – це ксантиновий алкалоїд, який міститься в бобах кавового дерева, у листі чаю, мате, ягодах гуарани, а також у невеликих кількостях у какао та горіхах кола; збудник центральної нервової системи, складова тонізуючих напоїв та лікарських засобів для полегшення дихання. У рослинах кофеїн має значення як природний пестицид, який сковає та вбиває комах-паразитів. Кофеїн – безбарвна кристалічна речовина з гірким смаком, за структурною будовою – гетероциклічний алкалоїд пуринового ряду. Вперше був добытий із кавової витяжки у 1821 році. У природі кофеїн трапляється в різних концентраціях разом із іншими ксантиновими алкалоїдами теофіліном і теоброміном, які є кардіостимуляторами. Кофеїн може мати відмінний вплив на організм, залежно від його походження, що пояснюється насамперед, різною концентрацією інших збудників та швидкістю абсорбції. За даними Міжнародної організації кави, близько 1,6 млрд чашок кави споживається в світі щодня. Американське Управління харчовими продуктами та медикаментами стверджує, що середня кількість кофеїну, спожитого в США, становить приблизно 300 мг на людину на добу – еквівалент між двома і чотирма чашками кави. Це вважається помірним споживанням кофеїну, який за даними багатьох досліджень, навіть може приносити користь для здоров'я. В той же час високі дози кофеїну пришвидшують ритм серця і можуть підвищити кров'яний тиск, у деяких випадках викликати спастичні болі в черевній порожнині, сприяти виникненню камінців у нирках. **Мета.** Аналіз даних літературних джерел, які присвячені науковим дослідженням щодо хімічних властивостей та використання пуринових алкалоїдів в харчовій промисловості і медичній практиці та вплив цих речовин на органи та системи організму людини. **Методи.** При написанні статті використовували аналітичні методи досліджень. **Результати.** Проаналізовано та узагальнено літературні наукові дані щодо хімічних властивостей та застосування алкалоїдів пуринового ряду. Зроблено висновок про доцільність та безпечність застосування алкалоїдів пуринового ряду в харчовій промисловості та медичній практиці. **Сфера застосування результатів** досліджень різнобічного впливу на організм людини різних доз алкалоїдів пуринового ряду є можливість використання їх у харчовій галузі та медичній практиці у безпечних кількостях, які не спричинювали б небезпечної дії на людський організм.

Ключові слова: пурин, кофеїн, теофілін, теобромін, кардіостимулятор, центральна нервова система, спазмолітик, діурез, кофеїнізм, кава

**CHEMICAL PROPERTIES AND PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF CAFFEINE AND
THE STUDY OF THE STIMULATING EFFECT OF COFFEE ON THE HUMAN BODY**

*Liubov Morozova, PhD, Chemistry, Senior Lecturer
of Department of technology of breeding, production and processing of small animal products
<https://orcid.org/0000-0001-9284-7951>
Vinnytsia National Agrarian University, Vinnytsia, Ukraine*

Subject. Caffeine is a xanthine alkaloid found in coffee beans, tea leaves, mate, guarana berries, and small amounts in cocoa and kola nuts; central nervous system activator, component of tonic drinks and medicines to facilitate breathing. In plants, caffeine is important as a natural pesticide that binds and kills parasitic insects. Caffeine is a colorless crystalline substance with a bitter taste, structurally a heterocyclic alkaloid of the purine series. It was first extracted from a coffee hood in 1821. In nature, caffeine occurs in various concentrations together with the other xanthine alkaloids theophylline and theobromine, which are cardiac stimulants. Caffeine can have a different effect on the body, depending on its origin, which is explained primarily by the different concentration of other pathogens and the rate

of absorption. According to the International Coffee Organization, about 1.6 billion cups of coffee are consumed in the world every day. The US Food and Drug Administration states that the average amount of caffeine consumed in the US is about 300 mg per person per day – the equivalent of between two and four cups of coffee. This is considered a moderate consumption of caffeine, which, according to many studies, can even bring health benefits. At the same time, high doses of caffeine speed up the heart rate and can increase blood pressure, in some cases cause spastic pains in the abdominal cavity, contribute to the formation of kidney stones. **Purpose.** Analysis of data from literary sources devoted to scientific research on the chemical properties and use of purine alkaloids in the food industry and medical practice and the impact of these substances on the organs and systems of the human body. **Methods.** When writing the article, analytical research methods were used. **Results.** Literary scientific data on the chemical properties and use of alkaloids of the purine series have been analyzed and summarized. A conclusion was made about the expediency and safety of the use of purine alkaloids in the food industry and medical practice. **Scope of results.** Studies of the multifaceted effect on the human body of various doses of purine alkaloids, there is a possibility of their use in the food industry and medical practice in safe quantities that would not cause a dangerous effect on the human body.

Key words: purine, caffeine, theophylline, theobromine, pacemaker, central nervous system, antispasmodic, diuresis, caffeineism, coffee

Родоначалником алкалоїдів пуринового ряду є пурин. Пурин, 9Н-імідазо-[4,5-d]-піримідин ($C_5N_4H_4$) – конденсована гетероциклічна система, яка складається з двох циклів: піримідинового (А) та імідазольного (Б) (рис. 1).

Пурин являє собою безкольорові кристали, з температурою плавлення – 216–217°C. Пурин легко випаровується в вакуумі, добре розчиняється в воді, гарячому етанолі, бензолі, толуолі, погано – в ацетоні, діетиловому ефірі, етилацетаті, хлороформі. Стійкий до нагрівання у водних розчинах кислот та лугів, а також дії окисників (HNO_3 конц. та ін.). Пурин є амфотерною сполукою (pK_a 2,39 і 9,93). Утворює солі з HCl , HBr , HNO_3 , пікриною кислотою (з т. пл. 208°C, що має аналітичну цінність), лужними металами (по атому Гідрогену імідазольного кільця). З бромом утворює нестійкий комплекс [1].

Для пурину характерна прототропна таутомерія (рис. 2).

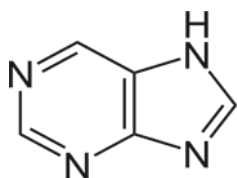


Рис. 1. Структурна формула пурину

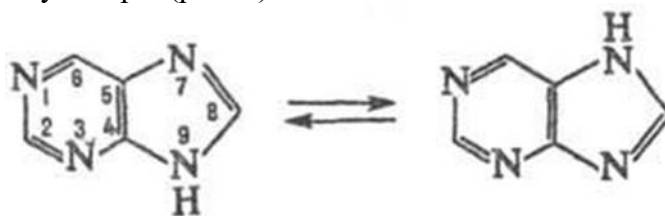


Рис. 2. Таутомерія пурину

Для пурину характерні реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення. Електрофільні агенти приєднуються головним чином за атомами Нітрогену. При нагрівання з оцтовим ангідридом перетворює його на суміш 7(9) – ацетил-похідних. Дія на пурин диметилсульфату у водному розчині луку або діазометану в спиртово-ефірному розчині, а також обробка його срібної або талієвої солі еквімолярною кількістю MeI в ДМФА (20°C) призводить до утворення 9-метилпурину. З надлишком MeI в ДМФА з виходом 65% утворюється 7,9-диметилпуриний іодид; 6-метилпурин в аналогічних умовах перетворюється на 6,9-диметилпурин. Електрофільне заміщення по атомам Карбону характерно тільки для похідних пурину з активуючими замісниками і йде завжди по положенню 8, наприклад, під час хлорування газоподібним хлором, прямому бромованні, нітруванні.

Похідні пурину легко вступають в реакції нуклеофільного заміщення (рис. 3).

Лужний гідроліз 2,6,8-трихлорпурину з послідовним відновленням призводить до утворення гіпоксантину (безкольорові кристали, що розкладаються при 150°C) (рис. 4).

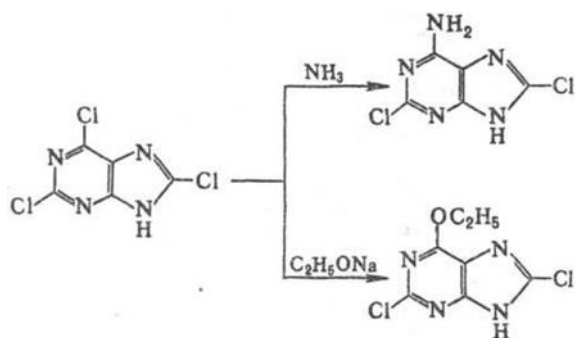


Рис. 3. Реакції нуклеофільного заміщення
2, 6, 8-трихлорпурину

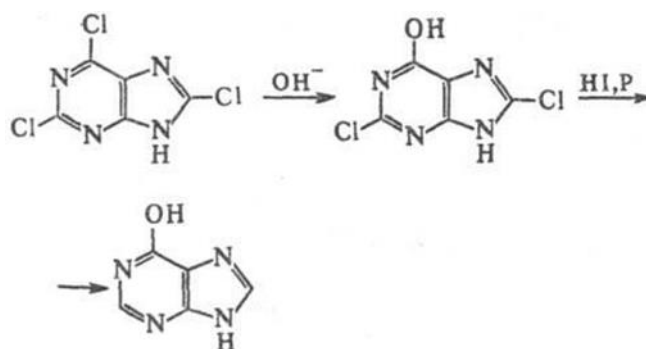


Рис. 4. Реакції лужного гідролізу
2, 6, 8-трихлорпурину з послідовним
відновленням

Серед сполук пурину нас перш за все цікавить гідроксильне похідне пурину – ксантин (3,7-дигідропурин-2,6-діон), який лежить в основі будови пуринових алкалоїдів. Ксантин, через наявність кето-єнольної таутомерії, існує у таутомерній рівновазі з гідроксоформою II (рис. 5).

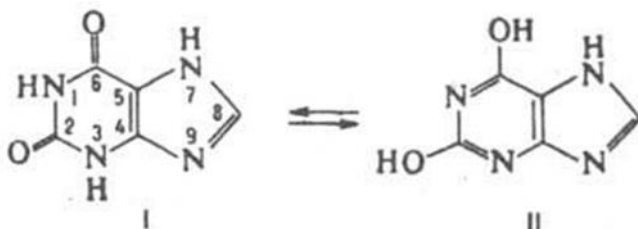


Рис. 5. Структурна формула молекули ксантина

Імідазольний цикл ксантину є нуклеофільним: ксантин галогенується з утворенням 8-галогенксантинів, азосполучення з солями діазонію також йде з утворенням 8-азоксантинів, які потім можуть бути відновлені до 8-аміноксантину. Ксантин проявляє

амфотерні властивості, протонуючись за імідазольним нітрогеном і утворюючи солі з мінеральними кислотами (в тому числі добре кристалізується перхлорат), і утворюючи солі з металами, катіони яких заміщують кислі атоми водню гідроксилів дигідроксиформи (наприклад, нерозчинну срібну сіль реактивом Толленса).

Ксантин стійкий до дії гарячих водних розчинів кислот та лугів. При взаємодії з HCl при 200°C розкладається на CO₂, NH₃, гліцин і мурашину кислоту. При окисленні за допомогою KMnO₄ або KClO₃ у присутності HCl утворює аллоксан (якісна реакція на ксантин).

Електрофільне заміщення відбувається в положення 8, наприклад, галогенування призводить до утворення 8-галогенксантину, дія солей діазонію в лужному середовищі – до утворення 8-азопохідного, який далі може бути відновлений до 8-аміноксантина. У лужному середовищі ксантин легко алкілюється спочатку в положення 3, потім в положення 7 і 1 (в порядку зменшення кислотності груп NH). Так, під дією диметилсульфату в залежності від pH реакції середовища ксантин перетворюється на 3, 7-диметилксантин (теобромін), 1, 3-диметилксантин (теофілін) або 1, 3, 7-триметилксантин (кофеїн). У нейтральному або слабкокислому середовищі відбувається алкілювання ксантину диметилсульфатом за атомами Нітрогену імідазольного кільця з утворенням бетаїнової форми пуринової основи (рис. 6) [2].

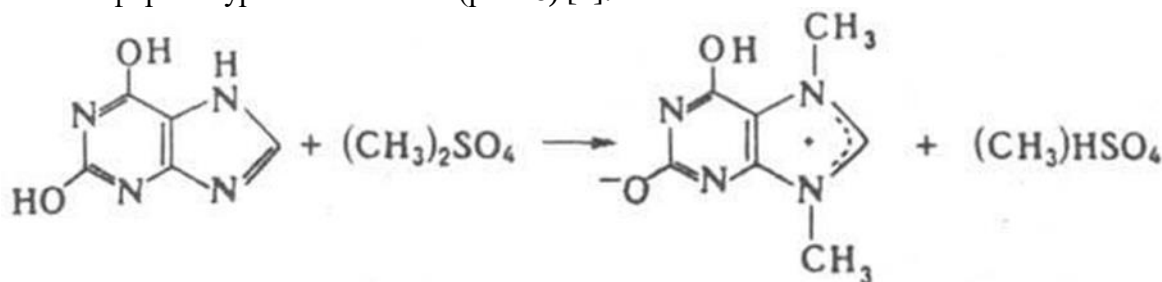


Рис. 6. Реакція алкілювання ксантину диметилсульфатом

Ксантин – це пуринова основа, що входить до складу нуклеїнових кислот в якості міноної основи. У вільному стані в невеликих кількостях міститься в рослинах, крові, тканинах і виділеннях тварин (в тому числі в сечі людини).

Похідні пурину – кофеїн, теобромін і теофілін, та ін. зазвичай називають пуриновими алкалоїдами (рис. 7). В природі існує понад 30 пуринових алкалоїдів. Також відомі синтетичні сполуки, що є похідними пуринових алкалоїдів. Пуринові алкалоїди можуть мати в якості замісників амінокислотні (лупінова кислота) і моносахаридні (еритиденін) фрагменти [3]. Кофеїн у формі напоїв, таких як чай, кава і кола, є одним з найбільш широко вживаних і загальноприйнятих природних стимуляторів. Він також використовується в медицині, але теофілін набагато важливіший як лікарська субстанція через його спазмолітичні властивості, які використовують для полегшення бронхіальної астми. Теобромін є основним компонентом какао і родини какаопродуктів.

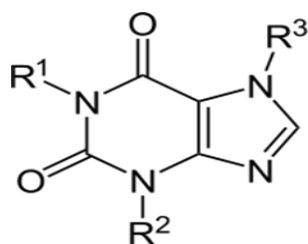


Рис. 7. Пуринові алкалоїди відрізняються, в залежності від замісника за атомом Нітрогену:

ксантин : $R_1 = R_2 = R_3 = H$; кофеїн: $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$; теобромін: $R_1 = H, R_2 = R_3 = CH_3$; теофілін: $R_1 = R_2 = CH_3, R_3 = H$

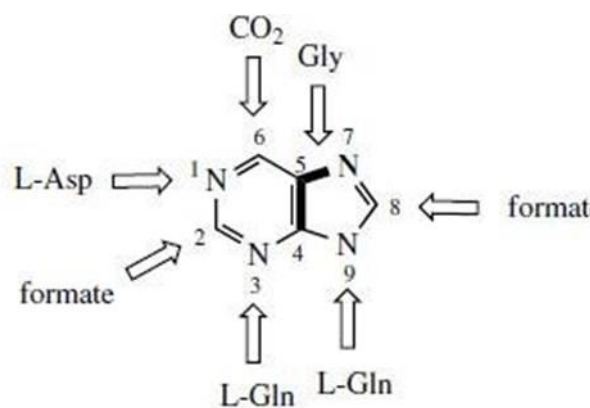


Рис. 8. Біосинтез пуринових алкалоїдів:

Gly – гліцин, L-Asp – L-аспарагінова кислота, L-gln – L-глутамін, formate – форміат [4]

Синтез нуклеотидів аденозин-5-монофосфату (АМФ) і гуанозин-5-монофосфату (ГМФ) здійснюється за допомогою інозин-5-монофосфату (ІМФ) і ксантин-5-монофосфату (ХМФ), а потім пуринові алкалоїди розгалужуються через ХМР. Метилування, а потім втрата фосфату, призводять до утворення нуклеозиду 7-метилксантину, який потім вивільняється з цукру. Послідовні метилування за атомами Нітрогену, дають кофеїн через теобромін, в той час як інша послідовність метилування може пояснювати синтез теофіліну [4].

Теобромін (від лат. Theobroma sacao «какао») – алкалоїд пуринового ряду, ізомер теофіліну. Він являє собою безбарвні кристали гіркої смаку, нерозчинні у воді. Вперше виділено А. А. Воскресенським в 1841 році з насіння какао, або какао-бобів. Точний склад і гомологія з кофеїном була встановлена в 1847 році Карлом Едуардом Глассоном в докторській дисертації «Про склад теоброміну і деяких його сполук» [5], захищеної в Гиссенському університеті. Синтетично був отриманий Германом Фішером в 1882 році алкілуванням йодистим метилом свинцевої солі ксантину $C_5H_2PbN_4O_2$. Крім какао, де теобромін (1,5%) міститься разом з кофеїном, він знаходиться також в невеликих

кількостях в горіхах кола і в деяких видах падубових. Теобромін є білим кристалічним порошком, злегка гіркого смаку, не розкладається на повітрі і при 100°C. При окисленні теоброміну він розпадається з утворенням метилсечовини та метилаллоксану. Теобромін важко розчиняється у воді (1:2000), етанолі (1: 2500), хлороформі (1: 6000), ще важче він розчиняється в діетиловому етері. Розчинність теоброміну в воді підвищується при збільшенні температури. Теобромін екстрагується органічними розчинниками з кислих водних розчинів. Максимальні кількості теоброміну екстрагуються хлороформом при рН = 4–7. Так як в більшості природних джерел теобромін міститься разом з іншими пуриновими алкалоїдами, це дозволяє селективно екстрагувати пуринові алкалоїди, в залежності від рН розчину.

За хімічною будовою і дією на організм теобромін близький до кофеїну і теофіліну. Теобромін стимулює серцеву діяльність, розширює коронарні судини серця і мускулатуру бронхів, посилює діурез. Теобромін слабо збуджує центральну нервову систему, в порівнянні з кофеїном. У медичній практиці теобромін застосовується при спазмах мозкових судин, при хронічній серцевій недостатності. Теобромін застосовують у вигляді натрієвої солі в поєднанні з саліцилатом натрію (темісал) і з іншими фармацевтичними препаратами. Він входить до складу таблеток темісал, теоверін, теодінал, тепалюсал, тесамінал, а також є складовою частиною ряду інших складних лікарських форм [6].

Теобромін добре всмоктується з травного тракту. В організмі він метаболізується шляхом N-деметилювання і окислення. В результаті цих перетворень в якості метаболітів теоброміну утворюються 3-метилксантин, 7- метилксантин і 7-метилсечова кислота, які виводяться з організму з сечею.

Теобромін якісно та кількісно можна визначити наступними реакціями та методами:

1. Теобромін дає мурексидну реакцію (це потрібно враховувати при визначенні кофеїну в природних джерелах, яке неможливе в присутності кофеїну).

2. При нагріванні теоброміну з реактивом Несслера з'являється слабо- коричневе забарвлення (кофеїн в цих умовах дає червоно-бурий осад).

3. Теобромін можна виявити за допомогою мікрокристалоскопічної реакції з реактивом Драгендорфа. З цією метою розчин досліджуваної речовини в хлороформі наносять на предметне скло і при кімнатній температурі випаровують досуха. До сухого залишку додають краплю 10%-го розчину хлоридної кислоти і краплю реактиву Драгендорфа. При наявності теоброміну в досліджуваному розчині через 10–15 хв з'являються пучки темно-червоних голчастих кристалів. Межа виявлення становить 19 мкг теоброміну в пробі.

4. Виявлення теоброміну по УФ- та ІЧ-спектрами. Лужні розчини теоброміну (рН = 9,4) мають максимум поглинання при довжині хвилі 273 нм. ВІК-області спектра (диск з бромідом калію) основа теоброміну має основні піки при 1690, 1221 і 1550 см⁻¹ [7].

Теофілін (1,3-диметилксантин) є алкалоїдом пуринового ряду, який міститься в листях чаю. У наш час теофілін отримують шляхом синтезу. Теофілін є ізомером теоброміну. При окисненні він розкладається на сечовину і диметилаллоксан. Основа теофіліну розчиняється в етанолі (1:80), хлороформі (1:86), слабо розчиняється у воді (1:120) та діетиловому етері. Теофілін екстрагується органічними розчинниками з кислих водних розчинів, як і теобромін, що унеможливило їх окрему екстракцію. Максимальні кількості теофіліну екстрагуються при рН = 4–7.

Теофілін застосовується в медицині у вигляді порошку, він входить до складу свічок, таблеток (еуфілін, теофедрин, антастман і ін.), що містять суміш кількох препаратів. Теофілін має діуретичну дію. Він стимулює скоротливу діяльність міокарда, розширює просвіт бронхіол, збуджує центральну нервову систему. З огляду на перелічені вище фармакологічні властивості теофіліну, він застосовується для регуляції серцево-судинної системи, як діуретик, протиастматичний засіб, а також використовується для лікування ішемічної хвороби серця.

Теофілін більш токсичний, ніж кофеїн і теобромін. Після прийому великих доз теофіліну порушується діяльність центральної нервової та серцево-судинної системи.

В організмі теофілін зазнає метаболізму. При цьому утворюються 1,3-диметилсечова кислота (близько 50%), 1-метилсечова кислота (близько 20%) і сліди 3-метилсечової кислоти. Всі ці метаболіти виділяються з організму з сечею [2]. Що до якісного та кількісного визначення теофіліну, то методики є досить схожими з визначенням інших алкалоїдів цієї групи, проте, є й деякі відмінності:

1. Як і інші ксантинові алкалоїди, теофілін дає мурексидну реакцію.

2. Для того, щоб відрізнити теофілін від теоброміну використовують різне відношення цих речовин до діазореактиву. Теофілін дає реакцію з діазотованою сульфаніловою кислотою, проте теобромін не дає цієї реакції.

3. Виявлення теофіліну за УФ- та ІЧ-спектрами. Основа теофіліну в 0,1Н НСІ має максимум поглинання при довжині хвилі, що дорівнює 270 нм; в ІЧ-області спектра основа теофіліну (диск з KBr) має основні піки з довжинами хвиль 1660, 1700, 1445 і 1560 cm^{-1} [7].

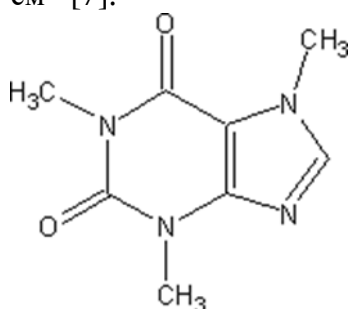


Рис. 9. Структурна формула кофеїну

Кофеїн – алкалоїд пуринового ряду, який міститься в різних частинах багатьох рослин, таких, як кавове дерево, чайний кущ, какао, чай-мате, гуарана, горіхах кола і деяких інших. Він синтезується рослинами для захисту від комах, що поїдають листя, стебла і зерна, а також для заохочення комах запилювачів (рис. 9).

Кофеїн є слабкою основою (рК спряженої кислоти $\sim 0,6$), що вимагає додавання сильної кислоти для протонування. Кофеїн не містить стереогенних центрів і, отже, класифікується як ахіральна молекула. Ксантинове ядро кофеїну містить два конденсованих кільця – піримідиніон і імідазол. Піримідиніон, в свою чергу, містить дві амідні функціональні групи, які існують переважно в цвіттер-йонному резонансі, де атоми Нітрогену мають подвійний зв'язок з сусідніми атомами амідних атомів карбону. Отже, всі шість атомів всередині системи піримідиніонових кілець sp^2 -гібридизовані і є плоскими. Отже, ядро кофеїну містить в цілому десять π -електронів і, згідно з правилом Хюккеля, є ароматичним. Кофеїн нестабільний у лужних розчинах [8]. Під дією водного розчину лугу відбувається розкриття піримідинового кільця, з утворенням кофеїдину (рис.10).

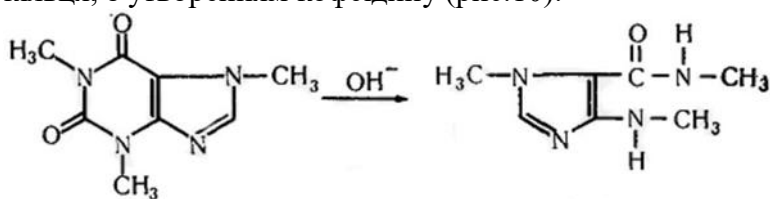


Рис. 10. Схема взаємодії кофеїну з лугом

Щодо фізичних властивостей кофеїну, то безводний кофеїн являє собою порошок білого кольору і без запаху з температурою плавлення 235-238°C. Кофеїн помірно розчинний у воді при

кімнатній температурі, але дуже добре розчиняється в киплячій воді (66 г/100 мл). Він також помірно розчинний в етанолі, і добре в галогеналканах (табл.1) [9].

За фізіологічною дією кофеїн є стимулятором центральної нервової системи, який зменшує втому і усуває сонливість. При звичайних дозах володіє різним впливом на навчання і пам'ять, але, як правило, покращує час реакції, неспання, концентрацію і координацію рухів. Кількість кофеїну, необхідна для отримання цих ефектів, варіюється від людини до людини, в залежності від розміру тіла, індивідуальних особливостей (чутливості організму), особливостей метаболізму, толерантності, тощо. Бажані ефекти виникають приблизно через годину після вживання, а бажані ефекти помірної дози зазвичай проходять приблизно через три або чотири години. Кофеїн може затримувати або запобігати настанню сна, і покращує виконання завдань під час позбавлення сну [10,

11].

Таблиця 1

Розчинність кофеїну в деяких розчинниках [9]

Розчинник	Розчинність, г/100г	Температура, °C
Етанол	1,32	25
Етилацетат	0,73	18
Метанол	1,14	25
Амілацетат	0,72	30,5
Оцтова к-та	2,6	21,5
Ацетон	2,32	30,5
Анілін	29,4	30,5
Бензальдегід	13,1	30,5
Бензен	0,91	18
Трихлорметан	12,3	25
Діетиловий етер	0,12	18
Піридин	34,39	25
Толуен	0,58	25
Вода	1,00	15
Вода	2,13	25
Вода	19,23	80

серця, нирок), збільшувати сечовиділення, зменшувати здатність тромбоцитів до агрегації. Кофеїн може викликати легку форму лікарської залежності – пов'язану з такими симптомами абстиненції, як сонливість, головний біль і дратівливість – коли людина припиняє вживати кофеїн після багаторазового щоденного прийому [8]. Дози кофеїну, еквівалентні кількості, яка зазвичай міститься в стандартних порціях чаю, кави і газованих безалкогольних напоїв, не володіють діуретичною (сечогінною) дією. Тим не менш, гостре споживання кофеїну у великих дозах (не менше 250–300 мг, що еквівалентно кількості, яка міститься в 2–3 чашках кави або 5–8 чашках чаю), призводить до короткочасної стимуляції виділення сечі. Це збільшення пов'язане як з діурезом (збільшення виведення води), так і з натрійурезом (збільшення виведення йонів Na^+); він опосередковується через блокаду аденозинових рецепторів у нефроні. Гостре збільшення сечовиділення може збільшити ризик зневоднення. Проте, хронічні споживачі кофеїну розвивають толерантність до цього ефекту і не відчувають збільшення виділення сечі. Толерантність до вегетативних ефектів, таких як підвищений кров'яний тиск і частота серцевих скорочень, а також до діуретичного ефекту (збільшення сечовипускання) розвивається при хронічному застосуванні (тобто ці симптоми стають менш вираженими або не виявляються після постійного застосування).

Досліди на здорових добровольцях, які утримувалися від кофеїновмісних продуктів показують, що болісна доза кофеїну в 250 мг призводила до 5–10% збільшення як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску протягом 1–3 годин. Однак толерантність до цього ефекту розвивалася, коли кофеїн давали тричі на день, протягом семи днів. Що до впливу на серцевий ритм, кофеїн протягом тривалого часу, був залучений в етіологію серцевих аритмій, але тільки кілька добре розроблених досліджень були проведені на людях [12]. Зв'язок між екстрасистолією і споживанням великої кількості кави або чаю була виявлена в великому перехресному дослідженні, про яке повідомили [13].

В той же час, [14] не виявили збільшення тяжкості або частоти шлуночкових аритмій після прийому кофеїну (300 мг), в плацебо-контрольованому дослідженні пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда.

Кофеїн збільшує фізичну працездатність, покращує спортивні результати в аеробних (особливо витривалих) і анаеробних умовах. Помірні дози кофеїну (близько 5 мг/кг) можуть поліпшити результати в спринті, показники в велоспорті і бігу за певний час, витривалість (тобто уповільнюють початок м'язової втоми і центральної втоми), і циклічну вихідну потужність. Кофеїн покращує м'язову силу, а також підвищує продуктивність в анаеробних тестах. Споживання кофеїну перед анаеробним тренуванням, пов'язано зі зниженням толерантності до фізичних навантажень. Хоча цей ефект відсутній під час вправ на витривалість, продуктивність в силових вправах значно поліпшується. Кофеїн має здатність підсилювати серцеву діяльність, прискорювати пульс, викликати розширення кровоносних судин (переважно судин скелетних м'язів, головного мозку,

В той час, [4] встановили, що 200 мг кофеїну викликали значне збільшення частоти екстрасистол у суб'єктів з високою частотою спонтанних шлуночкових ектопічних ударів. Таким чином, відповідно до традиційного клінічного поданням про вплив кофеїну на серцевий ритм, безпечні дози кофеїну (до 300–400мг/добу) не призводять до виникнення клінічно значущих аритмій [11].

Кофеїн з кави або інших напоїв поглинається тонкою кишкою протягом ~1 години після прийому і розподіляється по всіх тканинах організму. Пікова концентрація в крові досягається протягом 1–2 годин. Біологічний період напіврозпаду кофеїну – час, необхідний організму для видалення половини дози – широко варіюється серед людей в залежності від таких факторів, як вагітність, інші ліки, рівень функції ферментів печінки (необхідний для метаболізму кофеїну) і вік. У здорових дорослих період напіввиведення кофеїну з організму становить від 3 до 7 годин. Куріння зменшує період напіврозпаду на 30-50%, тоді як оральні контрацептиви можуть подвоїти його, а вагітність збільшити до 15 годин (в третьому триместрі). У новонароджених період напіврозпаду може становити 80 годин і більше, причому з віком він дуже швидко падає, можливо, до значення, меншого, ніж у дорослих, до віку 6 місяців. Антидепресант флувоксамин (Luvox) знижує кліренс кофеїну більше ніж на 90% і збільшує період його напіввиведення більш ніж в десять разів [15]; з 4,9 години до 56 годин. Кофеїн метаболізується в печінці шляхом окиснення за допомогою оксидази цитохрому P450, зокрема, за допомогою ізоферменту CYP1A2, з утворенням трьох основних метаболітів:

1. параксантину (84%): збільшує ліполіз, що призводить до підвищення рівня гліцерину і вільних жирних кислот в плазмі крові.

2. теоброміну (12%): розширює кровоносні судини і збільшує об'єм сечі. Теобромін є також основним алкалоїдом в какао-бобах (шоколад).

3. теофіліну (4%): розслаблює гладкі м'язи на бронхи, і використовується для лікування астми. Терапевтична доза теофіліну, однак, у багато разів більше, ніж досягли рівня, що існував від метаболізму кофеїну.

Фізіологічні ефекти кофеїну обумовлені декількома механізмами. По-перше, він є антагоністом всіх чотирьох підтипів аденозинових рецепторів (A_1 , A_{2A} , A_{2B} і A_3), хоча і з різною активністю. Значення спорідненості (K_D) кофеїну до аденозинових рецепторів людини становлять 12 мкМ при A_1 , 2,4мкМ при A_{2A} , 13 мкМ при A_{2B} і 80 мкМ при A_3 . Серцебиття викликано блокадою рецептора A_1 .

Оскільки кофеїн розчинний як в воді, так і в ліпідах, він легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, що відокремлює системний кровотік від мозкового. Опинившись у мозку, основним способом дії є неселективний антагонізм аденозинових рецепторів (іншими словами, кофеїн – агент, що знижує дію аденозину). Молекула кофеїну структурно подібна до аденозину і здатна зв'язуватися з рецепторами аденозину на поверхні клітин, не активуючи їх, тим самим діючи як конкурентний антагоніст. Аденозин виконує роль гальмівного нейромедіатора, який відповідає за фізіологічні процеси гальмування в ЦНС. За відсутності кофеїну і коли людина не спить, в нейронах (ЦНС) міститься мало аденозину. За період неспання аденозин накопичується в нейронних синапсах (міжнейронних контактах), в свою чергу зв'язуючись і активуючи аденозинові рецептори, виявлені в деяких нейронах ЦНС; при активації ці рецептори викликають клітинну відповідь, яка в кінцевому підсумку посилює сонливість. Коли кофеїн споживається, він протидіє аденозиновим рецепторам; іншими словами, кофеїн запобігає активації рецептора аденозином, блокуючи місце на рецепторі, де аденозин зв'язується з ним. В результаті кофеїн тимчасово запобігає або знімає сонливість і, отже, підтримує або відновлює бадьорість. По-друге, кофеїн, як і інші ксантини, також діє як інгібітор фосфодіестерази. Як конкурентний неселективний інгібітор фосфодіестерази, кофеїн підвищує внутрішньоклітинний цАМФ, та через активацію протеїну А, пригнічує синтез TNF-альфа і лейкотрієну і зменшує запалення і вроджений імунітет (ефект

здійснюється за рахунок інгібування ізоформи 4 ФДЕ). Кофеїн також впливає на холінергічну систему, де він пригнічує фермент ацетилхолінестеразу [16].

Споживання 1–1,5 г (1000–1500 мг) в день пов'язано зі станом, відомим як кофеїнізм, який зазвичай поєднує в собі залежність від кофеїну з широким спектром неприємних симптомів, включаючи нервозність, дратівливість, неспокій, безсоння, головні болі і серцебиття після вживання кофеїну. Передозування кофеїну може привести до надмірної стимуляції центральної нервової системи, яке називається інтоксикацією кофеїном. Цей синдром зазвичай виникає тільки після прийому великої кількості кофеїну, що значно перевищує кількість, що зустрічається в типових напоях з кофеїном і таблетках кофеїну (наприклад, більше ніж 400-500 мг за одноразово). Симптоми інтоксикації кофеїном можна порівняти з симптомами передозування інших стимуляторів: вони можуть включати занепокоєння, збудження, безсоння, гіперемія обличчя, прискорене сечовипускання, шлунково-кишкові розлади, посмикування м'язів, безладний потік думок і мови, дратівливість, нерегулярне або прискорене серцебиття і психомоторне збудження. У випадках набагато більших передозувань можуть виникнути манія, депресія, помилки в судженні, дезорієнтація, розгальмовування, марення, галюцинації або психоз, а також може викликати рабдоміоліз (руйнування скелетних м'язів). Масивне передозування може призвести до смерті. LD₅₀ кофеїну в організмі людини залежить від індивідуальної чутливості, але, за оцінками, дорівнює 150–200 міліграмів на кілограм маси тіла (75–100 чашок кави для 70 кг ваги дорослої людини). Летальна доза нижче в людей, чия здатність метаболізувати кофеїн порушується через генетичні особливості або хронічні захворювання печінки. Лікування легкої інтоксикації кофеїном направлено на полегшення симптомів; тяжка інтоксикація може зажадати перитонеального діалізу, гемодіалізу або гемофільтрації [16].

Кількісний вміст кофеїну в різних продуктах харчування, медикаментах та харчових добавках наведено в табл. 2 [17].

Таблиця 2

**Вміст кофеїну в продуктах харчування,
деяких медикаментах та харчових добавках [17]**

Продукт	Об'єм або маса	Вміст кофеїну, мг (середній діапазон)
Кава (мелена)	125 мл	85 (60–135)
Кава (розчинна)	125 мл	65 (35–105)
Кава (декофеїнізована)	125 мл	3 (1–5)
Чай	150 мл	32 (20–45)
Холодний чай	330 мл	20 (10–50)
Гарячий шоколад	150 мл	4 (2–7)
Енергетичні напої	330 мл	80 (70–120)
Шоколадний батончик	30 г	20 (5–36)
Молочний шоколад	30 г	6 (1–15)
Чорний шоколад	30 г	60 (20–120)
Анальгетики, антипіретики	1 доза	30 (25–65)
Спортивне харчування	1 порція	100 (75–200)

фізичного тренування. Розуміння їхнього впливу та розумне використання може значно поліпшити спортивні результати та сприяти загальному здоров'ю спортсменів. Проте, необхідно пам'ятати про необхідність консультації з фахівцем перед початком використання будь-яких БАД.

В останні роки проведені дослідження [18, 19] щодо передтренувальних комплексів, які представляють собою окремий напрямок в індустрії спортивного харчування. Часто у склад передтренувальних комплексів входить кофеїн. Використання кофеїну в спорті

Спортивне харчування вже давно набуло значного поширення на ринках різних країн. Але потрібно розуміти, що спортивне харчування – це добавка до основного раціону людини, причому – саме добавка, бо спортивне харчування ніколи не замінить природну їжу. Біологічно активні добавки (БАД) відіграють важливу роль у підтримці та оптимізації фізичної активності та спортивних досягнень. БАД стають невід'ємною частиною спортивної дії та

досить поширене і може мати позитивний вплив на фізичні показники та спортивні результати. Однак, ефективність та підходи до використання кофеїну можуть варіюватися в залежності від індивідуальних особливостей кожної людини та конкретних умов.

Є три механізми впливу кофеїну на організм людини. Перший – кофеїн підвищує вироблення адреналіну, а він у свою чергу вивільняє жири, які спалюються та використовуються як паливо. Тому, сам по собі кофеїн можна вважати легким жироспалювачем. Друге – це вплив на самі м'язи. Кофеїн стимулює та покращує їх функцію. Третє – кофеїн пригнічує відчуття втоми. Він «каже» мозку, що той ще може працювати. Кофеїн працює, і це доведено.

Основні переваги використання кофеїну в спорті.

Підвищення енергетичного рівня: кофеїн є стимулятором центральної нервової системи, що може підвищити рівень бадьорості, концентрації та відчуття енергії.

Збільшення витривалості: кофеїн може поліпшити витривалість шляхом збільшення мобілізації жирів як джерела енергії, що дозволяє зекономити глікоген для тривалих тренувань.

Підвищення фізичної продуктивності: кофеїн може покращити фізичні показники, такі як сила, швидкість та витривалість, а також зменшити відчуття втоми. Підтримка відновлення: кофеїн може сприяти відновленню, зменшуючи відчуття болю та покращуючи процеси реабілітації після тренувань. Щоб максимізувати позитивний ефект та уникнути негативних наслідків, важливо враховувати такі фактори:

Індивідуальні особливості: чутливість до кофеїну може варіюватися, тому важливо тестувати вплив кофеїну на себе та визначати оптимальну дозу.

Час прийому: оптимальний час для прийому кофеїну може залежати від конкретного виду спорту та індивідуальних ритмів активності.

Дозування: забезпечення правильної дози кофеїну важливо для досягнення бажаного ефекту та уникнення побічних наслідків, таких як нервозність чи безсоння. Використовувати цю добавку можна, коли є потреба, але не кожен день. Нормальна відчутна порція – 100 мг за один раз. Наприклад, у стандартній порції еспreso – 100–120 мг кофеїну, у чайній ложці розчинної кави – 80–100 мг, а у банці Red Bull – 80 мг. Пік роботи кофеїну починається за 30–60 хвилин. Тому, якщо тренування тривале, можна розділити та пити частинами, до тренування та в середині. Після тренування кофеїн не рекомендовано пити, адже нервова система має заспокоюватися. Окрім випадків, коли терміново потрібно сісти за кермо чи виконати важливу роботу. Близько 5 мг кофеїну на 1 кг ваги тіла відчутно підвищують силу та витривалість атлета. Всесвітня антидопінгова агенція та інші організації зараз не вважають кофеїн допінгом. Але все ж таки контролюють, щоб ніхто не постраждав. Концентрація кофеїну в крові під час змагань не повинна перевищувати ліміт. Наприклад, якщо випити 8 чашок міцної кави залпом, це вже наблизить спортсмена до верхньої межі норми. Звичайно, тут потрібно враховувати особливості атлета, його вагу і т.д. Якщо переборщувати з кофеїном, то можна одержати безсоння, тривожність, проблеми із серцем або взагалі отримати травму [20].

Висновки. Таким чином, кава як стимулювальний напій дуже популярна в усьому світі. Алкалоїд кофеїн блокує аденозинові рецептори, які викликають сонливість. Тому нерідко, вона стає єдиним засобом бадьорості. Кава дійсно покращує короточасну пам'ять, але у разі частого її застосування ці ефекти зникають. Від постійного вживання організм людини призвичається до певної кількості кофеїну, цей стан відомий під назвою «кофеїнізм». В такому разі для отримання позитивного ефекту треба все більше вживати кави. Але також збільшуються негативні ефекти від неї, такі як прискорене серцебиття, головний біль тощо. Тому краще мінімізувати кількість вживаної кави або відмовитись від неї. І тоді в потрібний період часу вплив та наслідки від спожитої кави в помірній кількості будуть найбільш помітні та безпечні для організму.

Бібліографія

1. Худоярова О. С. Фармацевтична хімія: навчальний посібник для студентів хімічних спеціальностей вищих педагогічних навчальних закладів. Вінниця: ТОВ «Нілан – ЛТД». 2018. 194 с.
2. Хранівська В. О., Ніжник Г. П., Муленко С. М. Фармацевтична хімія: підручник. Київ: Медицина. 2015. 352 с.
3. Безуглий П. О. та ін. Фармацевтична хімія: підручник. Вінниця: Нова Книга. 2017. 456 с.
4. Groisser D. S. A study of caffeine in tea. I. A new spectrophotometric micro-method. II. Concentration of caffeine in various strengths, brands, blends, and types of teas. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1978. № 31 (10). p. 1727–1731. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/707326>.
5. He K., Yasuhiro O. Determination of Caffeine and Its Metabolites in Wastewater Treatment Plants Using Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Analytical Sciences*. 2018. № 34 (3). p. 349–354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29526904/>.
6. Хранівська В. О., Ніжник Г. П., Муленко С. М. Фармацевтична хімія: навчально-методичний посібник. Київ: Медицина. 2017. 120 с.
7. Цуркан О. О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навчальний посібник. Київ: Медицина. 2019. 152 с.
8. Ніженковська І. В., Вельчинська О. В., Кучер М. М. Токсикологічна хімія: підручник. Київ: Медицина. 2012. 372 с.
9. Грозав А. М. Фармацевтична хімія: навчально-методичний посібник. Чернівці: Медуніверситет. 2016. 181 с.
10. Luiz A., Varkey T. Chemical Analysis of Caffeine Content in Tea and Coffee Samples. *Asian Journal of Science and Applied Technology*. 2014. Vol. 3. № 1. p. 1–4.
11. Verenitch S. S., Lowe S. J. Determination of acidic drugs and caffeine in municipal wastewaters and receiving waters by gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography*. 2006. 1116 (1–2). p. 193–203. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.03.005>.
12. Christophe B. et al. The Safety of Ingested Caffeine: A Comprehensive Review. *Front Psychiatry*. 2017. Vol. 8. p. 80–88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445139/>.
13. Pelozo M.I., Palazzo de Mello J.C. Spectrophotometric determination of tannins and caffeine. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2008. Vol. 51. № 3. p. 447–451. <https://dx.doi.org/10.1590%2Fs1516-89132008000300002>.
14. Van Der Meer C., Haas R. E. Determination of caffeine in serum by straight-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 1980. Vol. 182. Issue 1. p. 121–124. [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(00\)81660-6](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(00)81660-6).
15. Чекман І. С. та ін. Загальна фармакологія: підручник. Запоріжжя: ЗДМУ. 2016. 209 с.
16. Нековаль І. В., Казанюк Т. В. Фармакологія: підручник. 4-е видання, виправлене. Київ: Медицина. 2011. 520 с.
17. Bamidele Martin W. Ultra-violet Spectrophotometric Determination of Caffeine in Soft and Energy Drinks. *Advance Journal of Food Science and Technology*. 2014. Vol. 6. № 2. p. 155–158.
18. Lane S. C., Areta J. L., Bird S. R., Coffey V. G., Burke L. M., Desbrow B., Karagounis L. G., Hawley J. A Caffeine ingestion and cycling power output in a low or normal muscle glycogen state. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2013. Vol. 45. № 8. p. 1577–1584. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31828af183>.
19. Jonathan Wiles, Damian A. Coleman, Michael Tegerdine, Ian Swaine. The Effects of Caffeine Ingestion on Performance Time, Speed and Power during a Laboratory-based 1 km Cycling Time-trial. *Journal of Sports Sciences*. 2006. Vol. 24. № 11. p. 1165–1171. <https://doi.org/10.1080/02640410500457687>.
20. Храбра С. З., Барладин О. Р., Вакуленко Л. О. Кофеїн в спортивному харчуванні. Інноваційні підходи до процесу спортивного тренування. Матеріали регіонального науково-практичного семінару (24 листопада 2023 р.). Тернопіль: ТАЙП. 2023. с. 190–193.

References

1. Khudoiarova, O. S. (2018). *Farmatsevychna khimiia: navchalnyi posibnyk dlia studentiv khimichnykh spetsialnostei vyshchych pedahohichnykh navchalnykh zakladiv* [Pharmaceutical chemistry: a study guide for students of chemical specialties of higher pedagogical educational institutions]. Vinnytsia: TOV «Nilan – LTD». 194 p. [in Ukrainian].

2. Khranivska, V. O., Nizhnyk, H.P., Mulenکو, S.M. (2015). Farmatsevychna khimiia: pidruchnyk [Pharmaceutical chemistry: textbook]. Kyiv: Medytsyna [Medicine]. 352 p. [in Ukrainian].
3. Bezuhlyi, P. O. et al. (2017). Farmatsevychna khimiia: pidruchnyk [Pharmaceutical chemistry: textbook]. Vinnytsia: Nova Knyha [New Book]. 456 p. [in Ukrainian].
4. Groisser, D. S. (1978). A study of caffeine in tea. I. A new spectrophotometric micro-method. II. Concentration of caffeine in various strengths, brands, blends, and types of teas. *American Journal of Clinical Nutrition*. № 31(10). p. 1727–1731. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/707326>.
5. He, K., Yasuhiro, O. (2018). Determination of Caffeine and Its Metabolites in Wastewater Treatment Plants Using Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Analytical Sciences*. № 34(3). p. 349–354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29526904/>.
6. Khranivska, V. O., Nizhnyk, H. P., Mulenko, S. M. (2017). Farmatsevychna khimiia: navchalno-metodychnyi posibnyk [Pharmaceutical chemistry: educational and methodological manual]. Kyiv: Medytsyna [Medicine]. 120 p. [in Ukrainian].
7. Tsurkan, O. O. (2019). Farmatsevychna khimiia. Analiz likarskykh rehovyn za funktsionalnomy hrupamy: navchalnyi posibnyk [Pharmaceutical chemistry. Analysis of medicinal substances by functional groups: tutorial]. Kyiv: Medytsyna [Medicine]. 152 p. [in Ukrainian].
8. Nizhenkovska, I. V., Velchynska, O. V., Kucher, M. M. (2012). Toksykologichna khimiia: pidruchnyk [Toxicological chemistry: a textbook]. Kyiv: Medytsyna [Medicine]. 372 p. [in Ukrainian].
9. Hrozav, A. M. (2016). Farmatsevychna khimiia: navchalno-metodychnyi posibnyk [Pharmaceutical chemistry: educational and methodological manual]. Chernivtsi: Meduniversytet [Medical University]. 181 p. [in Ukrainian].
10. Luiz, A., Varkey, T. (2014). Chemical Analysis of Caffeine Content in Tea and Coffee Samples. *Asian Journal of Science and Applied Technology*. Vol. 3. №1. p. 1–4.
11. Verenitch, S. S., Lowe, S. J. (2006). Determination of acidic drugs and caffeine in municipal wastewaters and receiving waters by gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography*. 1116 (1–2). p. 193–203. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.03.005>.
12. Christophe, B. et al. (2017). The Safety of Ingested Caffeine: A Comprehensive Review. *Front Psychiatry*. Vol. 8. p. 80–88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445139>.
13. Pelozo, M. I., Palazzo de Mello, J. C. (2008). Spectrophotometric determination of tannins and caffeine. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. Vol. 51. № 3. p. 447–451. <https://dx.doi.org/10.1590%2Fs1516-89132008000300002>.
14. Van Der Meer, C., Haas, R.E. (1980). Determination of caffeine in serum by straight-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. Vol. 182. Issue 1. p. 121–124. [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(00\)81660-6](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(00)81660-6).
15. Chekman, I. S. et al. (2016). Zahalna farmakologhiia: pidruchnyk [General pharmacology: a textbook]. Zaporizhzhia: ZDMU [ZSMU]. 209 p. [in Ukrainian].
16. Nekoval, I. V., Kazaniuk, T. V. (2011). Farmakologhiia: pidruchnyk. 4-e vydannia, vypravlene [Pharmacology: textbook. 4th edition, corrected]. Kyiv: Medytsyna [Medicine]. 520 p. [in Ukrainian].
17. Bamidele Martin, W. (2014). Ultra-violet Spectrophotometric Determination of Caffeine in Soft and Energy Drinks. *Advance Journal of Food Science and Technology*. Vol. 6. № 2. p. 155–158. <https://maxwellsci.com/jp/mspabstract.php?jid=AJFST&doi=ajfst.6.2>.
18. Lane, S. C., Areta, J. L., Bird, S. R., Coffey, V. G., Burke, L. M., Desbrow, B., Karagounis, L. G., Hawley, J. A. (2013). Caffeine ingestion and cycling power output in a low or normal muscle glycogen state. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. Vol. 45. № 8. p. 1577–1584. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31828af183>.
19. Jonathan Wiles, Damian A. Coleman, Michael Tegerdine, Ian Swaine. (2006). The Effects of Caffeine Ingestion on Performance Time, Speed and Power during a Laboratory-based 1 km Cycling Time-trial. *Journal of Sports Sciences*. Vol. 24. № 11. p. 1165–1171. <https://doi.org/10.1080/02640410500457687>.
20. Khrabra, S. Z., Barladyn, O. R., Vakulenko, L. O. (2023). Kofein v sportyvnomu kharchuvanni. Innovatsiini pidkhody do protsesu sportyvnoho trenuvannia [Caffeine in sports nutrition. Innovative approaches to the process of sports training]. Materialy rehionalnoho naukovo-praktychnoho seminaru (24 lystopada 2023 r.) [Materials of the regional scientific and practical seminar (November 24, 2023)]. Ternopil: TAIP. p. 190–193. [in Ukrainian].