

Пептиды L-Глутамина как средство ускоренной регидратации при интенсивных физических нагрузках у спортсменов

¹Т. А. ПУШКИНА, ²Т. С. ПОПОВА, ³А. В. ЖОЛИНСКИЙ, ⁴А. В. ДМИТРИЕВ,
⁵Э. С. ТОКАЕВ, ³М. С. КЛЮЧНИКОВ, ³А. Е. ШЕСТОПАЛОВ

¹ФГБУ Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

²ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ФГБУ Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, Москва, Россия

⁴Национальная ассоциация парентерального и энтерального питания, Москва, Россия

⁵Инновационная компания «АКАДЕМИЯ-Т», Москва, Россия

Сведения об авторах:

Пушкина Татьяна Анатольевна – ассистент кафедры восстановительной медицины, спортивной медицины, курортологии и физиотерапии с курсом сестринского дела ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Попова Тамара Сергеевна – заведующая научной лабораторией экспериментальной патологии ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, д.б.н., проф.

Жолинский Андрей Владимирович – директор ФГБУ Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, к.м.н.

Дмитриев Александр Владимирович – руководитель отдела научных исследований Национальной ассоциации парентерального и энтерального питания, д.фарм.н., проф.

Токаев Энвер Саидович – генеральный директор инновационной компании «АКАДЕМИЯ-Т», д.т.н., проф.

Ключников Михаил Сергеевич – заместитель директора по науке ФГБУ Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России

Шестопалов Александр Ефимович – заведующий лабораторией спортивного питания ФГБУ Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, д.м.н., проф.

L-Glutamine peptides as a means of accelerated rehydration under intense physical activity in athletes

¹T. A. PUSHKINA, ²T. S. POPOVA, ³A. V. ZHOLINSKY, ⁴A. V. DMITRIEV, ⁵E. S. TOKAEV,
³M. S. KLYUCHNIKOV, ³A. E. SHESTOPALOV

¹Federal Medical and Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

²Research Institute of Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

³Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

⁴National Association of Parenteral and Enteral Nutrition, Moscow, Russia

⁵«ACADEMY-T» Innovative Company, Moscow, Russia

Information about the authors:

Tatyana Pushkina – Assistant of the Department of Restorative Medicine, Sports Medicine, Balneology and Physiotherapy with the course of Nursing Care of the Federal Medical and Biophysical Center named after A.I. Burnazyan

Tamara Popova – D.Sc. (Biology), Prof., Head of the Laboratory of Experimental Pathology of the Research Institute of Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky

Andrey Zholinsky – M.D., Ph.D. (Medicine), Director of the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical Biological Agency of Russia

Aleksandr Dmitriev – D.Sc. (Pharmacology), Prof., Head of the Department of Scientific Research of the National Association of Parenteral and Enteral Nutrition

Enver Tokaev – D.Sc. (Technics), Prof., CEO of the «ACADEMY-T» Innovative Company

Mikhail Klyuchnikov – M.D., Deputy Director of the Department of Science of the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical Biological Agency of Russia

Aleksandr Shestopalov – M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Head of the Laboratory of Sports Nutrition of the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical Biological Agency of Russia

Данный обзор литературы посвящен вопросам теории и практики применения дипептидов Глутамина в спорте. Описан путь дипептидов L-Глутамина от момента перорального приема и поступления в кишечник до включения во внутриклеточные метаболические процессы органов и тканей. Рассмотрены физико-химические свойства дипептидов L-Глутамина. Описаны срочные эффекты дипептидов L-Глутамина в условиях физических нагрузок и гидратационного стресса, влияние на моторные и когнитивные функции спортсменов, позитивное влияние на физическую готовность спортсменов к длительным изнуряющим упражнениям, снижению потери веса (регидратация). Приведены положительные результаты исследования влияния перорального введения АГ и электролитов на концентрацию электролитов плазмы, физиологические показатели и нейромышечную усталость в процессе тренировки выносливости, а также нейропротективные и анальгезирующие свойства дипептидов L-Глутамина.

Ключевые слова: L-Глутамин; регидратация; физические нагрузки; работоспособность; моторная и когнитивная функция; спорт.

Для цитирования: Пушкина Т.А., Попова Т.С., Жолинский А.В., Дмитриев А.В., Токаев Э.С., Ключников М.С., Шестопалов А.Е. Пептиды L-Глутамина как средство ускоренной регидратации при интенсивных физических нагрузках у спортсменов // Спортивная медицина: наука и практика. 2017. Т.7, №2. С. 52-60. DOI: 10.17238/ISSN2223-2524.2017.2.52.

This review is devoted to the theory and practice of the use of glutamine dipeptides in sports. The pathway of L-Glutamine dipeptides is described from the moment of oral intake and entering the intestine to inclusion in intracellular metabolic processes of organs and tissues. The physico-chemical properties of L-Glutamine dipeptides are considered. Urgent effects of L-Glutamine dipeptides under conditions of physical stress and hydration stress, influence on motor and cognitive functions of athletes, positive influence on physical readiness of athletes for prolonged debilitating exercises, reduction of weight loss (rehydration) are described. Positive results of the study of the effect of oral administration of AH and electrolytes on the concentration of plasma electrolytes, physiological indices and neuromuscular fatigue in the process of endurance training, as well as neuroprotective and analgesic properties of L-Glutamine dipeptides are presented.

Key words: L-Glutamine; rehydration; exercise; performance; motor and cognitive function; sports.

For citation: Pushkina TA, Popova TS, Zholinsky AV, Dmitriev AV, Tokaev ES, Klyuchnikov MS, Shestopalov AE. L-Glutamine peptides as a means of accelerated rehydration under intense physical activity in athletes. Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice). 2017;7(2):52-60. (in Russian). DOI: 10.17238/ISSN2223-2524.2017.2.52.

Введение

Применение L-Глутамина и метаболических смесей, содержащих эту аминокислоту, для поддержания оптимальных физиологических функций спортсменов и лиц, подвергающихся повышенным физическим нагрузкам, насчитывает несколько десятилетий. Доказано, что дефицит L-Глутамина (относительно незаменимая аминокислота в условиях стресса различного генеза) приводит к повышенной утомляемости, снижению мышечной силы и выносливости, внимания, повышению времени реакции и ряду других нежелательных явлений, которые ухудшают спортивные показатели. Регулярное применение L-Глутамина в дозах от 10 до 30 г/сутки позволяет нивелировать данные процессы и улучшить показатели психической и физической готовности. В этом плане накоплен большой фактический материал об эффектах Глутамин в диапазоне дозировок 0,2-0,4 г/кг/сутки у спортсменов и просто лиц, занимающихся регулярными физическими упражнениями, что нашло отражение в ряде обзорных публикаций, охватывающих период с 1990 по 2015 годы [1-3]. В то же время, в ряде публикаций не получено доказательств эффективности L-Глутамина в процессе тренировок, особенно у лиц, имеющих нормальный нутритивный статус [4, 5]. Это связано, прежде всего, с большой вариабельностью исследуемых групп лиц, методических подходов, регистрируемых параметров, неустойчивостью L-Глутамин в кислой среде желудка и другими факторами.

Появление «легких» пептидов L-Глутамина (L-Аланил-L-Глутамин - АГ, Глицил-L-Глутамин - ГГ) и их внедрение в течение последних 5 лет в теорию и практику

спортивной медицины существенно изменило представления о возможностях метаболической коррекции относительной недостаточности L-Глутамина при физических нагрузках. Наряду с уже хорошо известными анаболическими эффектами L-Глутамина, был установлен факт способности дипептида АГ поддерживать функциональную активность кишечника, ускоряя всасывание воды и электролитов, ряда макро- и микро-нутриентов, оказывая, тем самым, регидратирующее действие и повышая последующее усвоение макро-нутриентов. Появилось условное разделение эффектов дипептидов Глутамин на срочные (развиваются в течение часа и связаны, в основном, с регидратацией и улучшением функции возбудимых тканей) и отсроченные (развиваются через часы и дни после поступления в организм, проявляются устойчивым анаболическим и антикатаболическим эффектами, повышением иммунитета, увеличением запасов гликогена в мышцах и т.д.), что потребовало существенной адаптации практического использования Глутамин-содержащих смесей в спортивной медицине.

Данный обзор посвящен вопросам теории и практики применения дипептидов Глутамин в спорте, поскольку, несмотря на большое количество публикаций по L-Глутамину, достаточно полного анализа, основанного на принципах доказательной медицины, в отечественной литературе мы не встретили. Кроме того, мы сочли необходимым проследить путь дипептидов L-Глутамин от момента перорального приема и поступления в кишечник до включения во внутриклеточные метаболические процессы органов и тканей.

Физико-химические свойства L-Глутамина и его дипептидов

Для производства препаратов, содержащих L-Глутамин и его дипептиды, а также клинического применения наибольшее значение имеют такие показатели как растворимость в воде, стабильность при различных температурах; устойчивость в средах с различным pH и ферментным составом; образование и характер продуктов распада в ЖКТ.

В таблице 1 приведены сведения по растворимости L-Глутамина и его дипептидов в воде.

Таблица 1

Химико-физические характеристики L-Глутамина и его дипептидов (модиф. по P.Furst, 2001)[6]

Table 1

Chemical-physical characteristics of L-Glutamine and its dipeptides (modif. in P. Furst, 2001)[6]

Соединение	Растворимость (г/л воды при 20 гр.С)	Стабильность в водной среде	Устойчивость к кислой среде желудка и действию ферментов
L-Глутамин	36	нестабилен	слабая
Глицил-L-Глутамин (ГГ)	154	стабилен	высокая
L-Аланил-L-Глутамин (АГ)	568	стабилен	высокая

Применению L-Глутамина в составе готовых коммерческих смесей препятствуют два обстоятельства: слабая растворимость и частичный распад в водной среде в процессе производства с выделением аммиака. Растворимость Глицил-L-Глутамина (ГГ) примерно в 4 раза, а L-Аланил-L-Глутамина (АГ) – в 15 раз выше, чем L-Глутамина. Как будет показано в данном обзоре в дальнейшем, к этим факторам добавляется и низкая устойчивость L-Глутамина в кислой и ферментной среде желудка и относительно медленное и неполное всасывание в кишечнике.

Таким образом, L-Глутамин по своим физико-химическим свойствам менее привлекателен в плане практического использования в спортивной медицине по сравнению с его дипептидами.

Для производства дипептидов L-Глутамина (в частности АГ) существует достаточно большое количество методов: химическая или энзиматическая конденсация защищенных L-аминокислот Глутамина и Аланина [7-9]; процесс химического синтеза с использованием D-2-хлоропропионил-глутамин [10]. В то же время, эти методы не могут быть признаны удовлетворительными по двум причинам: низкая экономичности недостаток качества (например, параллельное образование побочных продуктов – D-Аланил-Глутамин, производные глутаминовой кислоты, трипептиды Глутамин и др.) [7, 10, 11]. Относительно недавно предложен новый ме-

тод ферментативного биоинженерного синтеза (ферментативной продукции) АГ [12] с использованием микроорганизмов *Escherichia coli*, при котором доступно получение наиболее чистой формы этого дипептида.

В настоящее АГ в качестве дополнения входит в состав многокомпонентных сухих смесей для длительного применения вместе с макронутриентами, а также в качестве одного из основных компонентов для приготовления растворов для регидратации.

Абсорбция L-Глутамина и его дипептидов в кишечнике

Дипептид L-Глутамин в дозе 89 мг/кг в большей степени, чем свободная форма L-Глутамин (60 мг/кг) (обе дозы эквивалентны по L-Глутамину), обеспечивает длительное и существенное повышение концентрации L-Глутамин в плазме крови. Исходная концентрация L-Глутамин составляет 475±108 мкмол/л. Через 30 минут приема L-Глутамин наблюдается возрастание концентрации аминокислоты в плазме крови максимально на 179±61 мкмол/л с возвращением к исходным значениям через 2 часа. После введения АГ пик увеличения концентрации L-Глутамин в плазме составил +284±84 мкмол/л (к базовым значениям), что на 59% больше, чем при введении L-Глутамин (P < 0,05).

В клиническом исследовании P. Klassen и соавторов [13] изучена фармакокинетика АГ (20 г) при различных режимах перорального введения (однократное 20 г и повторяющееся – 5 раз в день по 4 г) у человека в норме и в условиях хронического воспалительного процесса. Дополнительно, для оценки влияния кислотности желудка на абсорбцию АГ, использовалась модель подавления желудочной секреции с помощью омепразола. В случае однократного введения пик концентрации L-Глутамин наблюдался в среднем на 50-й минуте и составил +794±107 ммол/л (Δ) к базовым концентрациям этой аминокислоты в плазме с нормализацией до исходных значений на 180-ой минуте. При прерывистом введении пик концентрации L-Глутамин был примерно в два раза ниже (+398±61 ммол/л), но каждое последующее введение позволяло поддерживать эту концентрацию в течение суток.

Таким образом, АГ не только превосходит свободную форму L-Глутамин по скорости всасывания в кишечнике более, чем в два раза, но и сохраняет эту способность при пониженной секреции желудка. Такие особенности могут иметь непосредственное практическое значение для применения дипептида Глутамин в спортивной медицине.

Срочные эффекты дипептидов L-Глутамин в условиях физических нагрузок

Изучению влияния L-Аланил-L-Глутамин (АГ) на абсорбцию воды и электролитов в кишечнике, а также способности останавливать процессы дегидратации у спортсменов, предшествовали многочисленные экспериментальные и клинические исследования эффектив-

ности этого дипептида при диарее, вызванной различными патологическими состояниями [14-17]. В то же время, потеря воды и электролитов через кишечник во многих отношениях отличается от таковой при физических нагрузках, когда причиной обезвоживания является потоотделение. Способность АГ при пероральном приеме спортсменами усиливать всасывание воды и электролитов в кишечнике, ускоряя регидратацию во время и после интенсивных тренировок и игр, подробно исследована в лаборатории J.R. Hoffman [18-21].

Влияние однократного приема АГ в условиях кратковременных высокоинтенсивных физических упражнений и умеренного гидратационного стресса. Влияние гидратационного стресса на гормональный, иммунологический и воспалительный ответ при физической нагрузке изучено в целом ряде работ [22, 23]. Умеренный уровень гипогидратации (2-3% потери массы тела) повышает гормональный ответ, увеличивает концентрацию кортизола, ослабляет реакцию тестостерона на нагрузку и повышает иммунный ответ. Эти изменения могут ослаблять процесс восстановления после тренировок и формировать т.н. гипогидратационный статус.

Исследование J.R.Hoffman и соавторов [18] выполнено на 10 мужчинах-добровольцах (возраст $20,8 \pm 0,6$ года; рост $176,8 \pm 7,2$ см; вес $77,4 \pm 10,5$ кг; жировая масса $12,3 \pm 4,6\%$). В ходе всех исследований давалась предварительная нагрузка (прогулка по беговой дорожке с наклоном 2% со скоростью 3,4 мили/час в закрытой одежде) до получения целевого показателя потери веса (2,5%) – гипогидратации. Затем формировались четыре группы испытуемых. В процессе первого исследования (группа Т2) испытуемые достигали целевой цифры (2,5%) потери веса и затем отдыхали непосредственно на велосипеде в течение 45 минут перед началом тренировочной сессии (без регидратации). В процессе трех других исследований испытуемые, после достижения того же целевого показателя потери веса (2,5%), подвергались регидратации до 1,5% от веса тела перед тестовым заданием путем употребления: только воды (группа Т3); воды с добавлением низкой дозы АГ (группа Т4 - $0,05$ г/кг⁻¹); воды с добавлением высокой дозы АГ (группа Т5 - $0,2$ г/кг⁻¹). Протокол последующей тренировки (тестирующая физическая нагрузка) состоял из десяти 10-секундных спринтов на велотренажере с 1-минутным перерывом между ними. Образцы крови для полного анализа брались: после первичного достижения гипогидратации, сразу перед тестирующей физической нагрузкой, сразу после нее, а также через 24 часа. Регистрировались такие показатели в крови, как L-Глутамин, калий, натрий, аль-

достерон, аргинин, вазопрессин, С-реактивный белок, интерлейкин-6, малоновый альдегид, тестостерон, кортизол, АКТГ и гормон роста. Обнаружено, что уровни L-Глутамин в группе Т5 были значительно выше, чем в группах Т2 - Т4. При этом АГ дозо-зависимо увеличивал время работы до истощения (до отказа) по сравнению с группой Т2 (группа Т4 – увеличение на $130,2 \pm 340,2$ с.; группа Т5 - на $157,4 \pm 263,1$ с.). Концентрация натрия в плазме была выше ($p < 0,05$) в группе Т2 по сравнению с тремя другими группами, а концентрация альдостерона в группах АГ была ниже, чем в Т2. Авторы делают заключение, что добавление АГ обеспечивает значимое эргогенное преимущество за счет увеличения времени переносимости физических нагрузок в условиях умеренного гипогидратационного стресса.

Однако, использование просто воды (как это имело место в данной работе) как основы для добавления АГ, для купирования гипогидратации не является современной стратегией восстановления водно-электролитного баланса спортсменов. В связи с этим, выполнен ряд исследований сочетанного влияния АГ и электролитов в составе спортивных напитков.

Эффекты однократного совместного введения АГ и растворов электролитов при продолжительных тренировках и их влияние на моторные и когнитивные функции спортсменов. Целью данной работы (G.J. Pruna, 2014) [24] было исследование эффективности двух различных доз АГ в составе коммерческого электролитного напитка по сравнению с эффектами этого базового электролитного напитка в отдельности в отношении изменений времени реакции и когнитивных функций при тренировках на выносливость. Двойное-слепое рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование выполнено на 12 тренированных мужчинах, занимающихся бегом (возраст $23,5 \pm 3,7$ года; рост $175,5 \pm 5,4$ см; вес $70,7 \pm 7,6$ кг). Дизайн исследования представлен на схеме 1:

Общий заданный тест для всех исследуемых групп: 60-минутный бег при $75\% \text{VO}_{2\text{макс}}$ с последующим бегом до изнеможения (до добровольного отказа) при $90\% \text{VO}_{2\text{макс}}$. Сбор данных включал: VO_2 (способность поглощать и усваивать кислород); RPE (стандарт воспринимаемого напряжения – «Шкала воспринимаемого напряжения Борга» (Ratings of Perceived Exertion, или RPE). Оценивает интенсивность тренировки от 6 до 20, где 6 – полное отсутствие напряжения, 13 – отчасти тяжелое, 17 – очень тяжелое и 20 – максимальное напряжение; лактат крови; ЭМГ.



Схема 1. Рандомизация исследований по группам от 5 до 7 дней между исследованиями (протокол исследования G.J. Pruna (2014) [24])
 Chart 1. Randomization of studies on groups of 5 to 7 days between studies (the research Protocol G.J. Pruna (2014) [24])

Потеря веса у всех участников в процессе первого исследования (без восполнения потерь) была равна или превышала 1,3 кг/час. В трех последующих исследованиях участники употребляли 250 мл жидкости каждые 15 минут (итого 1 л), при этом при рандомизации соблюдался принцип двойного-слепого контроля: ED – электролитный спортивный напиток; LD – спортивный напиток + 300 мг АГ (на 250 мл); HD – спортивный напиток + 1000 мг АГ (на 250 мл).

В контрольном забеге (ДНУ без регидратации) испытуемые теряли 1.7 ± 0.23 кг веса тела за 60 минут, что составляло 2.4% веса тела. Все три варианта напитка достоверно и значительно снижали эти потери, причем отмечена тенденция к большей эффективности напитка с низким содержанием АГ.

Оценка изменений показателей моторной и визуальной реакции, времени физической реакции проводилась до и после бега. Наибольшие положительные изменения наблюдались в группе с низким содержанием АГ (LD), в которой отмечалось снижение времени визуальной и физической реакции, в наименьшей степени возрастало время моторной реакции. Как низкие, так и высокие дозы АГ, в отличие от других вариантов исследования, усиливают когнитивную функцию в постнагрузочный период, что подтверждается повышением частоты успешных результатов в специальном тесте «SerialSevens Test» (идентификация предлагаемых визуальных комбинаций цветных шаров на стене со сменой конфигураций, а также успешностью решения простых математических компьютерных цифровых заданий) [25]. Автор делает заключение, что АГ в низких и высоких дозах в составе электролитного спортивного напитка, оказывает позитивное влияние на физическую готовность спортсменов к длительным изнуряющим упражнениям, снижает потерю веса (регидратирует), сохраняет высокую моторную и визуальную реакцию и когнитивную функцию. Это связано, в первую очередь, с усилением всасывания воды и электролитов под влиянием АГ, а также, возможно, с нормализующим влиянием АГ и L-Глутамин на ЦНС.

Влияние перорального введения АГ и электролитов на концентрацию электролитов плазмы, физиологические показатели и нейромышечную усталость в процессе тренировки выносливости. Исследована эффективность АГ в виде коммерческого спортивного напитка по сравнению со спортивным стандартным напитком на время истощения и физиологические показатели в процессе пролонгированных физических упражнений на выносливость [26, 27].

12 тренированных на выносливость мужчин (23.5 ± 3.7 года; 175.5 ± 5.4 см; 70.7 ± 7.6 кг) выполняли четыре задания. Каждое состояло из 1-часового бега на дорожке при 75% VO_{2peak} с последующим бегом до истощения при 90% VO_{2peak} . В одном исследовании не проводилась гидратация (NHU), в другом – давался стандартный спортивный напиток (ED), а в двух других исследованиях к стандартному спортивному напитку

добавлялась низкая доза (LD; $300 \text{ мг} \cdot 500 \text{ мл}^{-1}$) и высокая доза (HD; $1 \text{ г} \cdot 500 \text{ мл}^{-1}$) АГ. В процессе исследования каждые 15 минут потреблялось 250 мл указанных жидкостей. Содержание L-Глутамин в плазме, глюкоза, электролиты и осмолярность измерялись до начала бега и на 30, 45 и 60 минутах после его начала. VO_2 , дыхательный коэффициент (RQ), и ЧСС (HR) измерялись каждые 15 минут. Время истощения было значительно дольше в группах LD и HD по сравнению с группой, которой не проводилась гидратация (NHU). Не обнаружено различий между группами без гидратации и группой, где гидратация проводилась стандартным спортивным напитком (NHU и ED). В LD и HD группах концентрации глутамин были значимо повышены на 45 минуте и затем поддерживались на достигнутом уровне до 60 минуты в группе HD. Концентрация натрия возрастала с начала бега и поддерживалась стабильной в течение всего часа бега. На 60 минуте концентрация натрия в плазме была значительно ниже во всех группах с гидратацией по сравнению с группой без гидратации. Авторы сделали заключение, что употребление АГ в составе спортивного напитка, как в малых, так и в больших дозах, значительно и дозо-зависимо удлиняет время наступления истощения в процессе высокоинтенсивных тренировок, повышает выносливость спортсменов.

Роль пептидов L-Глутамин в поддержании работоспособности в футболе. В футболе, как и в других спортивных играх, двигательная активность имеет свою специфику: многосторонняя механическая деятельность; высокая вариативность нервно-мышечных усилий; непрерывная смена рабочих двигательных режимов; высокая интенсивность усилий в решающие игровые моменты; повышенное напряжение вегетативных функций; комплексное проявление двигательных качеств в короткие интервалы времени [28]. В совокупности эти качества футболиста характеризуются как устойчивость к перемежающимся (чередующимися, ациклическими) периодами нагрузки и относительного расслабления (tolerance to intermittent exercise), что требует включения всех систем обеспечения энергии [29, 30]. В среднем за игру футболисты покрывают дистанцию от 10 до 14 км. Исследование проведено на 9 бразильских футболистах высшего уровня из профессиональной команды Сан-Пауло (средний возраст 18.4 ± 1.1 года; масса тела 69.2 ± 4.6 кг; рост 175.5 ± 7.3 см; максимальное потребление кислорода $57.7 \pm 4.8 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$). В качестве нагрузки предлагался специальный тест на бегущей дорожке, имитирующий ритм и перемежающуюся интенсивность движений со сменой скоростей во время игры с соответствующей физической нагрузкой. В процессе исследования постоянно мониторировались: легочная вентиляция (VE), потребление кислорода (VO_2), выделение углекислого газа (VCO_2) и дыхательный коэффициент обмена (RER), электрокардиограмма. Спортсменам давали два варианта напитка:

1) 50 г мальтодекстрина + 3,5 г пептида Глутамина в 250 мл воды;

2) контрольная группа – 50 г мальтодекстрина в 250 мл воды. Растворы давали за 30 минут до начала теста, который повторялся дважды с недельным интервалом. Основным результатом исследования заключался в очень значительном увеличении дистанции, которую пробежали спортсмены за время теста, под влиянием раствора с пептидом Глутамина: 12750 ± 4037 м – в контрольной группе и 15571 ± 4184 м – в группе с раствором, содержащим пептид Глутамина (+22,1%). Общая длительность переносимости нагрузок составила 73 ± 23 мин в контрольной группе и 88 ± 24 мин – в группе с пептидом Глутамина (+20,5%). Авторы делают заключение, что введение пептида Глутамина в раствор углеводов повышает работоспособность и переносимость физических нагрузок перемежающегося (ациклического) типа у футболистов, редуцирует чувство усталости, позволяет дольше выполнять упражнения по сравнению со стандартным раствором углеводов.

Роль АГ в поддержании физической формы в баскетболе. Целью работы [20] было исследование эффективности приема АГ в составе водного раствора на физическую готовность в баскетболе, включая силу прыжков, время реакции, точность бросков и утомляемость. В исследовании приняли участие 10 женщин (возраст 21.2 ± 1.6 года; рост 177.8 ± 8.7 см; масса тела 73.5 ± 8.0 кг; все добровольцы – участники I Дивизиона баскетбольной лиги NCAA). Выполнено четыре исследования, каждое включало 40-минутную игру в баскетбол с контролируемыми тайм-аутами для регидратации. В процессе первого исследования (DHY) регидратация не проводилась, а полученные данные о потерях веса использовались для трех других исследований в качестве контроля для определения необходимого объема возмещения жидкости. В первом из этих трех исследований испытуемые получали только воду (группа W). В двух оставшихся исследованиях испытуемые получали добавки к воде АГ в низкой дозе (AG1 – 1 г на 500 мл) или в высокой дозе (AG2 – 2 г на 500 мл). Все полученные данные, регистрируемые до и после игры, пересчитывались в очки (результаты после – результаты до). Статистическая обработка данных производилась методом вариантного анализа. При отсутствии регидратации (группа DHY) игроки теряли 1.72 ± 0.42 кг (2,3%) массы тела. В группах с регидратацией не было различий в потреблении жидкости (1.55 ± 0.43 л). Выявлена большая точность бросков (на 12,5%, $P=0,016$) в группе AG1 по сравнению с группой без регидратации, и на 11,1% ($P=0,029$) в этой группе по сравнению с группой W (прием воды). Время визуальной реакции также было короче в группе AG1 ($P=0,014$) по сравнению с группой DHY. Значимые различия в утомляемости ($P=0,045$), определяемой по нагрузке на игрока, выявлены только между группами AG2 и DHY в пользу первой группы. Отличий в мощности прыжков между группами не обнаружено. Авторы делают заклю-

чение, что регидратация раствором, содержащим АГ, гораздо лучше поддерживает физическое состояние и навыки, а также время реакции в баскетболе, по сравнению с обычной водой.

В целом, проведенное исследование показало, что игроки за время матча теряют в среднем 2,3% массы тела (умеренный уровень дегидратации) при отсутствии регидратации по ходу игры. Несмотря на это, сохранялась способность поддерживать мощность прыжков, но точность бросков и время реакции существенно ухудшались. Такая закономерность выявлена ранее рядом авторов [31, 32]: мощность быстрых моторных реакций (прыжки) сохраняется даже при уровне дегидратации от 2,5% до 5% массы тела, в то время как точность выполнения движений страдает уже при 2% дегидратации, с прогрессивным нарастанием по мере углубления обезвоживания на 8% [19-21, 33]. Такая дифференциация изменений состояния спортсменов в условиях дегидратации объясняют нарушением афферентной нервной передачи [34, 35]. Добавление АГ устраняет эти негативные явления гораздо лучше обычной воды – улучшается точность бросков, снижается время визуальной реакции, что может быть связано с улучшением нейрогенной регуляции в условиях дегидратации. Полученные данные имеют прикладное значение как рекомендация для проведения регидратации спортсменов с добавлением АГ к обычной воде или спортивным напиткам во время тайм-аутов.

Нейропротективные и анальгезирующие свойства дипептидов L-Глутамина. Как показали D.C. Parish и соавт. [37] на модели острого церебрального ишемического/реперфузионного повреждения, АГ проникает в мозг при любом периферическом введении. Препарат снижает дегенерацию ядер нейронов и предотвращает клеточную смерть мозговой ткани. Механизмом защитного действия АГ в отношении мозговой ткани может быть усиление высвобождения Глутатиона, который уменьшает действие свободных кислородных радикалов. Предположено, что такой механизм может иметь важное значение в предотвращении и уменьшении утомляемости структур ЦНС, сохранении времени реакции и увеличении способности адекватно и длительно реагировать на внешние стрессорные воздействия различного генеза.

Еще один аспект положительного нейротропного действия дипептидов L-Глутамина (в частности, ГГ) – потенциальная болеутоляющая активность. ГГ является дериватом бета-эндорфина (С-концевой фрагмент) и основным продуктом метаболизма эндорфина в ЦНС [36]. Анальгетическое действие этого соединения исследовалось в течение 30 лет (1983-2014). Установлено, что ГГ является преобладающим метаболитом β -эндорфина в целом ряде мозговых структур и в периферических тканях, хотя его физиологическая роль остается не до конца понятной [37, 38]. Будучи «легким» пептидом, ГГ проникает через ГЭБ, уменьшает гипотензию и кардио-

респираторную депрессию, вызываемую опиатами, но не изменяет их анальгетическую активность при периферическом введении даже в дозах, более чем в 100 раз превышающих необходимое его количество для снятия респираторной депрессии при введении морфина. M.D. Owen и соавт. [38], S.Cavun и соавт. [36], рассматривают ГГ в качестве весьма избирательного антагониста опиатов с собственным анальгезирующим действием, который в ЦНС проявляет свойства нейротрансмиттера, а на периферии – циркулирующего гормона. Такое действие ГГ с практической точки зрения может иметь существенное значение во всех ситуациях повышенных физических нагрузок в сочетании с болезненными травматическими явлениями [39].

Заключение

Дипептиды L-Глутамин входят в состав многих коммерческих смесей для питания спортсменов и лиц, занимающихся регулярными физическими упражнениями. В первую очередь, это касается АГ. До недавнего времени это соединение рассматривалось просто как метаболитически более активная форма L-Глутамин, которая за счет высокой растворимости, устойчивости к разрушающему действию ферментов ЖКТ, биодоступности клеткам-мишеням, обеспечивает быстрое анаболическое действие в сочетании с макронутриентами, способствует увеличению мышечной массы, силы сокращений и повышению выносливости.

Работы лаборатории J.R.Hoffman и его коллег за период с 2010 по 2015 год [18-21] значительно расширили представления о возможностях L-Аланил-L-Глутамин. Полученные в их исследованиях результаты позволили сформировать представление о т.н. «срочных эффектах» дипептидов Глутамин, которые связаны с ускорением процессов регидратации организма при высоких продолжительных нагрузках, сохранении работоспособности в течение более длительного времени и с высокой эффективностью.

АГ не только превосходит свободную форму L-Глутамин по скорости всасывания в кишечнике более чем в два раза, но и сохраняет эту способность при пониженной секреции желудка, что чрезвычайно важно в практическом плане. Имеются серьезные доказательства наличия в кишечнике специального транспортера для АГ и ГГ, отличного от неспецифических переносчиков отдельных аминокислот.

Цикл исследований лаборатории J.R.Hoffman и соавторов (2010-2015) [18-21], а также других авторов показал, что АГ обладает выраженным регидратирующим действием не только при потерях воды и электролитов через кишечник, но и через кожные покровы (пототделение). Умеренная дегидратация (1,6-3% от веса тела) в результате повышенных физических нагрузок (при упражнениях на выносливость – длительный бег, игровые виды спорта) сопровождается усталостью, нарушением когнитивных функций, снижает точность вы-

полнения движений в игровых видах спорта, замедляет время реакции, не изменяя при этом мощность движений.

Оптимальной формой применения L-Аланил-L-Глутамин при повышенных физических нагрузках является введение его в состав углеводно-электролитных напитков (УЭН), традиционно используемых для целей регидратации. АГ ускоряет всасывание воды и электролитов в кишечнике, повышает уровень регидратации, восстанавливает водно-солевой баланс, снижает скорость развития усталости, способствует сохранению в течение большего периода времени визуальной и моторной реакции, когнитивных функций. Такое действие АГ в большинстве случаев носит дозо-зависимый характер в диапазоне доз 0,2-0,4 г/кг веса тела. АГ в составе УЭН обеспечивает отчетливый эргогенный эффект, превосходящий таковой при использовании только УЭН. Одним из возможных механизмов эргогенного действия АГ может быть усиленное поглощение L-Глутамин, глюкозы и электролитов из плазмы крови клетками скелетной мускулатуры и, как результат, увеличение контрактильной способности мышц.

С другой стороны, дипептиды L-Глутамин как «легкие» пептиды, способны проникать не только через кишечную стенку, но и через ГЭБ, создавая определенную концентрацию в ЦНС. Этим может объясняться их положительное влияние на функции вегетативной нервной системы и мозга, усиление когнитивных функций, поддержание времени реакции на зрительные и другие стимулы (предупреждение снижения при нагрузках). ГГ обладает также центральным анальгетическим действием, что расширяет потенциальный спектр применения этого соединения на практике за счет включения травматических состояний с легкой и умеренной степенью болезненности.

АГ не только ускоряет всасывание воды и электролитов, но и способствует быстрее подготовке кишечника к поступлению макронутриентов (белков и жиров). Известно, что переваривание и всасывание этих нутриентов при высоких физических нагрузках резко падают, причем эффект подавления функций ЖКТ сохраняется от 2 до 4 часов после прекращения нагрузки. Дипептиды Глутамин восстанавливают функциональное состояние кишечника и переваривающую способность желудка и позволяют в более ранние сроки давать полноценное питание. Такой нутритивный эффект дипептидов Глутамин обеспечивает отсроченные метаболические положительные изменения в организме спортсменов.

Проведенные исследования позволяют выделить несколько вариантов использования фармаконутриентных свойств дипептидов L-Глутамин в процессе физических нагрузок: превентивное; сопровождающее; комбинированное (превентивное + сопровождающее); постоянное. Выбор варианта или их комбинации зависит исключительно от вида и интенсивности физических нагрузок и задач, поставленных тренером и спортсменом.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки

Funding: the study had no sponsorship

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest

Список литературы/References

1. Antonio J, Street C. Glutamine: A potentially useful supplement for athletes. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 1999;24(1):1-14.
2. Bowtell JL, Gelly K, Jackman ML. Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive exercise. *J. Appl. Physiol*. 1999;86(6):1770-1777.
3. Hakimi M, Mohamadi MA, Ghaderi Z. The effects of glutamine supplementation on performance and hormonal responses in non-athlete male students during eight week resistance training. *J. Human Sport and Exercise*. 2012;7(4):84-89.
4. Williams M. Dietary Supplements and Sports Performance: Amino Acids. *J. Int. Soc. Sports Nutr*. 2005;2(2):63-67.
5. Gleeson M. Dosing and Efficacy of Glutamine Supplementation in Human Exercise and Sport Training. *J. Nutr*. 2008;138(10):2045-2049.
6. Furst P. New Developments in Glutamine Delivery. *J. Nutr*. 2001;131(9):2562-2568.
7. Yokozeki K, Hara SA. Novel and efficient enzymatic method for the production of peptides from unprotected starting materials. *J. Biotechnol*. 2005;115:211-220.
8. Шестопалов А.Е., Пасько В.Г. Эффективность дополнительного внутривенного введения глутамина при коррекции метаболических нарушений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2010. Т.7, №5. С. 25-32. / Shestopalov AE, Pasko VG. Effektivnost dopolnitelnogo vnutrivennogo vvedeniya glutamina pri korrektsii metabolicheskikh narusheniy u postradavshikh s tyazhelyoy sochetannoy travmoy. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2010;7(5):25-32. (in Russian).
9. Nozaki H, Kira I, Suzuki S. Dipeptide production method, L-amino acid amide hydrolase used therein, and production method of L-amino acid amide hydrolase. 2006. U.S. Patent 7,037,673.
10. Sano T, Sugaya T, Inoue K. Process research and development of L-alanyl-L-glutamine, a component of parenteral nutrition. *Org. Process Res. Dev*. 2000;(4):147-152.
11. Шестопалов А.Е., Пасько В.Г., Григорьев А.И., Половников С.Г. Глутамин дипептид (ДИПЕПТИВЕН) в полном парентеральном питании при критических состояниях // Вестник интенсивной терапии. 2003. №1. С. 65-70. / 11. Shestopalov AE, Pasko VG, Grigoryev AI, Polovnikov SG. Glutamin dipeptid (DIPEPTIVEN) v polnom parenteralnom pitanii pri kriticheskikh sostoyaniyakh. Vestnik intensivnoy terapii. 2003;(1):65-70. (in Russian).
12. Tabata K, Hashimoto S. Fermentative Production of L-Alanyl-L-Glutamine by a Metabolically Engineered *Escherichia coli* Strain Expressing L-Amino Acid α -Ligase. *American Society for Microbiology. Appl. Environ. Microbiol*. 2007;73(20):6378-6385.
13. Klassen P, Mazariegos M, Solomons NW, Furst P. The Pharmacokinetic Responses of Humans to 20 g of Alanyl-Glutamine. Dipeptide Differ with the Dosing Protocol but Not with Gastric Acidity or in Patients with Acute Dengue Fever. *The J. of Nutrition (American Society for Nutritional Sciences)*. 2000;130:177-182.
14. Lima AA, Carvalho GH, Figueiredo AA. Effects of an alanyl-glutamine-based oral rehydration and nutrition therapy solution on electrolyte and water absorption in a rat model of secretory diarrhea induced by cholera toxin. *Nutrition*. 2002;(18):458-462.
15. Bushen OY, Davenport JA, Lima AB. Diarrhea and Reduced Levels of Antiretroviral Drugs: Improvement with Glutamine or Alanyl-Glutamine in a Randomized Controlled Trial in Northeast Brazil. *Clin. Infect. Dis*. 2004;38(12):1764-1770.
16. Li Y, Xu B, Liu F. The effect of glutamine-supplemented total parenteral nutrition on nutrition and intestinal absorptive function in a rat model. *Pediatr. Surg. Int*. 2006;(22):508-513.
17. Sun J, Wang H, Hu HM. Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a metaanalysis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2012;21(3):380-385.
18. Hoffman JR, Ratamess NA, Kang J. Examination of the efficacy of acute L-alanyl-L-glutamine ingestion during hydration stress in endurance exercise. *J. Intern. Soc. Sports Nutrition*. 2010;(7):8-20.
19. Hoffman JR, Ratamess NA, Kang J. Acute L-Alanyl-L-Glutamine ingestion during short duration, high intensity exercise and a mild hydration stress. *Kinesiology*. 2011;43(2):125-136.
20. Hoffman JR, Williams DR, Emerson NS. L-alanyl-L-glutamine ingestion maintains performance during a competitive basketball game. *J. Intern. Soc. Sports Nutrition*. 2012;(9):4.
21. Hoffman MD, Fogard K. Factors related to successful completion of a 161-km ultramarathon. *Int. J. Sports Physiol. Perform*. 2011;(6):25-37.
22. Maresh CM, Whittlesey MJ, Armstrong LE. Effect of hydration state on testosterone and cortisol responses to training intensity exercise in collegiate runners. *Int. J. Sports Medicine*. 2006;(27):765-770.
23. Penkman MA, Field CJ, Sellar CM. Effect of hydration state on high-intensity rowing performance and immune function. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2008;(3):531-546.
24. Pruna GJ, Hoffman JR. Effect of acute L-Alanyl-L-Glutamine and electrolyte ingestion on cognitive function and reaction time following endurance exercise. *European Journal of Sport Science*. 2014;(3):11-17.
25. Smith A. The serial sevens subtraction test. *Archives of Neurology*. 1967;17(1):78.
26. McCormack WP. Effect of acute L-alanyl-L-glutamine (SustamineTM) and electrolyte ingestion on plasma electrolytes, physiologic measures, and neuromuscular fatigue during endurance exercise. Ed. by University of Central Florida Orlando, Florida. 2014. 85 p.
27. McCormack WP, Hoffman JR, Pruna GJ. Effects of L-Alanyl-L-Glutamine Ingestion on One-Hour Run Performance. *J. Amer. Coll. Nutr*. 2015;34(6):488-496.
28. Favano A, Santos-Silva PR, Nakano EY. Peptide glutamine supplementation for tolerance of intermittent exercise in soccer players. *Clinics*. 2008;(63):27-32.
29. Bangsbo J, Mohr M., Krstrup P. Physical and metabolic demands of training and match-play in the elite football player. *J. Sports Sci*. 2006;(24):665-674.
30. Жолинский А.В. Влияние нутритивной поддержки на состояние водных секторов и состава тела у больных перитонитом (современное состояние проблемы) // Новости науки и техники. Серия: Медицина. Новости анестезиологии и реаниматологии. 2006. №4. С. 34. / Zholinskiy AV. Vliyanie nutritivnoy podderzhki na sostoyanie vodnykh sektorov i sostava tela u bolnykh peritonitom (sovremennoe sostoyanie problemy). *Novosti nauki i*

tekhniki. Seriya: Meditsina. Novosti anesteziologii i reanimatologii. 2006;(4):34. (in Russian).

31. **Judelson DA, Maresh CM, Yamamoto LM.** Effect of hydration state on resistance exercise-induced endocrine markers of anabolism, catabolism, and metabolism. *J. Applied Physiology.* 2008;105:816-824.

32. **Cheuvront SN, Kenefick RW, Ely BR.** Hypohydration reduces vertical ground reaction impulse but not jump height. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010;109:1163-1170.

33. **Judelson DA, Maresh CM, Farrell MJ.** Effect of hydration state on strength, power, and resistance exercise performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007;39:1817-1824.

34. **Mountain SJ, Tharion WJ.** Hypohydration and muscular fatigue of the thumb alter median nerve somatosensory evoked potentials. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2010;35:456-463.

35. **Ключников С.О., Козлов И.Г., Самойлов А.С., Бехтина Е.В., Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Ключников М.С., Давыдова Н.В.** Метаболическая коррекция иммунологического дисбаланса у юниоров // Медицинский совет. 2014. №14. С. 30-38. / *Klyuchnikov SO, Kozlov IG, Samoylev AS, Bekhtina EV, Balykova LA, Ivyanskiy SA, Klyuchnikov MS, Davydova NV.* Metabolicheskaya korrektsiya immunologicheskogo disbalansa u yuniorov. *Meditsinskiy sovet.* 2014;(14):30-38. (in Russian).

36. **Cavun S, Goktalay G, Millington R.** Glycyl-Glutamine, an endogenous β -Endorphin-derived peptide, inhibits Morphine-induced conditioned place preference, tolerance, dependence, and withdrawal. *J. Pharmacol. Experim. Ther.* 2005;315(2):949-958.

37. **Parish DC, Smyth DG, Normanton JR, Wolstencroft JH** Glycyl glutamine, an inhibitory neuropeptide derived from β -endorphin. *Nature (Lond).* 1983;306:267-270.

38. **Owen MD, Unal CB, Callahan ME, Triveda K, York C, Millington WR.** Glycyl-glutamine inhibits the respiratory depression, but not the antinociception, produced by morphine.

Am. J. Physiol. 2000;279:1944-1948.

39. **Harris CR, Hoffman JR, Allsopp A, Routledge NBH.** L-glutamine absorption is enhanced after ingestion of L-alanylglutamine compared with the free amino acid or wheat protein. *Nutrition Research.* 2012:1-6.

Ответственный за переписку:

Шестопалов Александр Ефимович – заведующий лабораторией спортивного питания ФГБУ Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, д.м.н., проф.

Адрес: 125212, Россия, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 35

Тел. (раб): +7 (499) 795-68-01

Тел. (моб): +7 (903) 746-02-77

E-mail: ashest@yandex.ru, pushkina18@yandex.ru

Responsible for correspondence:

Aleksandr Shestopalov – M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., Head of the Laboratory of Sports Nutrition of the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical Biological Agency of Russia

Address: 35, Leningradskoe Highway, Moscow, Russia

Phone: +7 (499) 795-68-01

Mobile: +7 (903) 746-02-77

E-mail: ashest@yandex.ru, pushkina18@yandex.ru

Дата направления статьи в редакцию: 07.12.2016

Received: 7 December 2017

Статья принята к печати: 15.01.2017

Accepted: 15 January 2017



Серия «Библиотека журнала «Спортивная медицина: наука и практика»»

Авторы: **С. Д. Руненко, Е. А. Таламбум, Е. Е. Ачкасов**

Важнейшим разделом спортивной медицины является функциональная диагностика, и в частности, тестирование физической работоспособности, функциональной готовности, адаптационных резервов и других характеристик функционального состояния спортсменов. Это в равной степени относится как к спорту, так и к массовой оздоровительной физической культуре. Именно поэтому современный врач, занимающийся медицинским обеспечением спорта и физической культуры, должен иметь обширные познания в этой области спортивной медицины с целью подбора функциональных проб и тестов, адекватных задачам физической тренировки, их качественного проведения и объективной оценки результатов тестирования.

Учебное пособие для студентов лечебных и педиатрических факультетов медицинских вузов

Книги можно заказать в редакции журнала по телефону: +7 (499) 248-48-44 или по e-mail: info@smjournal.ru