

ОКИСЬ АЗОТА И ГИПОКСИЯ ПРИ АДАПТАЦИИ К МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ (КРАТКИЙ ОБЗОР)

УДК 575.1

DOI: 10.17816/RCF14178-88

© А.С. Радченко

Санкт-Петербургский гуманитарный университет профсоюзов, Санкт-Петербург, Россия

Статья принята к печати 06.10.2015

Ключевые слова:

гипоксия; окись азота; неорганический нитрат; адаптация.

Резюме

Последние два десятилетия лет наблюдается возрастающий интерес к функции окиси азота (NO) в организме здорового человека. В настоящей работе обсуждаются две очень узкие проблемы: а) участие NO в механизмах адаптации при мышечной нагрузке в условиях гипоксии и б) использование неорганического нитрата в диете спортсменов для повышения специальной работоспо-

собности. Рассматриваются перестроения, которые происходят в микрососудах сердца, а также в скелетных мышцах, для обеспечения адаптации в гипоксических условиях при мышечной работе. Названные вопросы особенно актуальны в современном спорте, в котором воздействие гипоксии на организм тренирующегося человека, так же как и неорганического нитрата в спортивном питании, используется в качестве дополнительного средства для повышения специальной работоспособности. Ставится проблема взаимного использования гипоксии и неорганического нитрата в тренировочном процессе.

NITRIC OXIDE AND HYPOXIA AT ADAPTATION TO MUSCULAR WORK (BRIEF REVIEW)

© A.S. Radchenko

Saint Petersburg University of the Humanities and Social Sciences, St. Petersburg, Russia

For citation: Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2016, vol. 14, No. 1, pp. 78-88

Accepted: 06.10.2015

◆ **Keywords:** hypoxia; nitric oxide; inorganic nitrite; adaptation.

◆ **Abstract:** The last two decades there has been a growing interest in the nitric oxide (NO) function in the body of a healthy person. In the study, two very specific problems are discussed: a) the NO involvement in mechanisms of adaptation at muscular work under hypoxia conditions, and b) the inorganic nitrate supplementation in athlete's diet with the aim of sports performance improvement. The

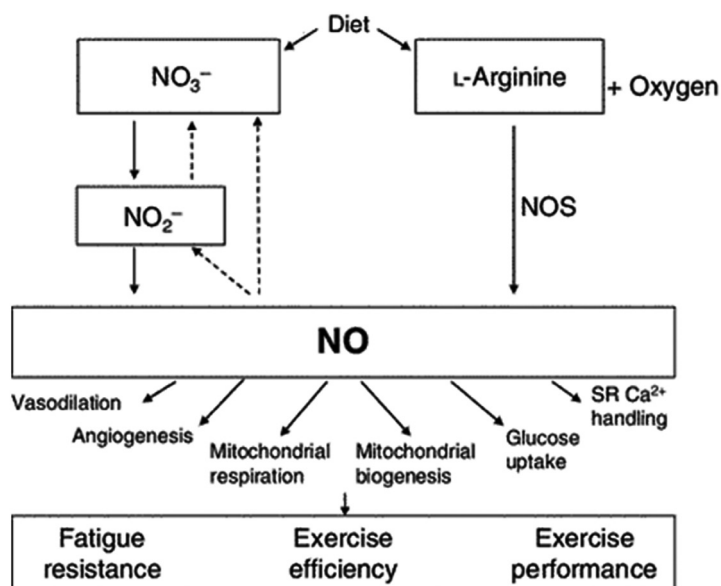
reorganizations that occur in the heart vasculature and in skeletal muscle for providing muscle work under hypoxia conditions examined. The named problems are particularly relevant in contemporary sports in which the adding of hypoxic exposure on a body of training persons as well as the inorganic nitrate in sports nutrition application as added means to special performance improvement. Raise the problem of the hypoxia and inorganic nitrate mutual exploitation in the training process.

ОКИСЬ АЗОТА

Два десятилетия назад две группы исследователей продемонстрировали образование NO в организме человека путем, который был независим от синтазы окиси азота [12, 60]. За прошедшие годы наблюдалась все возрастающая активность изучения функции NO, которая связана с окислительно-восстановительной сигнализацией в биологии. Термин «NO» здесь используется в обобщенном понимании, потому что основные изоформы синтазы окиси азота (NOS) разделяют схожую схему катализа, в которой L-аргинин трансформируется внутри различных, относящихся к ней молекул [79]. Регуляторная активность всех главных изоформ NOS усиливается посредством гипоксии на уровне

транскрипции в скелетных мышцах, гладкомышечной стенке сосудов [11, 22, 79]. NOS также чувствительны к посттрансляционной модификации фосфорилированием, нитрозилизацией (цистеин и железо) и концентрацией кислорода по всему физиологическому ряду [5, 6, 29, 35, 47, 66, 74, 76, 79].

Нитрат, которым богаты зеленые листовые овощи, раньше рассматривался только как инертный конечный продукт метаболизма [68] или как потенциально токсичная составляющая питания человека [80]. Выяснилось, что неорганический нитрат (NO_3^-) и нитрит (NO_2^-), являясь частью нитрогенного цикла в природе, имеют большое значение в обеспечении сердечно-сосудистого гомеостаза, поэтому в последнее десятилетие его важность в биологических процессах оценивалась все больше и больше



■ Рисунок 1. Пути образования NO в организме. NO производится из субстратов L-аргинина и кислорода в реакции, катализируемой NOS и последовательно оксигенированной в нитрит и нитрат. Нитрат может быть редуцирован в нитрит ксантиноксидазой и анаэробным путем (по Jones, 2014)

[36, 57, 59, 62, 86, 92]. Образование и действие NO в сосудах скелетных мышц человека со всей последовательностью взаимодействий механизмов сосудорасширения даются в обзорах Y. Hellsten et al. [44] и A. M. Jones [53].

Таким образом, имеется важный альтернативный источник NO в организме, когда кислородозависимый L-аргининовый-NO-синтазный путь может быть заменен и/или дополнен, в особенности в гипоксических условиях. Присутствующий в организме нитрат состоит одновременно из NO, полученного путем эндогенного производства с участием O₂, и из диетического, принятого вовнутрь. Подъем системного уровня нитрата в организме обеспечивается экзогенным путем [53, 61, 88] (рис. 1). Увеличенная биодоступность окиси азота была обнаружена в богатом азотом соке свежесваренной свеклы (СС).

Увеличение количества работ рассматриваемого направления в клинических исследованиях поддерживается терапевтическим потенциалом неорганического нитрата, который поступает в организм в форме СС при таких заболеваниях, как инфаркт миокарда, инсульт, гипертензия, почечная недостаточность, язва желудка [62, 63]. Использование СС особенно широко изучается в качестве средства для понижения артериального давления и общего снижения сердечно-сосудистых рисков. Подробное обобщающее исследование на эту тему посредством использования комплексного метаанализа было выполнено M. Siervo et al. [78]. В работе систематизировано и проанализировано большое количество различных исследований, проведенных за шесть лет. Подтверждены выводы о том, что имеется а) связь между ежедневной дозой неорганического нитрата и изменениями систолического

давления крови (ДК) и б) применение NO, взятого в диету из СС, связано со значительным уменьшением систолического ДК.

Проблема продолжает изучаться на лицах с повышенными сердечно-сосудистыми рисками. В настоящее время полным ходом ведутся многочисленные исследования для понимания сложных механизмов и определения роли нитрита у здоровых и больных. В частности, воздействие нитрита и диетического нитрата на сосудистую функцию и потенциально терапевтическую роль нитрита при острой сердечной недостаточности подробно рассматривается в обзоре J. C. Bailey et al. [8].

Следует подчеркнуть, и это важно для наших дальнейших рассуждений, — нитрат-нитрит-NO-путь влияет на тканевый ответ на гипоксию [36, 37, 59, 62, 86].

НЕКОТОРЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ АДАПТАЦИЮ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНА ПРИ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ

Одной из характеристик, отражающих уровень специальной подготовленности спортсмена в видах спорта на выносливость, которыми мы будем оперировать ниже, является величина максимальной аэробной мощности, или уровень максимального потребления кислорода (VO_{2max}). Чем выше VO_{2max} или чем выше интенсивность упражнения на VO_{2max}, тем выше спортивный класс испытуемого.

Далеко не при каждом тестировании можно определить VO_{2max} испытуемого. Спортсмен не может достичь своего индивидуального потолка VO₂ и поддерживать его некоторое количество минут в любой

предлагаемый момент. Происходит это потому, что ежедневные физические нагрузки, зачастую максимальной интенсивности и длительности, вызывают многочасовые адаптационные перестроения во многих системах организма.

После окончания любой мышечной работы, и в особенности после длительной работы на уровне аэробно-анаэробного перехода или приближающейся к VO_{2max} , наблюдается повышенное потребление кислорода организмом по сравнению с покоем до нагрузки. Феномен, который называется «кислородный долг» (КД) или «излишек расхода кислорода после упражнения» (excess post-exercise oxygen consumption), отражает потребности организма в период отдыха сразу после окончания мышечной работы. Этот активный расход кислорода необходим для пополнения ресурсов организма (запаса O_2 , АТФ, КрФ), усиленного протеиносинтеза в различных органах и тканях при увеличенном темпе метаболизма, который вызван метаболитами и гормонами в процессе мышечной работы. КД постепенно ликвидируется после снятия нагрузки. Подробно КД описан в ряде фундаментальных изданий [7, 17].

Таким образом, перед очередной тренировочной нагрузкой спортсменов обычно находится в разном предрабочем состоянии, т.е. в разной степени готовности отработать «до отказа». Следовательно, на максимуме предъявляемой тестирующей нагрузки он может показать разную величину VO_{2max} [1, 3].

Известно, что при достижении VO_{2max} спортсмен высокого класса способен некоторое время удерживать максимальную нагрузку. При этом не у всех испытуемых обнаруживается плато при достижении VO_{2max} . У многих спортсменов наблюдается линейное или криволинейное, но очень медленное нарастание VO_2 . Кинетика VO_2 на максимуме нагрузки, отражающая нарастание рекрутирования быстросокращающихся мышечных волокон (БМВ-II) при максимальной мобилизации усилий испытуемым, также может учитываться при оценке специальной работоспособности спортсменов [21, 27, 43].

Исследователи иногда используют упрощенный термин — «пик потребления кислорода» (VO_{2peak}), что означает VO_{2max} при конкретном тестировании без учета особенностей поведения этого показателя во время достижения предельной нагрузки. Подробно интерпретация представленных терминов дается в работе J. R. Day et al. [27].

ВЛИЯНИЕ NO НА АДАПТАЦИЮ ПРИ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ

Адаптирующий эффект NO обнаруживается при мышечной работе. Так, было выявлено улучшение сократительных свойств скелетных мышц после 7-дневного приема СС здоровыми, нетренированными лицами. Добавление нитрата усовершенствовало электромеханическое сопряжение и улучшило

продуцирование взрывной силы на низких частотах стимуляции, но не влияло на продукцию максимального или взрывного произвольного усилия. При этом доза NO_3^- в СС составляла $\sim 9,7$ ммоль/день [42]. Ускорение кинетики (темпа прироста) VO_2 на максимуме нагрузки и усовершенствование работоспособности за счет большего рекрутирования БМВ-II с увеличенным темпом метаболизма происходило при 6-дневном приеме СС (140 мл/день СС, содержащего ~ 8 ммоль NO_3^-) у здоровых, физически активных лиц [20]. Улучшение спортивных результатов происходило также у хорошо тренированных молодых гребцов в результате 6-дневного приема по 0,5 л/день СС [15]. В работе S. J. Bailey et al. [9] было показано, что после 4–6-дневного приема СС (0,5 л/день, содержащего 5,1 ммоль/день NO_3^-) наблюдалось увеличение эффективности сокращающихся мышц. Это проявлялось в снижении VO_2 и расхода АТФ на развитие мышечного усилия при одних и тех же интенсивностях нагрузки, что позволяло увеличить длительность высокоинтенсивного упражнения. В работе N. Cermak et al. [23] получены данные об уменьшении VO_2 при субмаксимальном упражнении и улучшении времени велосипедной гонки на 10 км в результате 6-дневного приема СС по $\sim 0,5$ л/день у среднетренированных ($VO_{2peak} = 58 \pm 2$ мл kg^{-1} мин $^{-1}$) велосипедистов.

Одноразовый прием биодоступного нитрата также может вызывать физиологические перестроения в организме спортсмена. В работах K. E. Landsley et al. [55, 56] было показано, что экономичность педалирования увеличивается в результате употребления СС за 2,5 часа до тестирования (0,5 л СС, содержащего $\sim 6,2$ ммоль NO_3^-). Наблюдается рост энергопроизводства при том же сопоставимом уровне VO_2 у одних и тех же лиц с улучшением спортивных результатов в условиях моделирования 4 и 16 км гонок. В параллельном исследовании у здоровых, физически активных лиц ($VO_{2max} \sim 55 \pm 7$ мл kg^{-1} мин $^{-1}$) при ходьбе и напряженном беге наблюдался идентичный физиологический ответ.

У исследователей вызывают особый интерес данные о повышении устойчивости к гипоксии при добавлении неорганического нитрата в пищу. Так, одноразовый прием 70 мл СС велосипедистами-любителями среднего спортивного уровня (VO_{2peak} в среднегорье $51,9 \pm 5,8$ мл kg^{-1} мин $^{-1}$) за 3 часа до тестирования в условиях моделирования среднегорья (~ 2500 м над уровнем моря) выявил улучшение времени преодоления тестирующей дистанции при субмаксимальной интенсивности (гонка на 16 км) и значительное снижение VO_2 при устойчивом состоянии в процессе упражнения, что отражает повышение эффективности мышечной работы [72].

Здесь упомянуты только некоторые работы, в которых излагается положительное действие СС на специальную работоспособность спортсменов и здоровых, физически активных лиц, не занимающихся спортом. В то же время имеются исследо-

вания, в которых не было выявлено адаптирующих изменений в организме спортсменов в результате одноразового приема в пищу NO [14, 24, 71, 90].

Так, добавление в питание СС у велосипедистов высокого уровня подготовленности ($VO_{2peak} \sim 65 \text{ мл кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$) не дает прибавки в специальной работоспособности [13]. P.Christensen et al. [25] установили, что у элитных велосипедистов ($VO_{2peak} = 72 \pm 4 \text{ мл кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$) кинетика VO_2 по мере приближения к максимуму нагрузки, а также повторная мобилизация спринтерских качеств в результате 6-дневного (по 0,5 к/день) приема СС не улучшаются, несмотря на достоверное увеличение нитрата + нитрита в плазме. R.K. Voorsma et al. [16] также не обнаружили улучшения специальной работоспособности как при одноразовом, так и 8-дневном приеме NO у бегунов на длинные дистанции элитного уровня (VO_{2peak} более $80 \text{ мл кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$) в аналогичных условиях приема внутрь СС с повышенной концентрацией нитрата ($19,5 \text{ ммоль/день NO}_3^-$). O. Reasock et al. [75] показали, что диетический нитрат не может представлять собой эффективную стратегию улучшения специальной работоспособности (614 мг нитрата за 2,5 часа до тестирования) для высокотренированных лыжников-гонщиков ($VO_{2max} \sim 70 \text{ мл кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$).

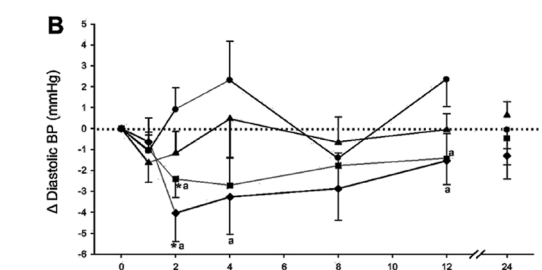
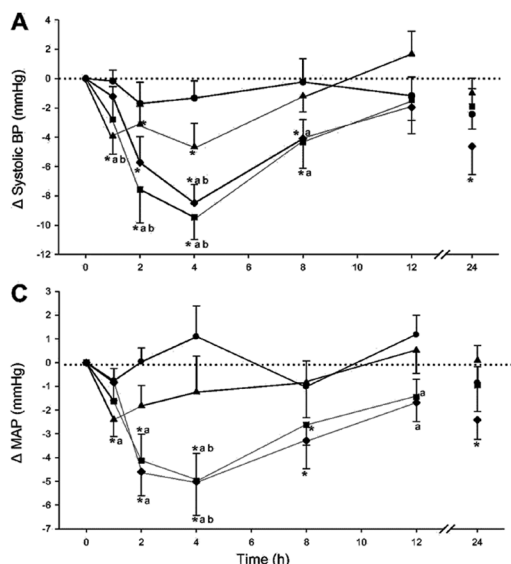
Интересно, что в двух исследованиях, проведенных одними и теми же методами анализа, один и тот же авторский коллектив пришел к разным выводам. В одном случае было показано, что прием СС, содержащего $8,4 \text{ ммоль NO}_3^-$, но не $4,2 \text{ ммоль}$ за 2 часа до тестирования, значительно улучшает результаты теста, который моделирует гонку на 2000 м у высокотренированных гребцов [48]. В другом исследовании, проведенном на большой выборке велосипедистов национальных сборных трех стран (26 чел.), облегчающего воздействия NO_3^- при высокоинтенсивном упражнении, моделирующем две 4-минутные гонки с интервалом 75 мин после приема 70 мл СС (26 чел), найдено не было [49].

Поскольку по мере приближения нагрузки к VO_{2max} в условиях добавленного в диету нитрата не только

улучшаются показатели утилизации кислорода, которые происходят в медленных МВ, но и рекрутируются БМВ-II с анаэробным механизмом энергопроизводства, то K. Martin et al. [64] сделали попытку изучения часто повторяющегося спринтерского упражнения в условиях воздействия нитрата ($0,3 \text{ г NO}_3^-$ в 70 мл СС). Их данные показывают, что диетический нитрат не выгоден для усовершенствования выполнения повторного спринта в тех случаях, если эти спринтерские нагрузки по своей природе близки к максимуму по интенсивности и частоте предъявления.

Таким образом, по мере увеличения уровня подготовленности в видах спорта на выносливость наступает момент, когда адаптирующее воздействие СС проявляется в меньшей степени. Если увеличенный уровень NO вызывает улучшение экономичности упражнения, которое наблюдается на среднетренированных испытуемых с $VO_{2peak} \sim 50 \text{ мл кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$ [8, 55, 57, 85], то можно полагать, что высокотренированные спортсмены, демонстрирующие VO_{2peak} более $\sim 65 \text{ мл кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$, уже имеют оптимальные способности синтеза NO [25]. К этому добавим, что D. Duncker и R. Vache [31] приводят данные ряда работ, в которых показано усиление способности реагирования эндотелиум-зависимой вазодилатации в коронарных микрососудах за счет увеличения экспрессии NOS, которое происходит в результате длительной мышечной тренировки.

В цитированных работах количество принимаемого внутрь СС, так же как и концентрация NO_3^- , значительно различаются. В каждом случае исследователи исходят из своих собственных обоснований использования СС. В то же время работа L. J. Wylie et al. [91] отвечает на вопросы оптимизации доз приема внутрь СС с целью улучшения мышечной работоспособности. Влияния разной концентрации нитрата на систолическое и диастолическое давление крови (BP) и среднее артериальное давление (MAP) представлено на рисунке 2. Изменения систолического BP при всех условия представлены на рис. 2, А, ди-



■ Рисунок 2. Изменение (Δ) показателей систолического давления крови (BP; А), диастолического BP (В) и среднего артериального давления (MAP; С) относительно их базовых значений до приема NO_3^- . Обозначения: (контроль; ●); 4,2 (▲); 8,4 (■); 16,8 (◆) ммоль NO_3^- (по группе $M \pm m$). * — различия достоверны по сравнению с базовыми значениями ($p < 0,05$); a — различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$); b — значения достоверны по сравнению с 4,2 ммоль NO_3^- ($p < 0,05$) (по Wylie et al., 2013)

астолического ВР — на рисунке 2, В, MAP — на рисунке 2, С. Нетрудно заметить, что оптимальной дозой NO_3^- является прием 8,4 ммоль и максимальное его действие наблюдается через 4 часа.

УЧАСТИЕ NO В АДАПТАЦИИ К МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ ПРИ ЖЕСТКОЙ ГИПОКСИИ

NO играет существенную роль в физиологическом ответе на воздействие жесткой и хронической естественной гипоксии — высоты над уровнем моря. Например, когда жители низины поднимаются на высоту, типичной реакцией организма является снижение выдыхаемого NO, означающего уменьшение его продукции. Считалось, что это связано с нарастанием высотной болезни [30, 32].

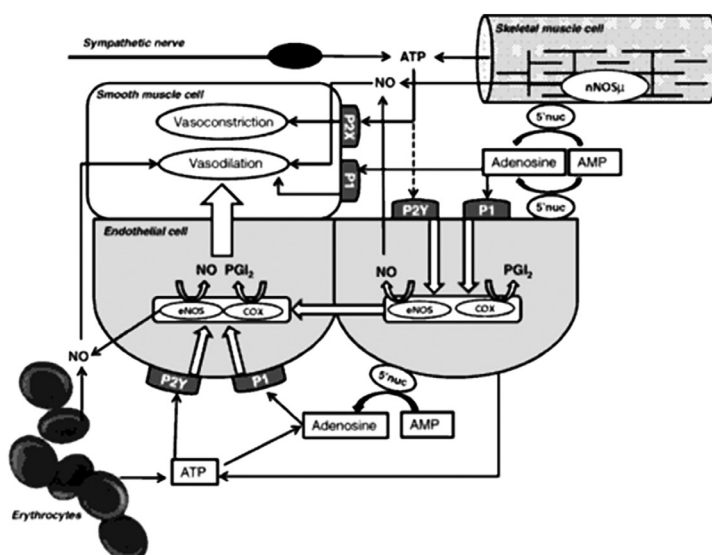
В то же время для усиления долговременной адаптации при циклической мышечной работе уже более пяти десятков лет целенаправленно используется воздействие среднегорья на организм спортсмена. С этой целью используется также дыхание воздухом с задаваемым пониженным содержанием кислорода, который вырабатывается специальными приборами. Кроме того, в спортивной тренировке применяются различные комбинации естественной и искусственной гипоксии. Они варьируют по степени уменьшенного содержания O_2 во вдыхаемом воздухе, а также продолжительности воздействий с учетом интенсивности и длительности мышечных упражнений и длительности отдыха при их повторении [2, 34, 67, 89]. Результаты физиологических исследований этого направления являются прямыми источниками совершенствования технологий тренировок в современном спорте. Популярность применения гипоксии в тренировочном процессе различных видов спорта с целью совершенствования специальной работоспособности приобрела необычайное распространение в мире, что заставляет дополнительно изучать физиологию адаптации организма спортсмена в условиях естественной и искусственной гипоксии [34].

Жесткую интервальную гипоксию (ИГ), способствующую мобилизации защитных механизмов сердца и ЦНС, принято называть гипоксической подготовкой или гипоксическим прекодиционированием (*hypoxic preconditioning*). При жесткой ИГ фракция кислорода во вдыхаемом воздухе ($F_{\text{I}}\text{O}_2$) составляет ~0,10–0,12, что соответствует высоте 5000–5800 м над уровнем моря. Жесткая гипоксия приводит к значительному снижению насыщения гемоглобина (Hb) артериальной крови кислородом (SaO_2). При этом SaO_2 может понижаться в покое до 70–75%. В результате долговременной адаптации к гипоксии у одних и тех же лиц при идентичной гипоксии SaO_2 может превышать 90% [4]. SaO_2 в 70–75% может также наблюдаться при мышечной работе субмаксимальной интенсивности в условиях умеренной гипоксии, т. е. при $F_{\text{I}}\text{O}_2 = 14,5$ (~3000 м над уровнем моря).

РАСШИРЕНИЕ МИКРОСОСУДОВ ПРИ ЖЕСТКОЙ ГИПОКСИИ

Особый интерес у исследователей последние два десятка лет вызывает перестроение сосудистого русла, которое обеспечивает усиление доставки кислорода в мышцы и сердце при жесткой гипоксии. Изучается двойная роль эритроцита в обеспечении тканей кислородом [26, 33, 37, 39–41, 51, 52]. Известно, что эритроциты позвоночных обслуживают ткани двумя способами. Первый: эритроциты предоставляют возможность адекватного транспорта O_2 между дыхательной поверхностью легких и тканями посредством высокой концентрации в них Hb, соответствующих аллостерических отношений между лиганд-связывающими местами Hb и регулируемого внутриклеточного химического окружения, которое позволяет остро настраиваться родству Hb к O_2 . Второй: эритроциты могут ощущать запрос O_2 тканями благодаря степени деоксигенации при движении сквозь микрососуды, выделяя сосудорасширяющие образования, которые расширяют поток крови в гипоксированных тканях. Эта последняя функция должна быть важна в запуске тканевой доставки O_2 в связи с местным запросом O_2 [51]. Вторая функция эритроцитов может быть главной, потому что доставка O_2 в ткани на большом расстоянии зависит от системного кровотока. Складывается картина, что эритроциты не только являются транспортом, который переносит большое количество O_2 в ткани, но и управляют эффекторами локального кровотока. Это позволяет внести вклад в гипоксическое расширение сосудов, в механизм, который гарантированно быстро запускает локальную доставку O_2 в мышцы в соответствии с потребностью [37, 51].

Несмотря на то что практически все авторы, изучающие настоящую проблему, подчеркивают неясность ее многих позиций, Y. Hellsten et al. [44] все же дают обобщенную схему предполагаемого механизма, которой объясняет рабочую гиперемия (рис. 3). Внутрисосудистая АТФ, выделенная из эндотелиальных клеток и эритроцитов, взаимодействует с P2Y-рецепторами, расположенными на люминальной (относящейся к стороне просвета полости) стороне эндотелиальных клеток, что приводит к образованию NO и простаноидов, расслабляющих соседние гладкомышечные клетки. Похожим образом внутрисосудистый аденозин, генерированный из АМФ за счет АМФ 5'-нуклеотидазы, может действовать на P1-рецепторы, индуцирующие вазодилатацию посредством эндотелиального образования NO и простациклина. Интерстициальная АТФ, выделенная из клеток скелетных мышц и симпатических нервов, может взаимодействовать с P2X-рецепторами на клетках гладких мышц, индуцируя вазоконстрикцию, но может также быть деградирована в аденозин и таким образом индуцировать вазодилатацию. Более того, мышечная интерстициальная АТФ может потенциально индуцировать



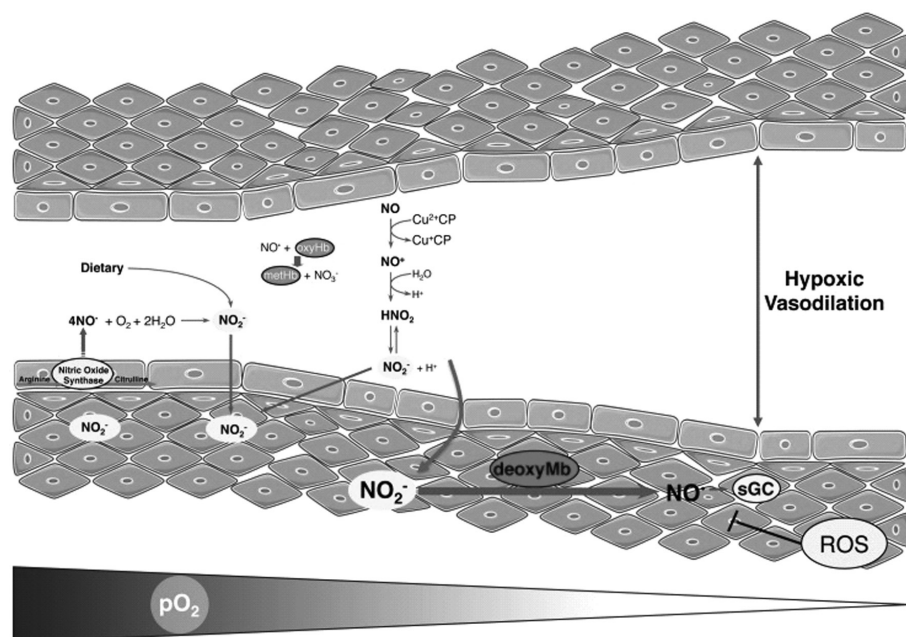
■ Рисунок 3. Предполагаемые механизмы, посредством которых внутрисосудистая и интерстициальная АТФ, аденозин и NO вносят вклад в регуляцию кровотока скелетных мышц: eNOS — эндотелиальная NO-синтаза; COX — циклооксигеназа; PGI₂ — простаглицин; 5'nuc — 5'-нуклеотидаза; P1, P2Y, P2X — пуринергические рецепторы (по Hellsten et al., 2012)

вазоконстрикцию за счет действия эндотелиальных рецепторов и последующего формирования NO и простаглицина. Интерстициальный аденозин индуцирует сосудорасширение посредством взаимодействия с P1-рецепторами на клетках гладких мышц/или посредством действия на P1-рецепторы на аблюминальной (относящейся к дальней стороне от просвета) стороне капиллярных эндотелиальных клеток, что приводит к расслаблению вверх по течению благодаря формированию NO и простаглицина. Формирование внутрисосудистого NO может происходить за счет выделения из S-нитрозо-NO-гемоглобина (SNOHb), уменьшения нитрита или образования его в эндотелиальных клетках [44].

Следует подчеркнуть, что в процессе последовательности обмена регуляторными сигналами между

доставкой O₂ в мышцы и его утилизацией баланс механизмом сосудорасширения достигается с обязательным участием NO и Hb.

Изучение механизма расслабления гладкомышечной стенки сосудов сердца в условиях гипоксии указывает на взаимодействие миоглобина (Mb) и нитрита как необходимого звена в передаче сигнала сосудорасширения, возникающего при снижении pO₂ в миокарде. Концепция гипоксического сосудорасширения представлена на рисунке 4. Взаимодействие Mb, NO и реактивных форм кислорода (ROS) создает необходимый баланс между доставкой O₂ и темпом его утилизации [28, 82–84]. Таким образом, определена роль Mb как резерва производства NO за счет редукции из эндогенного нитрита при гипоксии, что опосредует сосудорасширение



■ Рисунок 4. Роль нитрита и реактивных форм кислорода (ROS) в гипоксическом сосудорасширении (предлагаемый механизм). Нитрит происходит из диетического ресурса синтеза NO. При гипоксии уровни нитрита в сосудистой стенке увеличены. Затем нитрит может быть уменьшен до сосудорасширяющего NO, в особенности посредством реакции с Mb, ROS корректирует этот ответ (по Totzeck et al., 2014)

при физиологических условиях без прямого вовлечения эндотелиальной NOS, и, что важно, это происходит независимо от влияния на функцию сердца [45, 46, 84].

В своей последней публикации M. Totzeck et al. [84] обращают внимание на следующие закономерности. Hb при уровнях O_2 , которые вызывают его 50%-ю десатурацию, является главным генератором NO из нитрита. Это основано на максимуме активности нитрредуктазы при полусатурации [26, 50]. По мере дальнейшего уменьшения уровней O_2 значимыми становятся другие гемосодержащие протеины, например Mb. Примечательно, что Mb редуцирует нитрит значительно быстрее, чем другие гемопротеины, а в бескислородных условиях даже eNOS способна продуцировать NO из нитрита сосудистой ткани [87].

Таким образом, мы наблюдаем функциональную иерархию в активности гемопротеинов в зависимости от уровня pO_2 в тканях. Существующая функциональная система сосудорасширения основана на взаимодействии гемопротеинов и NO. В системном кровообращении различные звенья — одни раньше (сердце) другие позже (скелетные мышцы) — реагируют на локальную гипоксию. Этим обеспечивается увеличение доставки кислорода в клетки, которые под воздействием внешних факторов резко увеличивают энергозатраты, что составляет основу рабочей гиперемии при срочной адаптации. Гипоксическое расширение сосудов является одним из ключевых адаптивных ответов на поддержание баланса между доставкой кислорода и его запросом для так называемой мышечной тканевой работы. Увеличение доступности NO, которое может начинаться с экзогенного нитрата, значительно изменяет названный баланс, ускоряет расслабление гладкомышечных стенок резистивных артерий сердца, облегчая условия доставки кислорода в ткани.

NO ИЗМЕНЯЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ

Было установлено, что кроме сосудорасширяющего эффекта NO влияет на работу митохондрий. Эффективность митохондриального окислительного фосфорилирования принято измерять отношением расходуемого кислорода на произведенную АТФ и обозначать — P/O. Работами групп F.J. Larsen [58–60] и S.J. Bailey [9, 10] было найдено, что происходит уменьшение расхода кислорода в работающих мышцах при физическом упражнении после краткосрочного добавления нитрата в диету у здоровых лиц. Приведем рассуждения F.J. Larsen et al. [59] вместе со ссылками, которые дают авторы: «Этот эффект был большой неожиданностью, потому что классическая физиология упражнений предписывает минимальные колебания расхода кислорода на определенной рабочей нагрузке для любого

лица, уровня тренированности [70], возраста или диеты [7]. Эффект нитратного сбережения кислорода происходит без каких-либо изменений в циркулирующей концентрации лактата и с сохраненной или даже увеличенной работоспособностью, которая выявляет большее влияние неорганического нитрата на аэробный метаболизм или улучшенную механическую эффективность».

В норме негативно влиять на отношение P/O могут ряд факторов. Обратим внимание на один из них — утечку протонов. Продукция АТФ для клеточных функций осуществляется благодаря использованию трансмембранного градиента протонов, который создается за счет окисления субстратов. При этом мембранный потенциал митохондрий рассеивается по другим устройствам, кроме фосфорилирования, и, таким образом, окисление не на 100 % сопряжено с продукцией АТФ. В работе D.F. Rolfe et al. [77] было показано, что при производстве АТФ имеется утечка протонов обратно внутрь матрикса из межмембранного пространства сквозь внутренние мембраны митохондрий. Эта утечка приводит к существенному расходу кислорода, который не вносит вклад в синтез АТФ, что составляет примерно 25 % затрат энергии в покое [18, 19, 77]. Несмотря на то что соотношение P/O не должно меняться у тренированных и нетренированных испытуемых, а острое и высокоинтенсивное упражнение не должно влиять на это соотношение [69, 81], F.J. Larsen et al. [59] очень удивились, когда нашли 19%-е увеличение отношения P/O после добавления нитрата в пищу. Таким образом, митохондрия скелетных мышц является целью для воздействия неорганического нитрата, и это определяет более эффективную продукцию АТФ.

Таким образом, адаптация организма при мышечной работе у человека в результате приема диетического нитрата, кроме сосудорасширения, определяется усовершенствованием базовой функции митохондрий. Относительно краткосрочный диетический режим может влиять на экспрессию важных митохондриальных протеинов мышц и сердца, глубоко воздействуя на физиологию упражнения [59]. Подчеркивается, что диетический нитрат при упражнении в условиях жесткой гипоксии усовершенствует артериальный, мышечный, но не церебральный кислородный статус [65].

ОПТИМИЗАЦИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИИ И НЕОРГАНИЧЕСКОГО НИТРАТА ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ В СПОРТИВНОЙ ТРЕНИРОВКЕ

Использование гипоксии в спортивной тренировке, так же как добавление неорганического нитрата в диету для увеличения мышечной работоспособности, мобилизуют одни и те же физиологические механизмы регуляции просвета сосудов с участием NO. В то же время, являясь необходимым звеном в рас-

ширении резистивных микрососудов как в сердце, так и в мышцах, NO может участвовать в повышении эффективности базовой функции митохондрий скелетных мышц. Поэтому совместное применение жесткой гипоксии и диетического нитрата, как дополнительных средств усиления адаптации при мышечной работе, требует специальных исследований, целью которых будет изучение их взаимосочетанного воздействия на механизмы сосудорасширения и механизмы увеличения эффективности окислительного фосфорилирования.

Оптимальное адаптивное воздействие интервальной жесткой гипоксии в покое и/или мышечной работы в условиях умеренной гипоксии происходит, очевидно, при максимальном в физиологических пределах снижении pO_2 в микрососудах ЦНС, сердца, скелетных мышц. Поскольку добавление нитрата в диету повышает устойчивость к гипоксии, то одновременное применение гипоксии и неорганического нитрата снижает интенсивность гипоксического воздействия как в сердце, так и в скелетных мышцах. Это не выгодно для стратегии тренировочного процесса. Очевидно, что обоснование временной разницы в последовательности воздействия а) жесткой ИГ и нитрата в покое или б) мышечной работы в условиях умеренной гипоксии и нитрата может опираться на закономерности, изложенные в работе L.J. Wylie et al. [91]. После окончания физической нагрузки более эффективная функция митохондрий в период ликвидации кислородного долга может быть поддержана (обеспечена) посредством достижением максимума действия добавленного в питание неорганического нитрата. При этом произойдет оптимизация острого периода восстановления в сердце и мышцах, создающая дополнительные благоприятные физиологические условия для адаптивного протеиносинтеза перед последующей мышечной тренировочной работой.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Радченко А.С. Эффективность адаптивных реакций организма человека при циклической мышечной аэробной работе: оценка, прогнозирование, управление адаптацией. — СПб.: Изд-во СПбГХФА, 2002. — 80 с. [Radchenko AS. The efficacy of the human adaptive reactions in cyclic muscle aerobic work: assessment, prognosis, regulation of adaptation. Saint Petersburg: SPbSCPA; 2002. 80 p. (In Russ).]
2. Радченко А.С. Применение естественной и искусственной гипоксии в спортивной тренировке // Обзоры по клинич. фармакол. лекарств. терап. — 2013. — Т. 11. — № 1. — С. 26–32. [Radchenko AS. The usage of natural and artificial hypoxia in sport training. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2013;11 (1):26-32. (In Russ).]
3. Радченко А.С., Борилкевич В.Е., Зорин А.И., Миролюбов А.В. Адаптивные реакции у спортсменов при мышечной работе аэробного характера // Физиол. чел. — 2001. — Т. 27. — № 2. — С. 122–130. [Radchenko AS, Borilkevich BE, Zorin AI, Miroyubov A.V. Adaptive reactions in sportsmen under muscle work of aerobic character. *Fiziologiya cheloveka*. 2001;27(2):122-130. (In Russ).]
4. Радченко А.С., Борисенко Н.С., Калиниченко А.Н., и др. Взаимодействие пред- и постнагрузки сердца и RR-интервалов при нормобарическом жестком гипоксическом воздействии у молодых здоровых лиц // Обзоры по клинич. фармакол. лекарств. терап. — 2013. — Т. 11. — № 3. — С. 40–49. [Radchenko AS, Borisenko NS, Kalinichenko AN, et al. Interactions of pre- and postloading of the heart and RR intervals in normobaric rigid hypoxic exposure in young healthy persons. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2013;11 (3):40-49. (In Russ).]
5. Abu-Soud HM, Rousseau DL, Stuehr DJ. Nitric oxide binding to the heme of neuronal nitric-oxide synthase links its activity to changes in oxygen tension. *J Biol Chem*. 1996;271:32515-32518. doi: 10.1074/jbc.271.51.32515.
6. Abu-Soud HM, Wu C, Ghosh DK, Stuehr DJ. Stopped-flow analysis of CO and NO binding to inducible nitric oxide synthase. *Biochemistry*. 1998;37:3777-3786.
7. Åstrand PO, Rodahl K, Dahl HA, Strömme SB. Textbook of Work Physiology: Physiological Bases of Exercise, 2003. 4th ed. (Stockholm: Human Kinetics).
8. Bailey SJ, Winyard P, Vanhatalo A, et al. Dietary nitrate supplementation reduces the O_2 cost of low-intensity exercise and enhances tolerance to high-intensity exercise in humans. *J Appl Physiol*. 2009;107 (4):1144-1155.
9. Bailey SJ, Fulford J, Vanhatalo A, et al. Dietary nitrate supplementation enhances muscle contractile efficiency during knee-extensor exercise in humans. *J Appl Physiol*. 2010;109(1):135-148. doi: 10.1152/jappphysiol.00046.2010.
10. Bailey JC, Feelisch M, Horowitz JD et al. Pharmacology and therapeutic role of inorganic nitrite and nitrate in vasodilatation. *Pharmacol Therapeutics*. 2014;144 (3):303-320. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.009.
11. Balon TW, Nadler JL. Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 1997;82:359-363.
12. Benjamin N, O'Driscoll F, Dougall H, et al. Stomach NO synthesis. *Nature*. 1994;368:502. doi: 10.1038/368502a0.
13. Bescos R, Rodriguez FA, Iglesias X, et al. Acute administration of inorganic nitrate reduces VO_2 peak in endurance athlete. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1979-1986. doi: 10.1249/MSS.0b013e318217d439.
14. Bescos R, Ferrer-Roca V, Galilea PA, et al. Sodium nitrate supplementation does not enhance performance of endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(12):2400-2409. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182687e5c.
15. Bond H, Morton L, Braakhuis AJ. Dietary nitrate supplementation improves rowing performance in well-trained rowers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2012;22(4):251-259.

16. Boorsma RK, Whitfield J, Spriet LL. Beetroot juice supplementation does not improve performance in elite 1500-m runners. *Med Sci Sports Exerc.* 2014. [e-prepublication] doi: 10.1249/MSS.0000000000000364.
17. Børsheim E, Bahr R. Effect of exercise intensity, duration and mode on post exercise oxygen consumption. *Sports Medicine.* 2003;33(14):1037-1060. doi: 10.2165/00007256-200333140-00002.
18. Brand MD, Chief LF, Ainscow EK, et al. The causes and functions of mitochondrial proton leak. *Biochim. Biophys. Acta.* 1994;1187(2):132-139. doi: 10.1016/0005-2728-(94)90099-X.
19. Brand MD, Pakay JL, Ocloo A, et al. The basal proton conductance of mitochondria depends on adenine nucleotide translocase content. *Biochem J.* 2005;392:353-362. doi: 10.1042/BJ20050890.
20. Breese BC, McNarry MA, Marwood S, et al. Beetroot juice supplementation speeds O₂ uptake kinetics and improves exercise tolerance during severe-intensity exercise initiated from an elevated metabolic rate. *Amer J Physiol. Regulatory, Integrative and Comparative Physiol.* 2013;305:R1441-R1450. doi: 10.1152/ajpregu.00295.2013.
21. Burnley M, Jones AM. Oxygen uptake kinetics as a determinant of sports performance. *Eur J Sport Sci.* 2007;7(2):63-79. doi: 10.1080/17461390701456148.
22. Cappani C, Squarzoni S, Petrini S, et al. Increase of neuronal nitric oxide synthase in rat skeletal muscle during ageing. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245:216-219. doi: 10.1006/bbrc.1998.8404.
23. Cermak NM, Gibala MJ, van Loon LJ. Nitrate supplementation's improvement of 10-km time-trial performance in trained cyclists. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2012;22(1):64-71.
24. Cermak NM, Res P, Stinkens R, et al. No improvement in endurance performance following a single dose of beetroot juice. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2012;22(6):470-478.
25. Christensen PM, Nyberg M, Bangsbo J. Influence of nitrate supplementation on VO₂ kinetics and endurance of elite cyclists. *Scand J Med Sci in Sports.* 2013;23(1):E21-E31. doi: 10.1111/sms.12005.
26. Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med.* 2003;9:1498-1505. doi: 10.1038/nm954.
27. Day JR, Rossiter HB, Coats, et al. The maximally attainable VO₂ during exercise in humans: the peak vs. maximum issue. *J Appl Physiol.* 2003;95:1901-1907. doi: 10.1152/jappphysiol.00024.2003.
28. Deussen A, Brand M, Pexa A, Weichel J. Metabolic coronary flow regulation — Current concepts. *Bas Res Cardiol.* 2006;101(6):453-464. doi: 10.1007/s00395-006-0621-4.
29. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature.* 1999;399:601-605. doi: 10.1038/21224.
30. Droma Y, Hanaoka, Ota M, et al. Positive Association of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms With High-Altitude Pulmonary Edema. *Circulation.* 2002;106(7):826-830. doi: 10.1161/01.CIR.0000024409.30143.70.
31. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of Coronary Blood Flow During Exercise. *Physiol Rev.* 2008;88:1009-1086. doi: 10.1152/physrev.00045.2006.
32. Duplain H, Sartori C, Lepori M, et al. Exhaled nitric oxide in high-altitude pulmonary edema: role in the regulation of pulmonary vascular tone and evidence for a role against inflammation. *Amer J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):221-224. doi: 10.1164/ajrccm.162.1.9908039.
33. Ellsworth M L, Forrester T, Ellis CG, Dietrich HH. The erythrocyte as a regulator of vascular tone. *Amer J Physiol.* 1995;269: H2155-H2161.
34. Faiss R, Girard O, Millet G. Advancing hypoxic training in team sports: from intermittent hypoxic training to repeated sprint training in hypoxia. *Br J Sports Med.* 2013;47:i45-i50. doi: 10.1136/bjsports-2013-092741.
35. Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ, et al. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase. *Nature.* 1999;399:597-601. doi: 10.1038/21218.
36. Gladwin MT, Schechter AN, Kim-Shapiro DB, et al. The emerging biology of the nitrite anion. *Nat Chem Biol.* 2005;1:308-314. doi: 10.1038/nchembio1105-308.
37. Gladwin MT, Raat NJH, Shiva S, et al. Nitrite as a vascular endocrine nitric oxide reservoir that contributes to hypoxic signaling, cytoprotection, and vasodilation. *Amer J Physiol. Heart Circ Physiol.* 2006;291(5):H2026-H2035. doi: 10.1152/ajpheart.00407.2006.
38. Gladwin MT. Evidence mounts that nitrite contributes to hypoxic vasodilation in the human circulation. *Circulation.* 2008;117:594-597. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.753897.
39. González-Alonso J. ATP as a mediator of erythrocyte-dependent regulation of skeletal muscle blood flow and oxygen delivery in humans. *J Physiol.* 2012;590:5001-5013. doi: 10.1113/jphysiol.2012.235002.
40. González-Alonso J, Olsen DB, Saltin B. Erythrocyte and the regulation of human skeletal muscle blood flow and oxygen delivery: role of circulating ATP. *Circ Res.* 2002;91:1046-1055. doi: 10.1161/01.RES.0000044939.73286.E2.
41. Gonzalez-Alonso J, Mortensen SP, Dawson EA, et al. Erythrocytes and the regulation of human skeletal muscle blood flow and oxygen delivery: role of erythrocyte count and oxygenation state of haemoglobin. *J Physiol.* 2006;572:295-305. doi: 10.1113/jphysiol.2005.101121.
42. Haider G, Folland JP. Nitrate Supplementation Enhances the Contractile Properties of Human Skeletal Muscle. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(12):2234-2243. doi: 10.1249/MSS.0000000000000351.
43. Hawkins MN, Raven PB, Snell PG, et al. Maximal oxygen uptake as a parametric measure of cardiorespiratory capacity. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:103-107. doi: 10.1249/01.mss.0000241641.75101.64.
44. Hellsten Y, Nyberg M, Mortensen SP. Contribution of intravascular versus interstitial purines and nitric oxide in the regulation of exercise hyperaemia in humans. *J Physiol.* 2012;590:5015-5023. doi: 10.1113/jphysiol.2012.234963.

45. Hendgen-Cotta UB, Merx MW, Shiva S, et al. Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(29):10256-10261. doi: 10.1073/pnas.0801336105.
46. Hendgen-Cotta UB, Kelm M, Rassaf T. Myoglobin's novel role in nitrite-induced hypoxic vasodilation. *Transl Cardiovasc Med*. 2014;24(2):69-74. doi: 10.1016/j.tcm.2013.06.006.
47. Hofmann H, Schmidt HH. Thiol dependence of nitric oxide synthase. *Biochemistry*. 1995;34:13443-13452. doi: 10.1021/bi00041a023.
48. Hoon MW, Jones AM, Johnson NA, et al. The effect of variable doses of inorganic nitrate-rich beetroot juice on simulated 2,000-m rowing performance in trained athletes. *Int J Sports Physiol Perform*. 2014;9(4):615-620. doi: 10.1123/IJSPP.2013-0207.
49. Hoon MW, Hopkins WG, Jones AM, et al. Nitrate supplementation and high-intensity performance in competitive cyclists. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(9):1043-1049. doi: 10.1139/apnm-2013-0574.
50. Isbell TS, Gladwin MT, Patel RP. Hemoglobin oxygen fractional saturation regulates nitrite-dependent vasodilation of aortic ring bioassays. *Amer J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293: H2565-H2572. doi: 10.1152/ajpheart.00759.2007.
51. Jensen FB. The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow. *J Exp Biol*. 2009;212:3387-3393. doi: 10.1242/jeb.023697.
52. Jia L, Bonaventura C, Bonaventura J, Stamler J S. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature*. 1996;380:221-226. doi: 10.1038/380221a0.
53. Jones AM. Dietary nitrate supplementation and exercise performance. *Sports Med*. (Auckland, N.Z.). 2014;44:35-45. doi: 10.1007/s40279-014-0149-y.
54. Lansley K, Winyard PG, Bailey SJ, et al. Acute dietary nitrate supplementation improves cycling time trial performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(6):1125-1131. doi: 10.1249/MSS.0b013e31821597b4.
55. Lansley KE, Winyard PG, Fulford J, et al. Dietary nitrate supplementation reduces the O₂ cost of walking and running: a placebo-controlled study. *J Appl Physiol*. 2011;110(3):591-600. doi: 10.1152/jappphysiol.01070.2010.
56. Larsen FJ, Ekblom B, Sahlin K, et al. Effects of dietary nitrate on blood pressure in healthy volunteers. *N Engl J Med*. 2006;355:2792-2793. doi: 10.1056/NEJMc062800.
57. Larsen FJ, Weitzberg E, Lundberg JO, Ekblom B. Effects of dietary nitrate on oxygen cost during exercise. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007;191:59-66. doi: 10.1111/j.1748-1716.2007.01713.x.
58. Larsen FJ, Weitzberg E, Lundberg JO, Ekblom B. Dietary nitrate reduces maximal oxygen consumption while maintaining work performance in maximal exercise. *Free Radic Biol Med*. 2010;48:342-347. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.006.
59. Larsen FJ, Schiffer TA, Borniquel S, et al. Dietary Inorganic Nitrate Improves Mitochondrial Efficiency in Humans. *Cell Metabolism*. 2011;13:149-159. doi: 10.1016/j.cmet.2011.01.004.
60. Lundberg JO, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Intra-gastric nitric oxide production in humans: Measurements in expelled air. *Gut*. 1994;35:1543-1546. doi: 10.1136/gut.35.11.1543.
61. Lundberg JO, Govoni M. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide. *Free Radic Biol Med*. 2004;37:395-400. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.027.
62. Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nature Rev Drug Discov*. 2008;7:156-167. doi: 10.1038/nrd2466.
63. Lundberg JO, Weitzberg E. NO-synthase independent NO generation in mammals. *Biochem Biol Res Commun*. 2010;396(1):39-45. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.136.
64. Martin K, Smee D, Thompson KG, Rattray B. Dietary nitrate does not improve repeated sprint performance. *Int J Sports Physiol Perform*. 2014. [e-prepublication] doi: 10.1123/ijsp.2013-0384.
65. Masschelein E, Van Thienen R, Wang X, et al. Dietary nitrate improves muscle but not cerebral oxygenation status during exercise in hypoxia. *J Appl Physiol*. 2012;113(5):736-745. doi: 10.1152/jappphysiol.01253.2011.
66. Melillo G, Musso T, Sica A, et al. A hypoxia-responsive element mediates a novel pathway of activation of the inducible nitric oxide synthase promoter. *J Exp Med*. 1995;182:1683-1693. doi: 10.1084/jem.182.6.1683.
67. Millet GP, Roels B, Schmitt L, et al. Combining hypoxic methods for peak performance. *Sports Med*. 2010;40:1-25. doi: 10.2165/11317920-000000000-00000.
68. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993;329:2002-2012. doi: 10.1056/NEJM199312303292706.
69. Mogensen M, Bagger M, Pedersen PK, et al. Cycling efficiency in humans is related to low UCP3 content and to type I fibres but not to mitochondrial efficiency. *J Physiol*. 2006;571:669-681. doi: 10.1113/jphysiol.2005.101691.
70. Moseley L, Achten J, Martin JC, Jeukendrup AE. No differences in cycling efficiency between world-class and recreational cyclists. *Int J Sports Med*. 2004;25:374-379. doi: 10.1055/s-2004-815848.
71. Muggeridge DJ, Howe CCF, Spendiff O, et al. The effects of a single dose of concentrated beetroot juice on performance in trained flatwater kayakers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2013;23(5):498-506.
72. Muggeridge DJ, Howe CCF, Spendiff O, et al. A Single Dose of Beetroot Juice Enhances Cycling Performance in Simulated Altitude. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(1):143-150. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182a1dc51.
73. North AJ, Lau KS, Bratton TS, et al. Oxygen upregulates nitric oxide synthase gene expression in ovine fetal pulmonary artery endothelial cells. *Amer J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1996;270: L643-L649.
74. Pan J, Burgher KL, Szczepanik AM, Ringheim GE. Tyrosine phosphorylation of inducible nitric oxide synthase: implications for potential post-translational regulation. *Biochem J*. 1996;314:889-894. doi: 10.1042/bj3140889.

75. Peacock O, Tjønnå AE, James P, et al. Dietary nitrate does not enhance running performance in elite cross-country skiers. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(11):2213-2219. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182640f48.
76. Patel JM, Block ER. Sulfhydryl-disulfide modulation and the role of disulfide oxidoreductases in regulation of the catalytic activity of nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Amer J Respir Cell Mol Biol.* 1995;13:352-359. doi: 10.1165/ajrcmb.13.3.7544597.
77. Rolfe DF, Hulbert AJ, Brand MD. Characteristics of mitochondrial proton leak and control of oxidative phosphorylation in the major oxygen-consuming tissues of the rat. *Biochem Biophys Acta.* 1994;1188(3):405-416. doi: 10.1016/0005-2728(94)90062-0.
78. Siervo M, Lara J, Ogbonmwan I, Mathers JC. Inorganic Nitrate and Beetroot Juice Supplementation Reduces Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr.* 2013;143(6):818-826. doi: 10.3945/jn.112.170233.
79. Stamler JS, Meissner G. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. *Physiol Rev.* 2001;81(1):209-237.
80. Tannenbaum SR, Correa P. Nitrate and gastric cancer risks. *Nature.* 1985;317:675-676. doi: 10.1038/317675b0.
81. Tonkonogi M, Walsh B, Tiiveli T, et al. Mitochondrial function in human skeletal muscle is not impaired by high intensity exercise. *Pflugers Arch.* 1999;437:562-568. doi: 10.1007/s004240050818.
82. Totzeck M, Hendgen-Cotta UB, Rammos C, et al. Assessment of the functional diversity of human myoglobin. *Nitric Oxide.* 2012;26(4):211-216. doi: 10.1016/j.niox.2012.03.001.
83. Totzeck M, Hendgen-Cotta UB, Rammos C, et al. Higher endogenous nitrite levels are associated with superior exercise capacity in highly trained athletes. *Nitric Oxide.* 2012;27(2):75-81. doi: 10.1016/j.niox.2012.05.003.
84. Totzeck M, Hendgen-Cotta UB, Kelm M, Rassaf T. Cross-talk between Nitrite, Myoglobin and Reactive Oxygen Species to Regulate Vasodilation under Hypoxia. *PLoS One*(Public Library of Science). 2014;9(8): eCollection 2014.
85. Vanhatalo A, Fulford J, Bailey SJ, et al. Dietary nitrate reduces muscle metabolic perturbation and improves exercise tolerance in hypoxia. *J Physiol.* 2011;589:5517-5528. doi: 10.1113/jphysiol.2011.216341.
86. van Faassen EE, Bahrami S, Feelisch M, et al. Nitrite as regulator of hypoxic signaling in mammalian physiology. *Med Res Rev.* 2009;29:683-741. doi: 10.1002/med.20151.
87. Vanin AF, Bevers LM, Slama-Schwok A, van Faassen EE. Nitric oxide synthase reduces nitrite to NO under anoxia. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:96-103. doi: 10.1007/s00018-006-6374-2.
88. Webb AJ, Patel N, Loukogeorgakis S, et al. Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and antiplatelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite. *Hypertension.* 2008;51:784-790. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103523.
89. Wilber R L. Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:1610-1624. doi: 10.1249/mss.0b013e3180de49e6.
90. Wilkerson DP, Hayward GM, Bailey SJ, et al. Influence of acute dietary nitrate supplementation on 50 mile time trial performance in well-trained cyclists. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(2):4127-4134. doi: 10.1007/s00421-012-2397-6.
91. Wylie LJ, Kelly J, Bailey SJ, et al. Beetroot juice and exercise: pharmacodynamic and dose-response relationships. *J Appl Physiol.* 2013;115:325-336. doi: 10.1152/japplphysiol.00372.2013.
92. Zweier JL, Li H, Samouilov A, Liu X. Mechanisms of nitrite reduction to nitric oxide in the heart and vessel wall. *Nitric Oxide.* 2010;22:83-90. doi: 10.1016/j.niox.2009.12.004.

◆ Информация об авторе

Александр Сергеевич Радченко — д-р биол. наук, профессор кафедры физической культуры. Санкт-Петербургский гуманитарный университет профсоюзов. E-mail: radtcha@mail.ru.

Alexander S. Radchenko — Dr. Biol. Sci., Professor, Dept. of Physical Culture. Saint Petersburg University of the Humanities and Social Sciences. E-mail: radtcha@mail.ru.