

Современные фармаконутриенты в практике подготовки квалифицированных спортсменов

Александр Дмитриев¹, Лариса Гунина²

¹Ассоциация парентерального и энтерального питания, Клиника Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Национальный антидопинговый центр, Киев, Украина

Modern pharmaconutrients in the practice of skilled athlete preparation

Aleksandr Dmitriyev, Larisa Gunina

ABSTRACT. *Objective:* To summarize and highlight the world literature data on a relatively new class of modern food supplements with a high degree of efficient usage in training and competitive process of highly skilled athletes.

Methods. Analysis and synthesis of scientific and methodological literature data, analysis of the results of reference databases.

Results. The mechanisms of influence on the development of motor qualities of modern pharmaconutrients have been presented in the review paper, criteria have been formulated to refer the food supplements to the class of pharmaconutrients, and their safety in course application in the practice of training athletes has been evaluated. The important role of creatine (in the form of creatine monohydrate) in reducing the severity of physical load induced muscle microdamages and manifestation of their delayed soreness, being one of the important signs of slowing recovery and reducing physical and functional fitness has been emphasized. The main positive effects of β -hydroxy- β -methylbutyrate are the acceleration of recovery after physical loads, the increase in muscle strength, the increase in lean body mass along with the decrease of the fat component, the increase in physical power during aerobic and anaerobic exercises. The main ways for realization of the ergogenic effect of beta-alanine are the increase of the work capacity indices during physical loads of predominantly aerobic mechanism of work provision and inhibition of the fatigue onset.

Conclusion. The considered pharmaconutrients should find their place in the programs of nutritiological support of athletes with account for the safety, efficacy, specificity of training process and preparation stage, as well as individual data of clinical, laboratory and functional testing of the athlete.

Keywords: elite sport, motor qualities, pharmaconutrients, creatine monohydrate, β -hydroxy- β -methylbutyrate, beta-alanine, competitive activity efficiency.

Сучасні фармаконутрієнти в практиці підготовки кваліфікованих спортсменів

Олександр Дмитрієв, Лариса Гуніна

АНОТАЦІЯ. *Мета.* Підсумувати і висвітлити наявні в світовій літературі дані про відносно новий клас сучасних харчових добавок з високим ступенем ефективності застосування в тренувальному і змагальному процесах спортсменів високої кваліфікації.

Методи. Аналіз і узагальнення даних науково-методичної літератури, результатів референтних баз даних.

Результати. В оглядовій статті наведено узагальнені дані про механізми впливу на розвиток рухових якостей сучасних фармаконутрієнтів, сформульовано критерії віднесення харчових добавок до класу фармаконутрієнтів, а також оцінено їх безпеку під час застосування в практиці підготовки спортсменів. Підкреслено важливу роль креатину (у вигляді креатинмоногідрату) як фармаконутрієнту у послабленні індукованих фізичними навантаженнями мікропошкоджень м'язів і прояву відстроченої болючості м'язів, які є одними з важливих ознак сповільнення відновлення і зниження фізичної та функціональної підготовленості. Для β -гідрокси- β -метилбутирату такими основними факторами є прискорення відновлення після фізичних навантажень, збільшення м'язової сили, приріст знежиреної маси тіла при одночасному зниженні жирового компонента, підвищення фізичної потужності під час виконання аеробних і анаеробних навантажень. Основними шляхами реалізації ергогенної дії β -аланіну є підвищення показників працездатності під час фізичних навантажень з переважно аеробним механізмом забезпечення роботи, а також гальмування настання стомлення.

Висновок. Розглянуті сучасні фармаконутрієнти повинні знайти своє місце в програмах нутриціологічного забезпечення спортсменів з урахуванням безпеки, ефективності, специфіки тренувального процесу й етапу підготовки, а також індивідуальних даних клініко-лабораторного і функціонального тестування спортсмена.

Ключові слова: спорт вищих досягнень, рухові якості, фармаконутрієнти, креатинмоногідрат, бета-аланін, β -гідрокси- β -метилбутират, ефективність змагальної діяльності.

Постановка проблемы. Термин «фармаконутриент» сравнительно новый в нутрициологии вообще и нутрициологии спорта в частности, а между тем фармаконутриенты являются важнейшей составляющей частью нутритивно-метаболического обеспечения спортсменов и одной из разновидностей диетических добавок (биологически активных, или пищевых добавок). Фармаконутриенты – естественные метаболиты организма (или их производные), получаемые из растительных и/или биологических объектов, а также путем химического синтеза, действие которых основано на включении в биохимические (вне- и внутриклеточные) процессы, способствующие усвоению источников энергии и пластических материалов при их дефиците и улучшающие нутритивный статус при различных заболеваниях и патологических состояниях. Фармаконутриенты используют, когда модификации обычной диеты или функциональная пища не могут обеспечить возросших потребностей организма в энергии и пластических материалах с целью повышения усвоения макронутриентов. В смысловом отношении термин «фармаконутриент» характеризует более узкую группу биологически активных добавок (нутрицевтиков), которые при экзогенном введении проявляют в организме свойства фармакологического агента [1].

Отнесение того или иного вещества (или их комбинации) к фармаконутриентам «в идеале» должно соответствовать следующим критериям [2]:

- идентичности по химической структуре естественным метаболитам организма и/или образованию таковых при биохимических трансформациях после поступления в организм;
- применению в дозах, создающих концентрации в организме, близкие к таковым в естественных биохимических процессах (обычно варьируют в пределах 6–40 г в сутки);
- доказанной роли фармаконутриентов в формировании нутритивного статуса организма, но не являющихся собственно источником энергии, а из-за небольшой используемой дозы – и источником пластического материала;
- доказанной роли дефицита конкретного фармаконутриента в возникновении и развитии абсолютной или относительной нутритивной недостаточности и/или наличии его положительного эффекта при экзогенном введении для ликвидации нутритивной недостаточности;
- существованию фармакокинетической модели (по аналогии с лекарственными препаратами), отражающей абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, распределение в органах и тканях, внутриклеточный метаболизм и выведение из организма, дозозависимость фармакокинетических показателей в условиях нормы и при патологии;
- наличие схем и методов введения в организм, основанных на данных доказательной медицины (рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, мета-анализы, систематические

обзоры), идентичных применению фармакологических препаратов (лекарственных средств): разовые и курсовые дозы (нагрузочные и поддерживающие); длительность и частота назначения; соотношение с режимами питания (диеты), рекомендованными при различных состояниях; эффективность при аэробных и анаэробных нагрузках у нетренированных лиц и спортсменов разной квалификации и др.

Одним из наиболее часто применяемых в практике подготовки спортсменов фармаконутриентов на протяжении длительного времени остается креатин, в последние годы – в виде высокоочищенного креатинмоногидрата или комплексных пищевых добавок на его основе (например, серия NEOVIS разработки крупнейшей итальянской фармацевтической фирмы Biomedica Foscam). Но в последние годы в программах нутритивно-метаболического обеспечения спортивной подготовки часто стали использовать такие субстанции, как бета-гидрокси-бета-метилбутират и бета-аланин.

Креатин синтезируется в печени и поджелудочной железе из аминокислот аргинина, глицина и метионина [11, 41]. Примерно 95 % всего креатина организма находится в депо скелетных мышц, из которых 2/3 представлены высокоэнергетическим соединением – фосфокреатином (PCr), остальное – свободным креатином [8]. Общий пул креатина (PCr + свободный креатин) в скелетной мускулатуре составляет в среднем 120 г у субъекта весом 70 кг. Однако средний человек в определенных состояниях способен хранить 160 г креатина [22]. В день разрушается около 1–2 % имеющегося в организме общего количества креатина, то есть 1–2 г; затем он экскретируется с мочой [11]. Запасы креатина восполняются за счет экзогенного поступления с пищей (1 г, прежде всего при потреблении мяса и рыбы) и столько же – за счет эндогенного синтеза [60]. Пищевые источники креатина включают мясо и рыбу, однако для получения 1 г креатина требуется значительное количество этих продуктов, что не всегда возможно в спортивных рационах. Поэтому пищевые добавки креатина моногидрата (именно такая форма креатина сейчас наиболее часто применяется в спортивной нутрициологии и фармакологии спорта) представляют собой недорогую и эффективную альтернативу (или дополнение) этим продуктам без избыточного поступления и необходимости переваривать большое количество жиров и белков. Однако часто пищевые добавки креатина, прежде всего недорогие, не содержат глюкозы, которая необходима для абсорбции креатина и его транспортировки в миоциты [4].

Биохимические характеристики и фармакокинетика креатина при введении в организм спортсменов. Согласно современным представлениям, креатин относится, с одной стороны, к группе ингибиторов миостатина, с другой – к протекторам функции митохондрий. Миостатин – внеклеточный цитокин, в наибольшей степени представленный в скелетных мышцах и играющий

критическую роль в отрицательной регуляции мышечной массы путем подавления роста и дифференцировки клеток скелетной мускулатуры (миоцитов) [19]. С биохимической точки зрения энергетическое обеспечение рефосфорилирования АДФ до АТФ в процессе физических нагрузок и после них в значительной мере зависит от запасов фосфокреатина (PCr) в мышцах [31]. В процессе физических тренировок запасы фосфокреатина снижаются, доступность энергии уменьшается из-за неспособности ресинтеза АТФ на уровне, необходимом для поддержания метаболизма мышц в условиях высоких нагрузок. Соответственно, снижается возможность поддержания максимальных усилий. Биодоступность фосфокреатина в мышцах может оказывать значительное влияние на количество энергии, генерируемой в ходе коротких периодов высокоинтенсивных усилий. Более того, существует гипотеза, что увеличение содержания креатина в мышцах посредством пищевых добавок креатина может увеличивать доступность фосфокреатина и ускорять скорость ресинтеза АТФ в процессе высокоинтенсивных коротких тренировок и после них [11, 22, 31].

С самого начала применения креатин был рекомендован в качестве эргогенного вещества (увеличение силы и мощности движений, тощей массы тела, гипертрофия мышц) для оптимизации процессов адаптации к нагрузкам, прежде всего в игровых видах спорта (футбол, американский футбол, баскетбол и др.), а также в теннисе. При однократном приеме креатина в виде специальных пищевых добавок в зависимости от дозы зарегистрированы следующие параметры фармакокинетики: при введенном количестве креатина 2–2,5 г максимальная концентрация в сыворотке крови ($C_{\text{макс}}$) через 0,5–1,0 ч составляет 180–400 мкмоль · л⁻¹, в случае введения 5 г $C_{\text{макс}}$ увеличивается до 620–1300 мкмоль · л⁻¹ через 0,75–1,6 ч. Если же ввести спортсмену 15 г креатина, то его максимальная концентрация в кровеносном русле составит 2100 мкмоль · л⁻¹ через 2,25 ч [36]. Дальнейшее увеличение использованной дозы креатина не приводит к повышению его концентрации в сыворотке крови и через более длительное время, что обуславливает нецелесообразность превышения указанной суточной дозировки креатина – не более 15 г в сутки.

Учитывая важность поддержания нейромышечных и когнитивных функций в процессе интенсивных тренировок, существенное значение имеют исследования фармакокинетики креатина в мозговой ткани. Показано, что семидневный протокол приема креатина у добровольцев не вызвал прироста содержания креатина в тканях головного мозга или улучшения когнитивных характеристик у здоровой молодежи. В конце 2017 г. на модели knockout-мышей (с дефицитом N-метилтрансферазы гуанидиоацетата) при использовании *in vivo* магниторезонансной спектроскопии был установлен вклад креатина и фосфокреатина в формирование Z-спектра мозга животных [13]. Выявлено также, что при энтераль-

ном назначении креатина (8 г в сутки в течение 16 нед.) уровень креатина в мозговой ткани, в зависимости от конкретной области мозга, возрастал на 7,5–13 % [26]. Во втором исследовании обнаружено увеличение содержания креатина в ткани мозга примерно на 8 % после 6 мес. приема в суточной дозе 10 г [54]. Однако в третьем исследовании не выявлено увеличения содержания креатина в мозге при другом режиме перорального назначения: 20 г в сутки в первые пять дней с последующим введением 6 г в сутки в течение 8–10 нед. [10]. Следовательно, для поддержания нейрогенных процессов в ходе интенсивных тренировок повышение суточной дозы креатина до 20 г нецелесообразно, равно как и короткие курсы приема креатина.

Существующая позиция Международного общества по спортивному питанию (ISSN) по креатину сформулирована R. B. Kreider и соавторами в 2017 г. [33]. Если обычная диета (рацион) обеспечивает поступление 1–2 г креатина в сутки, что соответствует поддержанию запасов этого вещества в организме на уровне 60–80 %, то применение пищевых добавок креатина увеличивает содержание мышечного креатина и PCr еще на 20–40 % [28, 33].

На сегодняшний день наиболее эффективная схема приема креатина с целью повышения его мышечных запасов с точки зрения доказательной медицины составляет примерно 5 г высокоочищенного креатина моногидрата, что соответствует дозе 0,3 г · кг⁻¹ массы тела, по четыре раза в день (всего 20 г в сутки) в течение 5–7 дней. В то же время для повышения концентрации креатина в тканях мозга для проявления стимулирующего влияния этого вещества на когнитивные функции могут потребоваться большие количества креатина моногидрата в течение длительного времени. Сочетание креатина с углеводами и протеинами, например, прием вместе с гейнерами, усиливает и ускоряет пополнение запасов мышечного креатина и фосфокреатина. Альтернативным вариантом является схема постепенного наращивания запасов креатина за счет приема дозы 3–5 г в сутки в течение 28 дней, однако данный вариант в условиях интенсивных тренировочных или соревновательных нагрузок считается менее эффективным в плане мышечной адаптации. Исследования показали, что в таком случае после фазы возрастания запасов креатина в мышцах в течение 4–6 нед. происходит их быстрое снижение до исходного уровня, а пик концентрации креатина после перорального приема наблюдается через 60 мин [36].

После использования схемы с нагрузкой креатином при высокоинтенсивных интервальных тренировках показатели физической подготовленности увеличиваются в среднем на 10–20 % в соответствии с возрастанием концентраций мышечного фосфокреатина [12]. Однако существуют и другие результаты, полученные в плацебо-контролируемом исследовании и свидетельствующие о том, что прием пищевых добавок креатина в дозе 20 г в

сутки в течение одной недели не приводит к увеличению запасов внутримышечного фосфокреатина, росту суммарной производительности и мощности работы скелетных мышц во время динамических упражнений [20].

Тем не менее, в настоящее время сложился прочный консенсус относительно применения пищевых добавок креатина в спорте, основанный на экспертных заключениях таких авторитетных организаций, как Международное общество спортивного питания (ISSN), Американская диетическая ассоциация (ADA), Общество диетологов Канады (DC), Американская коллегия спортивной медицины (ACSM), Институт спорта Австралии (AIS) и др. По данным Международной ассоциации спортивной медицины за 2014 г., процент спортсменов-мужчин, которые применяли пищевые добавки креатина (самый популярный вид фармаконутриента) в игровых видах спорта, составил: в хоккее на льду – 29,4 %, бейсболе – 28,1 %, футболе – 27,5 %, баскетболе – 14,6 %.

Наряду с эргогенным действием креатин уменьшает выраженность индуцированных физическими нагрузками микроповреждений мышц (EIMD – от англ. *Exercise-Induced Muscle Damage*) и проявления отсроченной болезненности мышц (DOMS – от англ. *Delayed-Onset Muscle Soreness*), которые возникают в динамике тренировочного и соревновательного процессов и являются одними из важных признаков замедления восстановления и снижения физической и функциональной подготовленности. Кроме того, креатин повышает переносимость больших объемов тренировочных нагрузок в условиях повышенной температуры и влажности окружающей среды, ускоряет протекание процессов восстановления и реабилитации после полученных травм, оказывает защитное действие в отношении тканей головного мозга [14, 43].

Важным для представителей многих видов спорта, но в прежде всего тех, где необходима высокая скорость ментальных процессов и концентрация внимания, является тот факт, что, по мнению ряда авторов, креатин способен улучшать функциональные возможности центральной и периферической нервной системы. В ряде работ проанализировано влияние пищевых добавок креатина на повышение его эндогенного уровня в мозговой ткани спортсменов разных возрастных категорий и связанное с этим улучшение когнитивных функций и нейропсихологической подготовки, нормализация сна [16, 44]. Такие эффекты имеют несомненные конкурентные преимущества у спортсменов, принимающих пищевые добавки креатина, перед спортсменами, не использующими экзогенный креатин. В то же время общепринятая оптимальная доза креатина для улучшения когнитивных функций до сих пор окончательно не установлена, но ориентировочно она должна составлять около 20 г в сутки.

Однако результаты 24-дневного рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого в трех параллельных группах исследования (высокого уровня

доказательности – А), проведенного С. R. Alves и соавт. у 14 участников-добровольцев [5], свидетельствуют, что креатин при приеме в суточной дозе 20 г в течение пяти дней, а затем по 5 г в оставшиеся 10 дней в каждой группе не способствует существенному изменению когнитивных функций и эмоциональных параметров. Кроме того, силовые тренировки улучшают эмоциональное состояние и мышечную силу, однако авторы затрудняются сделать однозначный вывод, является ли это действием только креатина [53]. Потому, с нашей точки зрения, исследования эффективности влияния креатина на когнитивные функции спортсменов разного возраста и квалификации должны быть продолжены.

При соблюдении мер предосторожности и должного врачебного контроля креатина моногидрат, имеющий анаболическое действие, может служить альтернативой потенциально опасным и запрещенным WADA анаболическим стероидам. Большой объем накопленных данных за десятилетия применения креатина, а также специальные исследования острой, субхронической и хронической токсичности этого фармаконутриента позволяют говорить о высокой степени безопасности креатина [54].

Пищевые добавки на основе креатина. На рынке спортивных пищевых добавок существует много формул с креатином. Имеются составы только с одним креатином: креатина моногидрат (*seu* креатин моногидрат); креатина пируват; креатина цитрат; креатина малат; креатинфосфат; креатина оротат), а также ряд комбинированных составов: креатин+β-гидрокси-β-метилбутират, креатин+натрия бикарбонат, хелатное соединение креатина с магнием, креатин+глицерол, креатин+глутамин, креатин+бета-аланин, этиловый эфир креатина, креатин с экстрактом циннулина. Кроме того, имеются так называемые «шипучие» твердые формы (по аналогии с некоторыми формами ацетилсалициловой кислоты). Однако по своим характеристикам они не превосходят традиционную формулу в виде креатина моногидрата, в частности по влиянию на физическую подготовленность и мышечную силу [28, 52]. Результаты этих работ показали эффективность комбинирования креатина моногидрата с бета-аланином, что сопровождалось увеличением силы, тощей массы тела при одновременном снижении жировой массы, увеличением времени наступления утомления в процессе выполнения физических упражнений [28, 52].

Другим направлением комбинированного воздействия на физическую готовность с участием креатина (оптимизация эргогенного эффекта) является его сочетание с нутриентами, увеличивающими уровень инсулина и/или инсулиночувствительность тканей. В частности, сочетание креатинмоногидрата в дозе 5 г в сутки с углеводами в дозе 93 г в сутки увеличивает содержание креатина в мышцах на 60 % [22]. G. R. Steenge и соавт. сообщили, что сочетание креатинмоногидрата с 47 г углеводов в сутки и 50 г протеина в сутки одинаково

эффективно в плане повышения содержания мышечного креатина, как и сочетание креатин моногидрата с углеводами в дозе 96 г в сутки [51]. Однако в других исследованиях такая комбинация хоть и увеличивала содержание мышечного креатина, оказалась не более эффективной для увеличения мышечной силы и выносливости по сравнению с одним лишь креатином [15, 55].

Одной из наиболее успешных разработок специальных пищевых добавок для спорта высших достижений является линейка продуктов серии Neovis (Neovis, Neovis Plus, Neovistress, Neovis Flu, NeovisSport, Neovis Plus Arancia) на основе патентованного высокоочищенного креатинмоногидрата [23].

Применение продуктов этой линейки позволяет:

- 1) быстро и эффективно восстановить работоспособность в динамике нагрузки;
- 2) обеспечить экстренное ночное восстановление;
- 3) поддержать иммунитет;
- 4) обеспечить взрывную силу;
- 5) стимулировать эргогенные свойства организма.

Важным преимуществом продуктов серии Neovis является возможность использовать различные сочетания из двух или трех продуктов для решения конкретных задач оптимизации физических кондиций тренерских установок. Удобный способ применения – либо в форме напитка, который готовится путем растворения порошка в 200–250 мл минеральной негазированной воды, либо в форме капсул с порошком – гарантирует психологическое принятие спортсменом данной серии пищевых добавок. Нужно отметить, что каких-либо побочных эффектов вследствие разового или курсового применения любого из продуктов серии Neovis не зарегистрировано. И, наконец, необходимо подчеркнуть, что все продукты Neovis прошли допинг-контроль и не содержат запрещенных субстанций [23].

Схематически решение задач, поставленных перед спортсменами, с помощью продуктов линейки Neovis представлено в таблице 1.

В отличие от большинства пищевых добавок на основе креатина и даже креатина моногидрата, все продукты Neovis не вызывают задержки жидкости в организме. Поэтому представителей игровых видов спорта при использовании продуктов этой серии можно не ограничивать (естественно, в разумных пределах) в потреблении жидкости, хотя после 2–3 нед. приема продуктов Neovis и Neovis Plus следует сделать перерыв сроком на 7–10 дней. При этом во время использования продуктов серии Neovis все же следует обратить внимание на необходимость контролировать массу тела, поскольку относительно продолжительный (более 30 дней) прием креатина моногидрата может увеличивать процент мышечной массы в теле, вызывая тем самым увеличение общей массы тела, что не всегда является желательным для спортсмена.

Бета-гидрокси-бета-метилбутират (β-гидрокси-β-метилбутират, НМВ) является сравнительно новой пи-

щевой добавкой в сфере спортивной нутрициологии, которая может быть классифицирована как фармако-нутриент. Интерес к этому биологически активному веществу в практике подготовки спортсменов весьма интенсивно растет благодаря исследованиям последних лет. Несмотря на меньшую изученность β-гидрокси-β-метилбутирата по сравнению с такими фармаконутриентами, как, например, креатин и даже β-аланин, ряд его положительных эффектов в плане повышения физической подготовленности считается установленным.

Бета-гидрокси-бета-метилбутират является специфическим метаболитом лейцина и именно из него синтезируется в организме [38, 39]. В целом, только 5 % лейцина, полученного из пищевых продуктов, конвертируется в β-гидрокси-β-метилбутират. В пересчете это означает, что человеку необходимо потребить примерно 600 г высококачественного протеина для получения 60 г лейцина, который позволит получить суточную дозу – 3 г β-гидрокси-β-метилбутирата, необходимую для обеспечения требуемого в исследованиях физиологического эффекта в отношении скелетных мышц. Понятно, что в реальной жизни это невозможно, поэтому данное количество β-гидрокси-β-метилбутирата на практике выполняется в виде пищевых добавок [62].

Механизм действия β-гидрокси-β-метилбутирата тесно связан с метаболизмом лейцина. Известно, что пероральное назначение курса одного из представителей аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) – лейцина – в сочетании с постоянными тренировками может приводить к повышению силы и возрастанию тощей массы тела и при этом снижать жировую массу

ТАБЛИЦА 1 – Задачи использования и соответствующие схемы применения пищевых добавок серии NEOVIS в практике тренировочного и соревновательного процесса

№ п/п	Задача	Схема применения
1	Ускорение процессов восстановления спортсменов между отдельными выступлениями в соревновательном периоде	Neovis по одной капсуле/саше с порошком до и после нагрузки. В эти же сроки добавляется Neovis Plus по одной капсуле/саше на ночь
2	Мобилизация энергетических ресурсов спортсменов накануне и во время тренировочного занятия/соревновательного выступления	Neovistress по одной капсуле 3 раза в день накануне тренировочного занятия/соревнования, по одной капсуле/саше – за полчаса до нагрузки и в перерывах
3	Экстренное восстановление после нагрузки, особенно в соревновательном периоде	Neovistress на ночь две капсулы/саше и утром – одну
4	Повышение скоростно-силовых качеств и скоростно-силовой выносливости в подготовительном периоде	Neovis по два порошка, растворенных в 250 мл минеральной негазированной воды до и после нагрузки, особенно скоростно-силовых тренировок большого объема

[63]. Под воздействием лейцина уменьшается болезненность скелетных мышц при сверхинтенсивных нагрузках [32], предотвращается снижение уровня тестостерона, циркулирующего в крови, и потеря мощности скелетных мышц при сверхвысоких нагрузках, обеспечивается дополнительная адаптация к силовым тренировкам за счет сигнальной активации синтеза белка [59]. Однако максимальное влияние лейцина на протеолиз в мышечной ткани проявляется только при концентрациях, которые в 10–20 раз ($5\text{--}10 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$) превышают необходимые для максимального увеличения синтеза мышечных протеинов [63]. Было высказано предположение, что эти эффекты, по крайней мере частично, опосредуются специфическими метаболитами лейцина, одним из которых является β -гидрокси- β -метилбутират [39].

Фармакокинетика β -гидрокси- β -метилбутирата при пероральном применении зависит от выбора конкретной формы: кальциевой соли этого вещества (HMB-Ca) или кислотной формы (HMB-FA), а также от одновременного приема других нутриентов (например, пептидов). По данным M. D. Vukovich и соавт. [58], прием 1 г HMB-Ca (доминирующая форма в коммерческих продуктах) сопровождается пиком концентрации в плазме крови через 120 мин, 3 г – через 60 мин. При этом концентрация в плазме β -гидрокси- β -метилбутирата в дозе 3 г на 300 % выше, чем при приеме 1 г (487 и $120 \text{ нмоль} \cdot \text{мл}^{-1}$ соответственно), но и потери с мочой также значительно больше (28 и 14 % соответственно). Сочетание 3 г HMB-Ca с углеводами (75 г глюкозы) приводит к отсрочке пика концентрации примерно на час и снижению его количества в плазме до $352 \text{ нмоль} \cdot \text{мл}^{-1}$. Предполагается, что глюкоза либо замедляет прохождение β -гидрокси- β -метилбутирата через желудочно-кишечный тракт, либо повышает клиренс этой субстанции [61].

За последние 15 лет получено много доказательств разнопланового положительного влияния (эргогенного эффекта) β -гидрокси- β -метилбутирата в спорте: ускорение восстановления после физических нагрузок [61], возрастание мышечной силы [42], увеличение тощей массы тела [6], уменьшение процента жира в теле [40], повышение физической мощности при выполнении аэробных и анаэробных движений [35, 45]. Более того, при нутритивно-метаболическом обеспечении в клинической практике β -гидрокси- β -метилбутират с успехом применялся для лечения пациентов с мышечной атрофией, кахексией и саркопенией [9, 46].

Позиция ISSN по β -гидрокси- β -метилбутирату была сформулирована в 2013 г. [61] и сводится к следующим положениям:

- β -гидрокси- β -метилбутират может применяться для улучшения восстановительных процессов за счет снижения мышечных повреждений в тренировочном процессе у спортсменов разной квалификации;

- эффективность при приеме внутрь проявляется исключительно в непосредственной связи с тренировочным циклом;

- при подготовке к соревнованиям прием β -гидрокси- β -метилбутирата наиболее эффективен при курсовом назначении за 2 нед. до окончания тренировочного процесса и начала выступлений.

- ежедневная доза $38 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ массы тела считается эффективной для возрастания мышечной силы и увеличения мощности, гипертрофии скелетных мышц как у тренированных, так и у нетренированных лиц, при условии выполнения адекватной тренировочной программы. Это означает, что суммарная суточная доза этого вещества составляет около 3 г с разделением на два приема;

- механизмы действия в организме при нагрузках включают торможение протеолиза и активацию синтеза протеинов;

- длительное (постоянное) применение безопасно у представителей как молодой, так и возрастной популяции.

В то же время существенных преимуществ от комбинирования креатина и β -гидрокси- β -метилбутирата по сравнению с приемом одного лишь последнего вещества не выявлено. Оценка индекса развития усталости показала высокую эффективность β -гидрокси- β -метилбутирата (снижение данного индекса с 30,0 до приема пищевой добавки до 22,6 после 6 дней ее применения), в то время как в группе совместного приема β -гидрокси- β -метилбутирата с креатином никаких изменений не отмечено.

На сегодняшний день мнение международных экспертов позволяет отнести β -гидрокси- β -метилбутират к спортивным фармаконутриентам с высокой доказательной базой (категория А) [1]. С позиции патогенеза он эффективен при изменениях катаболизма в организме спортсмена, когда ослаблен ответ на стресс-стимулы физической и психологической природы (гормональный, иммунный, общий метаболический).

Бета-аланин является природной бета-аминокислотой, в которой аминогруппа находится в бета-положении. В организме бета-аланин образуется в результате деградации дигидроурацила и карнозина и входит в состав естественных белков карнозина и ансерина, а также является частью пантотеновой кислоты (витамин В5), которая входит в состав кофермента А. В организме бета-аланин метаболизируется до уксусной кислоты.

Бета-аланин (3-аминопропионовая, или бета-аминопропионовая, кислота) имеет молекулярный вес $89,1 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$, чрезвычайно высокую растворимость в воде – $545 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ (при $25 \text{ }^\circ\text{C}$). Особенностью этого вещества при однократном приеме внутрь в сравнительно высоких дозах ($20\text{--}40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) являются побочные эффекты в виде покраснения и покалываний кожных покровов головы, которые распространяются далее на кожные покровы лица, рук, спины и ягодиц. Эти явления начинаются через 20–25 мин, продолжаются в течение часа, после чего бесследно исчезают [25]; в дозах ниже

20 мг · кг⁻¹ (например, 10 мг · кг⁻¹) побочные явления отмечаются редко [30].

Способность бета-аланина влиять на спортивные показатели в последнее время стала предметом активных исследований. Его эргогенный потенциал основан на связи с карнозином: прием бета-аланина ведет к значительному повышению концентрации последнего в скелетных мышцах [47]. Особенности метаболизма бета-аланина обусловлены его химической структурой и участием в образовании карнозина в скелетных мышцах. Бета-аланин – непотеиногенная аминокислота (не участвует в синтезе белков) и продуцируется в организме в процессе распада пиримидинов, декарбоксилирования кишечной микрофлорой L-аспартата и трансаминирования при взаимодействии 3-оксопропаната и L-аспартата [56]. Синтез бета-аланина происходит в печени в процессе необратимой деградации нуклеотидов тимина, цитозина и урацила. После синтеза бета-аланин транспортируется в мышечные клетки, проникает в сарколемму за счет натрий-хлорзависимой транспортной системы, которая может быть универсальной для сходных по химической структуре аминокислот. Аналогичный процесс происходит и в ЦНС, где бета-аланин играет роль нейромедиатора и нейромодулятора, имеет идентифицированные места связывания с рецепторами ГАМК, NMDA и глицина в гиппокампе и некоторых других структурах, участвующих в формировании когнитивных функций [3, 17].

По данным некоторых исследований, карнозин является важным буфером в мышечной ткани, который препятствует снижению pH среды во время интенсивных тренировочных нагрузок [24], что, по заключению авторов, является одним из метаболических путей улучшения спортивных показателей.

Карнозин (β-аланил-L-гистидин) – естественный дипептид организма, непотеиногенная аминокислота – образуется в результате соединения бета-аланина и гистидина при помощи фермента карнозин-синтетазы [18]. Карнозин является одним из наиболее важных буферных элементов, содержащихся в поперечно-полосатой мышечной ткани. Именно через карнозин реализуются многие описанные выше биологические эффекты бета-аланина [29]. Депо карнозина находится в скелетных мышцах, а его распад происходит под влиянием фермента карнозиныазы, которая локализуется в сыворотке крови и ряде тканей, но отсутствует в мышечной ткани [48]. Поэтому пероральное введение карнозина является неэффективным методом повышения его содержания в клетках скелетной мускулатуры, поскольку в конечном счете перед попаданием в мышцы он полностью метаболизируется в кишечнике [21]. Роль карнозина как внутриклеточного протонного буфера впервые была выявлена еще в 1953 г. советским биохимиком академиком С. Е. Севериным [49], который показал, что недостаток карнозина приводит к быстрому развитию утомления и ацидоза. Мы полагаем, что данные о

способности пищевых добавок β-аланина увеличивать внутримышечную концентрацию карнозина и снижать посттренировочную редуцию pH (ацидоз, вызванный физической нагрузкой) подтверждают концепцию о значительной роли карнозина в функционировании буферных систем мышечной ткани [17].

Эксперименты показали, что пероральный прием бета-аланина в течение 28 дней существенно повышает уровень карнозина [25]. Это, в свою очередь, должно способствовать снижению усталости и повышению работоспособности, что и было подтверждено в рамках данного исследования. Также было показано повышение чувствительности кальциевых каналов под влиянием карнозина, что ведет к дополнительному увеличению сократительной способности мышц, а также стимулирует эндокринную систему [29].

Потенциальная физиологическая роль карнозина не ограничивается функцией протонного буфера. Через локализованную ферментативную активность гистидиндекарбоксилазы в гистаминергических нейронах полученный L-гистидин впоследствии может быть превращен в гистамин, который может быть ответственным за влияние карнозина на нейротрансмиссию и физиологическую функцию [7]. Кроме того, карнозин в процессе повышенных физических нагрузок, когда образуется большое количество реактивных кислородных радикалов, вносящих существенный вклад в развитие утомляемости и мышечных повреждений, препятствует действию этих субстанций, выступая в роли антиоксиданта [34]. Как показано в рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых исследованиях высокой степени доказательности, карнозин значительно уменьшает индуцированную нагрузкой потерю одного из основных природных антиоксидантов – восстановленного глутатиона и концентрацию маркеров окисления/нитрования, таких, как 8-изопростаны и 3-нитротирозин, увеличивает активность эритроцитарной супероксиддисмутазы [50], а также связывает в виде хелатных соединений ионы таких металлов, как медь и железо [37].

Карнозин, высвобождаемый из скелетных мышц во время физических упражнений, является мощным афферентным физиологическим сигнальным стимулом для гипоталамуса, может быть перенесен в гипоталамическое тубером-магнитоное ядро (TMN), в частности на нейроны TMN-гистамина, и гидролизуется при этом посредством активации карнозинразрушающего фермента (карнозиныазы 2), локализованного *in situ*. Как сам карнозин, так и его производные имидазолсодержащих дипептидов известны своим антивозрастным, антиоксидантным, мембранопротективным, ион-хелатирующим действием, а также способностью к буферизации и антигликационной/трансликационной активностью [7].

В 2007 г. были представлены результаты перекрестного исследования, в ходе которого наблюдали за влиянием потребления бета-аланина (от 4 до 6,5 г в день)

на спортивные показатели нетренированных добровольцев; кроме того, было отмечено увеличение общей работоспособности на 16 % в тестах на велоэргометре (PWC_{170}) на 4-й и 10-й неделях приема бета-аланина [27]. Дальнейшие исследования в области спорта показали, что применение данной субстанции действительно приводит к повышению результативности тренировочного процесса, что и было суммировано в большом систематическом обзоре [64].

Пики концентраций бета-аланина для всех исследуемых доз при приеме внутрь наблюдаются в интервале 30–40 мин, при этом максимальная концентрация в плазме отмечалась в дозе $40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ($833,5 \pm 42,8 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ на 40-й минуте), что в 2,2 раза превышает максимальную концентрацию в дозе $20 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. Концентрация бета-аланина при применении дозы $20 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ в плазме быстро снижается в течение 1 ч и 1,5–2 ч – при применении дозы $40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. Время полужизни ($T_{1/2}$) бета-аланина для всех введенных доз составляет около 25 мин.

Позиция ISSN по бета-аланину, опубликованная Е. Т. Trexler и соавт. в 2015 г. [57], отражает накопленные доказательства по различным аспектам практического применения этой непротеиногенной аминокислоты за последние 10 лет:

- бета-аланин проявляет свою активность за счет повышения концентрации карнозина в мышцах. Для увеличения уровня карнозина в организме необходим курсовой прием (около 4 нед.) пищевых добавок бета-аланина.
- несмотря на некоторую ограниченность имеющихся на сегодня доказательств, существует консолидированное мнение о безопасности бета-аланина при применении у здоровых лиц в рекомендованных дозах. Побочные эффекты (в виде парестезий) не влияют на результат применения, являются транзиторными и резко уменьшаются при курсовом применении;
- повышает эффективность выполнения высокоинтенсивных физических упражнений продолжительностью более 60 с, а также продолжительность работы до изнеможения (до отказа);
- при физических нагрузках, требующих очень высокой доли аэробного пути образования энергии, улучшает регистрируемые показатели работоспособности в процессе выполнения нагрузки;
- снижает нейромышечную усталость (утомляемость), особенно у возрастных спортсменов;
- при решении тактических задач в процессе выполнения физических нагрузок способствует более успешному их выполнению.
- может действовать как антиоксидант.
- при совместном введении бета-аланина с натрия бикарбонатом или креатином отмечается умеренное усиление эргогенного эффекта по сравнению с отдельным использованием этих веществ. Совмещение в одной пищевой добавке этих компонентов с целью повышения физической готовности может быть эффективным при условии, что длительность применения достаточна для

повышения уровня карнозина в мышцах, а комплексный продукт применяется не менее 4 нед.

Итоговыми рекомендациями по применению бета-аланина в практике подготовки спортсменов являются следующие:

- четырехнедельное применение пищевых добавок бета-аланина (4–6 г в сутки) значительно повышает мышечную концентрацию карнозина, тем самым действуя в качестве внутриклеточного pH-буфера. Коррекция pH и снижение содержания лактата ускоряют процесс восстановления после нагрузок;
- ежедневные пищевые добавки бета-аланина в дозе 4–6 г в течение 2–4 нед. повышают физическую готовность, при этом наиболее выраженный эффект отмечается при выполнении задач продолжительностью от 1 до 4 мин.
- комбинированное применение бета-аланина с другими одиночными или комплексными пищевыми добавками может иметь определенные преимущества при соблюдении достаточности дозы данной субстанции (4–6 г в сутки, 2–4 приема) и курсового назначения в течение по крайней мере 4 нед. Креатин в дозе 6–10 г в день (2–4 приема) наиболее часто сочетается с приемом β -аланина. В большинстве исследований бикарбонат натрия в дозе $0,3\text{--}0,5 \text{ г} \cdot \text{кг}^{-1}$ в день (2–4 приема) в течение 4 нед. также может усиливать эффект бета-аланина.
- пищевые добавки бета-аланина в рекомендованных дозах у здоровых лиц безопасны;
- побочные эффекты в виде покраснения и парестезий кожных покровов могут быть уменьшены за счет снижения дозы или путем создания условий и новых формул для замедленной абсорбции бета-аланина в кишечнике.

Заключение. Таким образом, на сегодня среди многочисленных пищевых добавок с эргогенным характером действия нельзя ориентироваться только на давно известный креатин. Необходимо также учитывать широкие возможности современной спортивной нутрициологии, в рамках которой как субстрата практической реализации научных исследований создаются новые продукты с заданными свойствами. Они адаптируются под особенности тренировочного процесса и соревновательной деятельности, позволяют улучшать параметры общей и специальной работоспособности спортсменов без дополнительной лекарственной нагрузки на организм. Путем комбинирования тех субстанций, которые изначально содержатся в живом организме, однако их малое количество явно недостаточно для напряженной мышечной деятельности в спорте высших достижений, можно добиться повышения эффективности соревновательной деятельности для спортсменов, специализирующихся в разных видах спорта.

Естественно, что обязательными факторами при решении вопроса о рациональности применения в нутрициологической программе современных пищевых добавок должны быть не только эффективность и безо-

пасность, но и учет специфики тренировочного процесса, этапа подготовки, а также индивидуальных данных клинико-лабораторного и функционального тестирования спортсмена. Лишь такой алгоритм применения пищевых добавок – фармаконутриентов креатинмо-

ногидрата, β -гидрокси- β -метилбутирата, бета-аланина, может привести спортсмена и тренера к улучшению формирования физических качеств и повышению эффективности соревновательной деятельности в спорте высших достижений.

■ Литература

1. Дмитриев АВ, Гунина ЛМ. *Основы спортивной нутрициологии [Bases of sports nutritionology]*. Санкт-Петербург: Русский ювелир; 2018. 560с.
2. Дмитриев АВ, Калинин АА. *Фармаконутриенты в спортивной медицине [Pharma-conutrients in sports medicine]*. 2-е изд. Москва: Бином; 2017. 302 с.
3. *Методические рекомендации по применению биологических активных добавок, содержащих бета-аланин и карнозин, для повышения адаптации спортсменов к физическим нагрузкам [Methodical recommendations on application of biologically active supplements containing beta-alanine and carnosine for enhancing athlete adaptation to physical loads]*. Москва; 2013. 32 с.
4. Олейник СА, Гунина ЛМ, Сейфулла РД. *Фармакология спорта [Sports pharmacology]*. Киев: Олимпийская литература; 2010. с. 440-443.
5. Alves CR, Merege Filho CA, Benatt FB et al. Creatine supplementation associated or not with strength training upon emotional and cognitive measures in older women: a randomized double-blind study. *PLoS One*. 2013; 8(10): e76301. Doi: 10.1371/journal.pone.0076301.
6. Anthony JC, Yoshizawa F, Anthony TG et al. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of post-absorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J. Nutr.* 2000;130(10):2413-19.
7. Babizhayev MA, Yegorov YE. An "enigmatic" L-carnosine (β -alanyl-L-histidine)? Cell proliferative activity as a fundamental property of a natural dipeptide inherent to traditional antioxidant, anti-aging biological activities: balancing and a hormonally correct agent, novel patented oral therapy dosage formulation for mobility, skeletal muscle power and functional performance, hypothalamic-pituitary-brain relationship in health, aging and stress studies. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2015;9(1):1-64.
8. Balsom PD, Soderlund K, Ekblom B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Med.* 1994;18(4):268-80. Doi: 10.2165/00007256-199418040-00005.
9. Band MM, Sumukadas D, Struthers AD et al. Leucine and ACE inhibitors as therapies for sarcopenia (LACE trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):6. Doi: 10.1186/s13063-017-2390-9.
10. Bender A, Auer D, Merl T et al. Creatine supplementation lowers brain glutamate levels in Huntington's disease. *J. Neurol.* 2005;252(1):36-41. Doi: 10.1007/s00415-005-0595-4.
11. Brunzel NA. Renal function: Nonprotein nitrogen compounds, function tests, and renal disease. In: Scardiglia J, Brown M, McCullough K, Davis K, editors. *Clinical Chemistry*. McGraw-Hill: New York, NY; 2003;373-99.
12. Candow DG, Chilibeck PD. Potential of creatine supplementation for improving aging bone health. *J. Nutr. Health Aging*. 2010;14(2):149-53.
13. Chen L, Zeng H, Xu X et al. Investigation of the contribution of total creatine to the CEST Z-spectrum of brain using a knockout mouse model. *NMR Biomed.* 2017;30(12). Doi: 10.1002/nbm.3834.
14. Chen YM, Lee HC, Chen MT et al. Dehydroepiandrosterone supplementation combined with Weight-Loading Whole-Body Vibration Training (WWBV) affects exercise performance and muscle glycogen storage in middle-aged C57BL/6 mice. *Int. J. Med. Sci.* 2018;15(6):564-73. Doi: 10.7150/ijms.23352.
15. Chromiak JA, Smedley B, Carpenter W et al. Effect of a 10-week strength training program and recovery drink on body composition, muscle strength and endurance, and anaerobic power and capacity. *Nutrition*. 2004;20:420-27. Doi: 10.1016/j.nut.2004.01.005.
16. D'Anzi KE, Allen PJ, Kanarek RB. A potential role for creatine in drug abuse? *Mol. Neurobiol.* 2011;44(2):136-41. Doi: 10.1007/s12035-011-8176-2.
17. Derave W, Everaert I, Beeckman S, Baguet A. Muscle carnosine metabolism and beta-alanine supplementation in relation to exercise and training. *Sports Med.* 2010; 1, 40(3):247-63. Doi: 10.2165/11530310-000000000-00000.
18. Drozak J, Veiga-da-Cunha M, Vertommen D, Stroobant V, Van Schaftingen E. Molecular identification of carnosine synthase as ATP-grasp domain-containing protein 1 (ATPGD1). *J. Biol. Chem.* 2010;285(13):9346-56. Doi: 10.1074/jbc.M109.095505.
19. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(3):143-51. Doi: 10.1007/s13539-011-0035-5.
20. Franssen JC, Zuhl M, Kerksick CM et al. Impact of creatine on muscle performance and phosphagen stores after immobilization. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2015;115(9):1877-86. Doi: 10.1007/s00421-015-3172-2.
21. Gardner ML, Illingworth KM, Kelleher J, Wood D. Intestinal absorption of the intact peptide carnosine in man, and comparison with intestinal permeability to lactulose. *J. Physiol.* 1991;439(1):411-22.
22. Green AL, Hultman E, Macdonald IA et al. Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *Am. J. Physiol.* 1996;271:E821-6.
23. Gunina Larisa, Dmitriev Alexander. Dietary supplements in the structure of providing high efficiency of competitive result in elite sport. *Sporto Mokslas*. 2018;3-4 (93-94):35-42. Doi: 10.15823/sm.2018.23.
24. Harris R, Dunnett M, Greenhaf P. Carnosine and Taurine contents in individual fibres of human vastus lateralis muscle. *J. Sport Sci.* 1998; 6:639-43.
25. Harris RC, Tallon MJ, Dunnett M et al. The absorption of orally supplied beta-alanine and its effect on muscle carnosine synthesis in human vastus lateralis. *Amino Acids*. 2006; 30(3): 279-89. Doi: 10.1007/s00726-006-0299-9.
26. Hersch SM, Gevorkian S, Marder K et al. Creatine in Huntington disease is safe, tolerable, bioavailable in brain and reduces serum 8OH2'dG. *Neurology*. 2006;66(2): 250-2. Doi: 10.1212/01.wnl.0000194318.74946.b6.
27. Hill CA, Harris RC, Kim HJ et al. Influence of beta-alanine supplementation on skeletal muscle carnosine concentrations and high intensity cycling capacity. *Amino Acids*. 2007;32(2):25-233. Doi: 10.1007/s00726-006-0364-4.
28. Hoffman J, Ramatess N, Kang J et al. Effect of creatine and beta-alanine supplementation on performance and endocrine responses in strength/power athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2006;16:430-46.
29. Hoffman J, Ratamess NA, Ross R et al. Beta-Alanine and the hormonal response to exercise. *Int. J. Sports Med.* 2008;29(12):952-8. Doi: 10.1055/s-2008-1038678.
30. Hoffman JR, Varanoske A, Stout JR. Effects of β -Alanine supplementation on carnosine elevation and physiological performance. *Adv. Food Nutr. Res.* 2018;84:183-206. Doi: 10.1016/bs.afnr.2017.12.003.
31. Hultman E, Soderlund K, Timmons JA et al. Muscle creatine loading in men. *J. Appl. Physiol.* 1996;81(1):232-7. Doi: 10.1152/jappl.1996.81.1.232.
32. Kirby TJ, Triplett NT, Haines TL et al. Effect of leucine supplementation on indices of muscle damage following drop jumps and resistance exercise. *Amino Acids*. 2012;42(5):1987-96. Doi: 10.1007/s00726-011-0928-9.
33. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J. Intern. Soc. Sports Nutr.* 2017;14:18. Doi: 10.1186/s12970-017-0173-z. eCollection 2017.
34. Lanhers C, Pereira B, Naughton G et al. Creatine supplementation and upper limb strength performance: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2017;47(1):163-73. Doi: 10.1007/s40279-016-0571-4.
35. Lowery RP, Joy JM, Rathmacher JA et al. Interaction of Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate Free Acid and Adenosine Triphosphate on muscle mass, strength, and power in resistance trained individuals. *J. Strength. Cond. Res.*, 2016;30(7):1843-54. Doi: 10.1519/JSC.0000000000000482.
36. McCall W, Persky AM. Pharmacokinetics of creatine. *Subcell Biochem.* 2007;46:261-73.
37. Mozdzan M, Szemraj J, Rysz J, Nowak D. Antioxidant properties of carnosine re-evaluated with oxidizing systems involving iron and copper ions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;96(5):352-60. Doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto_03.x.
38. Nissen SL, Abumrad NN. Nutritional role of the leucine metabolite β -hydroxy β -methylbutyrate (HMB). *J. Nutr. Biochem.* 1997;8:300-11.

39. Nissen S, Sharp R, Ray M, Rathmacher JA et al. Effect of leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1996;81:2095-104. Doi: 10.1152/jappl.1996.81.5.2095.
40. Norton LE, Wilson GJ, Layman DK et al. Leucine content of dietary proteins is a determinant of postprandial skeletal muscle protein synthesis in adult rats. *Nutr. Metab.* 2012;9(1):67-72. Doi: 10.1186/1743-7075-9-67.
41. Paddon-Jones D, Borsheim E, Wolfe RR. Potential ergogenic effects of arginine and creatine supplementation. *J. Nutr.* 2004;134(10 Suppl.): 2888S-94S.
42. Portal S, Zadik Z, Rabinowitz J et al. The effect of HMB supplementation on body composition, fitness, hormonal and inflammatory mediators in elite adolescent volleyball players: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2016;111(9):2261-69. Doi: 10.1007/s00421-011-1855-x.
43. Rawson E, Miles MP, Larson-Meyer DE. Dietary supplements for health, adaptation, and recovery in athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2018;28(2):188-99. Doi: 10.1123/ijsnem.2017-0340.
44. Rawson ES, Venezia AC. Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. *Amino Acids.* 2011;40(5):1349-62. Doi: 10.1007/s00726-011-0855-9.
45. Robinson IV, Edward H, Stout J et al. High-intensity interval training and β -hydroxy- β -methylbutyric free acid improves aerobic power and metabolic thresholds. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2014;4:11-6.
46. Rossi AP, D'Introno A, Rubel S et al. The Potential of β -Hydroxy- β -Methylbutyrate as a New Strategy for the Management of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. *Drugs Aging.* 2017;34(11):833-40. Doi: 10.1007/s40266-017-0496-0.
47. Sale Craig, Saunders Bryan, Harris Roger C. Effect of beta-alanine supplementation on muscle carnosine concentrations and exercise performance. *Amino Acids.* 2010;39(2):321-33. Doi: 10.1007/s00726-009-0443-4.
48. Sale C, Saunders B, Hudson S et al. Effect of beta-alanine plus sodium bicarbonate on high-intensity cycling capacity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011;43(10):1972-78. Doi: 10.1249/MSS.0b013e3182188501.
49. Severin SE, Kirzon MV, Kaftanova TM. Effect of carnosine and anserine on action of isolated frog muscles. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* 1953;91(3):691-4.
50. Slowinska-Lisowska M, Zembron-Lacny A, Rynkiewicz M, Rynkiewicz T, Kopec W. Influence of l-carnosine on pro-antioxidant status in elite kayakers and canoeists. *Acta Physiol. Hung.* 2014;101(4):461-70. Doi: 10.1556/APhysiol.101.2014.008.
51. Steenge GR, Simpson EJ, Greenhaff PL. Protein- and carbohydrate-induced augmentation of whole body creatine retention in humans. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2000;89(3):1165-71. Doi: 10.1152/jappl.2000.89.3.1165.
52. Stout JR, Cramer JT, Mielke M et al. Effects of twenty-eight days of beta-alanine and creatine monohydrate supplementation on the physical working capacity at neuromuscular fatigue threshold. *J. Strength. Cond. Res.* 2006;20(4):928-31. Doi: 10.1519/R-19655.1.
53. Stout JR, Sue Graves B, Cramer JT et al. Effects of creatine supplementation on the onset of neuromuscular fatigue threshold and muscle strength in elderly men and women (64-86 years). *J. Nutr. Health Aging.* 2007;11(6):459-64.
54. Tabrizi SJ, Blamire AM, Manners DN et al. Creatine therapy for Huntington's disease: clinical and MRS findings in a 1-year pilot study. *Neurology.* 2003;61(1):141-2.
55. Theodorou AS, Havenetidis K, Zanker CL et al. Effects of acute creatine loading with or without CHO on repeated bouts of maximal swimming in high-performance swimmers. *J. Strength Cond. Res.* 2005;19:265-9. Doi: 10.1519/15314.1.
56. Tiedje KE, Stevens K, Barnes S, Weaver DF. β -Alanine as a small molecule neurotransmitter. *Neurochem. Int.* 2010;57(3):177-88. Doi: 10.1016/j.neuint.2010.06.001.
57. Trexler ET, Smith-Ryan AE, Stout JR et al. International society of sports nutrition position stand: Beta-Alanine. *J. Int. Sports Nutr.* 2015;12:30. Doi: 10.1186/s12970-015-0090-y.
58. Vukovich M, Dreifort GD. Effect of beta-hydroxy beta-methylbutyrate on the onset of blood lactate accumulation and V(O)₂ peak in endurance-trained cyclists. *J. Strength Cond. Res.* 2001;15(4):491-7.
59. Waldron M, Ralph C, Jeffries O et al. The effects of acute leucine or leucine-glutamine co-ingestion on recovery from eccentrically biased exercise. *Amino Acids.* 2018;16:1-9. Doi: 10.1007/s00726-018-2565-z.
60. Williams MH, Kreider R, Branch JD. *Creatine: The power supplement.* Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 1999. 252 p.
61. Wilson G, Lowery RP, Joy JM et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate free acid reduces markers of exercise-induced muscle damage and improves recovery in resistance-trained men. *Br. J. Nutr.* 2013;110(03):538-44. Doi: 10.1017/S0007114512005387.
62. Wilson JM, Lowery R.P, Joy JM et al. The effects of 12 weeks of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate free acid supplementation on muscle mass, strength, and power in resistance-trained individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2014;114(6):1217-27. Doi: 10.1007/s00421-014-2854-5.
63. Zanchi NE, Nicastro H, Lancha AH Jr. Potential antiproteolytic effects of L-leucine: observations in vitro and in vivo studies. *Nutr. Metab. (Lond).* 2008;5:20. Doi: 10.1186/1743-7075-5-20.
64. Zanella Berti P, Alves Donner F, de Souza Guerini C. Effects of beta-alanine supplementation on performance and muscle fatigue in athletes and non-athletes of different sports: a systematic review. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2017;57(9):1132-41. Doi: 10.23736/S0022-4707.16.06582-8.

Автор для корреспонденции:

Гунина Лариса Михайловна — д-р биол. наук, Национальный антидопинговый центр, Украина, 04112, Киев, ул. Авиаконструктора Игоря Сикорского, 8; <https://orcid.org/0000-0003-2107-0983>
gunina.sport@gmail.com

Corresponding author:

Gunina Larisa — Dr. Sci in Biology, National Anti-Doping Center; Ukraine, 04112, Kyiv, 8, Aviakonstruktor Igor Sikorsky Str.; <https://orcid.org/0000-0003-2107-0983>
gunina.sport@gmail.com

Поступила 05.02.2019