

**УДК 591.473.3: 577.112.385**

## **ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА ВЛИЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНО ВВОДИМОГО АРГИНИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ БЕЛЫХ КРЫС**

*Труш В. В.<sup>1</sup>, Соболев В. И.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Донецк, Украина*

<sup>2</sup>*Гуманитарно-педагогическая академия (филиал) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ялта, Республика Крым, Россия*  
*E-mail: v.sobolev@mail.ru*

В исследованиях на белых крысах изучали эффекты длительно вводимого (на протяжении от 10 до 60 дней) аргинина (Арг) в фармакологической дозе (100 мг/кг) на функциональное состояние передней большеберцовой мышцы. Установлено, что уже спустя первые 10 дней введения Арг наблюдалось увеличение в сравнении с контролем скорости развития тетанического сокращения (на 48 %), удлинение периодов максимальной (на 38 %) и субмаксимальной (на 39 %) работоспособности мышцы, а также повышение ее устойчивости к утомлению. Спустя 30–60 дней введения Арг отмечалось к тому же увеличение в сравнении с контролем массы мышцы (на 13–29 %), исходной амплитуды М-ответов (на 54–59 %) и одиночных сокращений (на 25–29 %) на фоне укорочения латентного периода одиночных сокращений (на 16–18 %), повышение амплитуды тетанического сокращения (на 25–31 %), существенное увеличение скорости его развития (на 134–133 %) и продолжительности периодов максимальной (на 85–100 %) и субмаксимальной (на 72–76 %) работоспособности мышцы.

**Ключевые слова:** скелетная мышца, аргинин.

### **ВВЕДЕНИЕ**

В последнее время появляются сведения относительно важной роли системы «аргинин – оксид азота» в регуляции тканевого метаболизма [1], биосинтеза цитоскелетных и сократительных белков [2–5], поддержании оптимального баланса прооксидантных и антиоксидантных процессов [6–8], что указывает на ее значимость в регуляции метаболических процессов в норме и патологии. В частности известно, что без нормального клеточного метаболизма NO невозможно поддержание оптимального состояния здоровья организма и его адаптация к различным факторам среды, в том числе к физическим нагрузкам [9, 10].

Экспериментально доказана способность аргинина повышать мышечный кровоток [11] и толерантность к физической нагрузке [12], стимулировать ангиогенез в ишемизированных скелетных мышцах [13], усиливать энергетический обмен в мышечных волокнах, регулировать содержание глюкозы в крови во время выполнения мышечных нагрузок и уменьшать молочнокислый ацидоз [14], ослаблять окислительную модификацию мышечных белков [15], понижать активность лизосомальных ферментов и стабилизировать мембраны лизосом в

мышечных волокнах [2], понижать активность кальций-зависимых протеаз кальпаинов и тем самым защищать скелетные мышечные волокна от дистрофических изменений [16], замедлять атрофию скелетных мышц в условиях ее разгрузки вследствие предотвращения ослабления экспрессии миозина I типа [3]. Наконец, рядом исследователей [16, 17] доказано участие системы «аргинин – оксид азота» в регуляции функциональных отравлений мышечных волокон в момент их активности и восстановительном периоде.

Вместе с тем положительный эффект аргинина и его посредника NO на сократительные способности скелетных мышц носит дискуссионный характер [5, 18], что, вероятнее всего, связано с принципиально разными эффектами низких и высоких доз аргинина и, соответственно, NO. Так, рядом авторов установлено, что влияние NO на отдельные процессы в различных тканях неоднозначно и разнонаправлено [9], а его эффекты зависят от концентрации в клетках, наличия кислорода, метаболитов оксидантного стресса и антиоксидантов, которые могут изменять его количество, сигнальную функцию и физиологическую активность [9, 19]. Определенную роль в характере влияния аргинина на скелетную мускулатуру, по всей видимости, играет и длительность его применения, а также исходное функциональное состояние скелетных мышц.

*Целью настоящей работы* явилось изучение эффектов длительно вводимого аргинина на функциональное состояние скелетной мышцы смешанного типа с преобладанием быстрых волокон (передней большеберцовой).

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все эксперименты выполнены в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [20]. Исследования проводились на 40 половозрелых крысах-самках 4–5-ти месячного возраста с исходной массой тела 190–210 г. Животные были изначально случайным образом разделены на 2 группы: контрольную (интактная, не подвергались никаким воздействиям, n=10, К-группа) и опытную (n=30), подвергавшуюся ежедневному парентеральному введению аргинина (торговая марка «Кардиоаргинин», «Здоровье», Украина) в дозе, адекватной терапевтической для человека – 100 мг/кг (подкожно), на протяжении 10, 30 и 60 дней. Таким образом, животные опытной группы были в последующем разделены на 3 подгруппы (n=10 в каждой), получившие разное количество инъекций аргинина (Арг): 10 (группа 10Арг), 30 (группа 30Арг) и 60 (группа 60Арг).

По окончании сроков введения Арг на наркотизированных животных (тиопентал натрия, 100 мг/кг, внутривенно) проводили острый опыт, в ходе которого изучали электрофизиологические и эргометрические параметры передней большеберцовой мышцы с помощью экспериментальной установки, включающей 3 канала: *канал электростимулятора* (использовался для электрического раздражения малоберцового нерва), *электромиографический* (предназначался для регистрации М-ответов мышцы) и *эргометрический* (служил для измерения высоты, на которую поднимается груз во время сокращения мышцы с грузом). *Канал электростимулятора* представлен собственно электростимулятором (построен на основе функционального генератора ICL8038CCDP), оптронной гальванической

развязкой и биполярными игольчатыми стальными электродами с межэлектродным расстоянием 1 мм. *Электромиографический канал* представлен отводящими биполярными игольчатыми стальными электродами (с межэлектродным расстоянием 1 мм) и электромиографическим биоусилителем (построен на основе измерительного усилителя INA118). *Эргометрический канал* включал потенциометрический датчик ПТП-1 с усилителем. Все каналы были связаны с регистрирующим устройством – запоминающим цифровым осциллографом Tektronix (TDS2004C).

*Ход опыта был следующим.* У наркотизированного животного в области бедра препаровали малоберцовый нерв и на расстоянии 1 см проксимальнее коленного сустава подводили под него раздражающие электроды. Стопу задней лапки животного крепили зажимом, на уровне большого пальца затягивали лигатуру, соединенную с потенциометрическим датчиком и в среднюю часть передней большеберцовой мышцы (*m. tibialis anterior*) вводили отводящие игольчатые электроды.

Вначале регистрировали одиночный М-ответ мышцы, индуцированный путем раздражения малоберцового нерва одиночными сверхпороговыми электрическими импульсами (длительность – 150 мкс каждый, частота – 0,2 имп/с, сила тока – 500 мкА). На основании записей одиночных М-ответов мышцы определяли их латентный период, амплитуду и длительность.

Затем путем плавного (в течение 4 с) увеличения силы электрического раздражения от подпороговой до сверхпороговой (от 0,01 до 2 В) при частоте 10 имп/с записывали серию из сорока М-ответов мышцы. На основании процентного изменения амплитуды максимального М-ответа относительно амплитуды минимального определяли приблизительное количество активируемых двигательных единиц мышцы (методика V. Galea [21]).

После этого, раздражая малоберцовый нерв с частотой 4 имп/с сверхпороговыми электрическими импульсами (длительность – 150 мкс каждый, сила тока – 500 мкА), регистрировали в течение 5 с серию одиночных сокращений мышцы с внешней нагрузкой 20 г. На основании полученных записей определяли некоторые параметры одиночного сокращения мышцы: амплитуду, латентный период, длительность фаз укорочения и расслабления.

Затем регистрировали кривую тетанического сокращения мышцы в момент выполнения утомляющей работы в режиме гладкого тетануса с внешней нагрузкой 70 г вплоть до полного расслабления на фоне продолжающейся электрической стимуляции. Тетаническое сокращение мышцы индуцировали путем раздражения электрическим током малоберцового нерва с частотой 70 имп/с (длительность импульсов – 0,5 мс, сила тока – 1000 мкА). На основании полученных записей определяли амплитуду тетанического сокращения, скорость его развития, продолжительность удержания амплитуды сокращения на максимальном уровне (период максимальной работоспособности) и до момента снижения на 50 % относительно максимальной (период субмаксимальной работоспособности).

После выполнения мышцей утомляющей работы вновь регистрировали серию одиночных сокращений мышцы при раздражении малоберцового нерва с частотой 4 имп/с, серию М-ответов при раздражении малоберцового нерва стимулами нарастающей амплитуды (от 0,01 до 2 В) и одиночный М-ответ мышцы при

раздражении малоберцового нерва с частотой 0,2 имп/с. На основании изменения параметров М-ответа и одиночных сокращений мышцы после выполнения утомляющей работы относительно соответствующих исходных значений судили об утомляемости нервно-мышечного аппарата у животных разных групп.

По окончании острого опыта в условиях глубокого наркоза проводили эвтаназию животных путем введения летальной дозы (300 мг/кг) тиопентала натрия.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента, предварительно убедившись в том, что распределение значений в исследуемых вариационных рядах близко к нормальному (W-тест Шапиро – Уилка, Statistica, 7.0), и F-статистики на основании проверки нулевой и альтернативной гипотез. Значения  $p < 0,05$  рассматривали как статистически достоверные. Исследуемые параметры выражали в виде «среднее  $\pm$  стандартная ошибка».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Влияние длительного введения аргинина на электрофизиологические параметры мышцы.** Длительное введение Арг (на протяжении 30–60 дней) приводило к значимому увеличению амплитуды М-ответов (на 54–60 % относительно контроля,  $p < 0,05$ , табл. 1, рис. 1). Наблюдаемое увеличение амплитуды М-ответов на фоне нормальной длительности у крыс 30Арг- и 60Арг-групп может быть связано как с повышением возбудимости и степени синхронизации возбуждения в мышце, так и с увеличением диаметра мышечных волокон [22] вследствие более выраженных анаболических процессов в них и ускоренного роста по сравнению с контролем под влиянием Арг.

Таблица 1

**Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ ) некоторых параметров М-ответа передней большеберцовой мышцы крыс контрольной группы и животных, получавших аргинин на протяжении 10–60 дней**

Группа животных	Параметры М-ответа					
	Латентный период, мс		Амплитуда, мВ		Длительность, мс	
	исходный	после утомляющей работы	исходная	после утомляющей работы	исходная	после утомляющей работы
Контроль	1,2 $\pm$ 0,05	1,4 $\pm$ 0,08	2,9 $\pm$ 0,33	1,8 $\pm$ 0,14 (-38 $\pm$ 6,3•)	5,9 $\pm$ 0,41	7,8 $\pm$ 0,69 (+32 $\pm$ 3,2•)
10 Арг	1,3 $\pm$ 0,06	1,4 $\pm$ 0,09	3,1 $\pm$ 0,43	3,0 $\pm$ 0,40	6,5 $\pm$ 0,57	7,2 $\pm$ 0,78
30 Арг	1,3 $\pm$ 0,07	1,4 $\pm$ 0,08	4,4 $\pm$ 0,34 [+54*]	3,9 $\pm$ 0,30 [+116*]	7,1 $\pm$ 0,54	9,1 $\pm$ 0,92
60 Арг	1,2 $\pm$ 0,03	1,4 $\pm$ 0,08	4,6 $\pm$ 0,41 [+59*]	3,9 $\pm$ 0,34 [+120*]	6,8 $\pm$ 0,57	8,1 $\pm$ 0,85

*Примечание:* \* – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %,  $P < 0,05$ ); • – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %,  $P < 0,05$ ).

Наряду с увеличением исходной амплитуды М-ответов у крыс Арг-группы наблюдалась более высокая устойчивость мышцы к утомлению. В пользу данного заключения свидетельствует отсутствие типичного для контроля снижения амплитуды М-ответов и их удлинения после выполнения утомляющей работы у крыс 10Арг-, 30Арг- и 60Арг-групп (см. табл. 1). Более высокая устойчивость мышцы животных Арг-группы к утомлению может быть обусловлена способностью аргинина повышать мышечный кровоток, регулировать содержание глюкозы в крови во время выполнения мышечных нагрузок, усилить энергетический обмен в мышечных волокнах и уменьшать молочнокислый ацидоз [11].

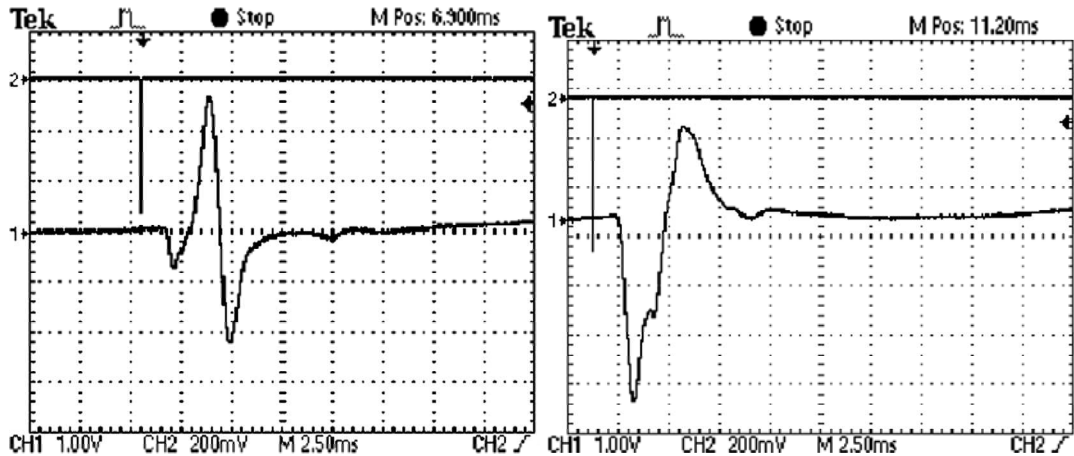


Рис. 1. Образцы записей одиночных М-ответов контрольного животного (А) и крысы, получавшей аргинин на протяжении 30 дней (Г).

Обозначения: по каналу 1 (CH1) показана запись М-ответа, каналу 2 (CH2) - отметка времени начала раздражения.

**Влияние длительного введения аргинина на параметры одиночного сокращения мышцы.** Длительное введение Арг в целом положительно сказалось на сократительных и временных параметрах одиночного сокращения мышцы, а также обусловило повышение ее устойчивости к утомлению. Так, уже спустя первые 10 дней введения аргинина (группа 10Арг) наблюдается отсутствие значимого уменьшения амплитуды одиночных сокращений мышцы после выполнения утомляющей работы, типичное для контрольных животных, в связи с чем фаза укорочения после утомляющей работы несколько превышает соответствующее контрольное значение (см. табл. 2). Кроме того, количество активируемых двигательных единиц мышцы у животных 10Арг-группы после утомляющей работы значимо не отличается от исходного значения, тогда как у контроля уменьшается (см. табл. 2). Оба эти факта указывают в пользу повышения устойчивости мышцы к утомлению под влиянием Арг.

По мере дальнейшего введения Арг в организм у животных 30Арг-группы наряду с повышенной устойчивостью мышцы к утомлению наблюдается увеличение относительно контроля ее массы (на 12,8 %,  $p < 0,05$ ), амплитуды

одиночного сокращения (на 25,3 %,  $p < 0,05$ ) и значимое укорочение его латентного периода (на 16,0 %,  $p < 0,05$ , см. табл. 2, образцы записей одиночных сокращений мышцы приведены на рис. 2). Кроме того у крыс 30Арг-группы после выполнения утомляющей работы латентный период не претерпевает значимых изменений относительно исходного уровня, тогда как у контроля он удлиняется; как следствие латентный период сокращения мышцы животных 30Арг-группы после утомления оказывается значимо короче соответствующего контрольного значения (на 34,8 %,  $p < 0,05$ , см. табл. 2).

Отмеченные изменения сохраняются и спустя 2 месяца после введения Арг (у животных 60Арг-группы, см. табл. 2) и свидетельствуют в пользу не только повышенной устойчивости мышцы к утомлению, но и возможного увеличения степени синхронизации возбуждения и сокращения мышечных волокон, а также скорости и эффективности электромеханического сопряжения в них.

Таблица 2

Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ ) массы передней большеберцовой мышцы, количества активируемых ее двигательных единиц и параметров одиночного сокращения (с внешней нагрузкой 20 г) контрольных животных и крыс, получавших аргинин на протяжении от 10 до 60 дней

Исследуемый параметр	Группа животных							
	К-группа (n=10)		10Арг (n=10)		30Арг (n=10)		60Арг (n=10)	
	исход-ный	после утомляющей работы	исход-ный	после утомляющей работы	исход-ный	после утомляющей работы	исход-ный	после утомляющей работы
Масса мышцы, мг	402,8±9,34		399,7±8,93		454,3±7,79 [+13*]		520,5±9,77 [+29*]	
Количество активируемых двигательных единиц мышцы	14±1,0	10±0,9 (-26±2,0●)	15±0,3	14±1,0 [+31*]	16±1,2	15±1,3 [+40*]	17±1,6	16±1,3 [+56*]
Амплитуда укорочения, мм	3,0±0,19	2,3±0,20 (-23±2,2●)	3,6±0,32	3,3±0,35 [+42*]	3,8±0,26 [+25*]	3,4±0,19 [+46*]	3,9±0,30 [+29*]	3,7±0,32 [+63*]
Латентный период сокращения, мс	11,2±0,57	16,1±0,83 (+44±7,5●)	11,4±0,56	15,1±0,94 (+32±6,1●)	9,4±0,37 [-16*]	10,5±0,59 [-35*]	9,2±0,33 [-18*]	10,5±0,69 [-35*]
Фаза укорочения, мс	30,1±1,22	26,0±1,85	34,9±1,93	36,4±2,61 [+40*]	33,4±1,99	34,4±1,99 [+32*]	33,3±1,76	39,6±3,30 [+52*]
Фаза расслабления, мс	55,1±3,08	56,5±3,14	60,0±2,26	61,9±6,52	60,0±2,31	61,4±2,87	63,3±4,20	64,7±3,54

Примечание: \* – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %,  $P < 0,05$ ); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %,  $P < 0,05$ ).

В основе наблюдаемого укорочения латентного периода и повышения амплитуды одиночного сокращения мышцы крыс 30Арг- и 60Арг-групп может лежать способность оксида азота, образующегося из аргинина, облегчать циклические перемещения кальция в мышечных волокнах [23], что обуславливает облегчение сопряжения между возбуждением и сокращением и повышение сократимости мышечных волокон.

Таким образом, длительное введение Арг в животный организм в дозе, адекватной фармакологической для человека, сопровождалось улучшением амплитудных параметров сокращения мышцы, некоторым увеличением ее массы, а также повышением устойчивости к утомлению.



Рис. 2. Образцы записей серии М-ответов (канал 1, CH1) и соответствующих им одиночных сокращений (канал 3, CH3) передней большеберцовой мышцы контрольного животного (А) и крысы, получавшей аргинин на протяжении 30 дней (Б).

*Примечание:* по каналу 2 (CH2) показаны трассеры импульсов стимулятора; при записи использовалась схема триггера, когда каждый импульс стимулятора соответствовал моменту начала смены направления кривой записи 2.

Отмеченные позитивные изменения в скелетной мышце под влиянием аргинина могут быть обусловлены его способностью улучшать мышечный кровоток [11], усиливать поглощение глюкозы и СЖК мышечными волокнами [24], субстратно активировать клеточный метаболизм и ослаблять степень молочнокислого ацидоза в работающих мышцах [11], защищать их от оксидативного стресса [14], стимулировать продукцию анаболических гормонов [25], усиливающих синтез белков в мышечных волокнах, стимулировать экспрессию тяжелых цепей миозина I типа, синтез цитоскелетных и сократительных белков в мышечных волокнах [3]. Кроме того, установлено [26], что система «аргинин – оксид азота» вызывает активацию гуанилатциклазы и связанное с этим повышение уровня цГМФ в мышечных волокнах, что обуславливает цГМФ-зависимое фосфорилирование ряда

белков и связанное с этим повышение активности ферментов гликолиза и скорости сокращения скелетных мышц.

**Характер изменения амплитудных и временных параметров тетанического сокращения и работоспособности мышцы в динамике введения в животный организм аргинина.** Уже спустя первые 10 дней введения Арг на фоне неизменной амплитуды тетанического сокращения наблюдалось увеличение скорости его развития (на 48 %,  $p < 0,05$  относительно контроля, см. табл. 3, образцы записей тетанического сокращения мышцы представлены на рис. 3), а также удлинение периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы (на 38 % и 39 % соответственно,  $p < 0,05$  относительно контроля, см. табл. 3).

По мере дальнейшего введения Арг в организм у животных 30Арг-группы, имело место увеличение в сравнении с контролем амплитуды тетанического сокращения (на 25 %,  $p < 0,05$ ) и при этом существенное укорочение периода достижения максимальной амплитуды тетануса (на 44 %,  $p < 0,05$ ), что обусловило выраженное увеличение скорости его развития (на 134 %,  $p < 0,05$ , см. табл. 3).

По мере дальнейшего введения Арг в организм у животных 30Арг-группы, имело место увеличение в сравнении с контролем внешней работы мышцы (на 32 %,  $p < 0,05$ ) и при этом существенное укорочение периода достижения максимальной амплитуды тетанического сокращения (на 44 %,  $p < 0,05$ ), что обусловило выраженное увеличение его мощности (на 134 %,  $p < 0,05$ , см. табл. 3).

**Таблица 3**

**Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ ) амплитудных и временных параметров тетанического сокращения мышцы контрольных животных и крыс, получавших аргинин на протяжении 10-60 дней, в момент выполнения утомляющей работы**

Группа животных	Амплитуда тетанического сокращения, мм	Время достижения максимальной амплитуды сокращения, с	Скорость развития тетанического сокращения, мм/с	Длительность максимальной работоспособности, с	Длительность периода субмаксимальной работоспособности, с
Контроль	13,6±0,97	0,9±0,14	15,4±0,98	3,7±0,40	9,0±1,19
10 Арг	16,0±1,77	0,7±0,10	22,8±3,02 [+48*]	5,2±0,44 [+38*]	12,5±0,90 [+39*]
30 Арг	17,0±1,00 [+25*]	0,5±0,06 [-44*]	36,0±2,86 [+134*]	6,9±0,66 [+85*]	15,5±1,99 [+72*]
60 Арг	17,9±1,08 [+31*]	0,5±0,04 [-44*]	35,8±5,31 [+133*]	7,5±0,85 [+100*]	15,9±2,60 [+76*]

*Примечание:* \* – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %,  $P < 0,05$ ).

Кроме того, подобно 10Арг-группе, у животных 30Арг-группы наблюдалось существенное увеличение длительности периодов максимальной и



субмаксимальной работоспособности мышцы (на 85 % и 72 % соответственно в сравнении с контролем,  $p < 0,05$ , см. табл. 3), отражающее повышение ее устойчивости к утомлению. В пользу более высокой устойчивости мышцы крыс 30Арг-группы к утомлению свидетельствует и обсуждаемое нами ранее отсутствие значимого снижения амплитуды и увеличения длительности М-ответов, а также уменьшения амплитуды и удлинения латентного периода одиночных сокращений мышцы после выполнения утомляющей работы в сравнении с исходными значениями.

По окончании 2-х месячного периода введения Арг (у животных 60Арг-группы) отмеченные спустя 30 дней его применения положительные изменения сократительных и временных параметров тетанического сокращения, а также работоспособности мышцы и ее устойчивости к утомлению сохранились (табл. 3).

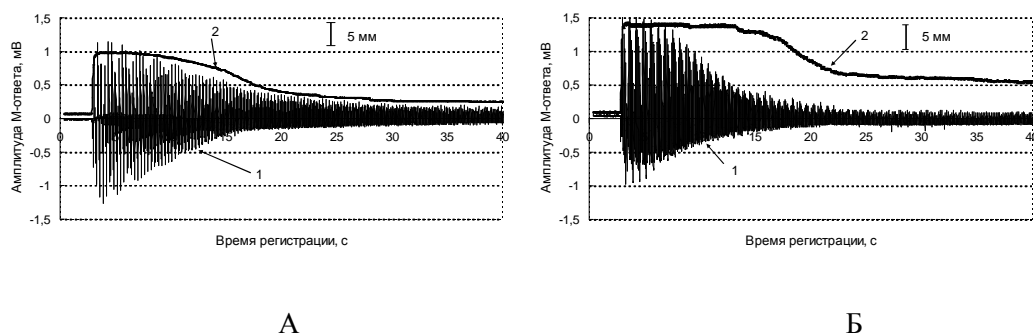


Рис. 3. Образцы записей серии М-ответов (1) и тетанического сокращения (2) контрольной крысы (А) и животного, получавшего на протяжении 30 дней препарат аргинин (Б).

*Примечание:* для построения рисунков использовалась программа Excel и цифровые CSV-файлы-оригиналы.

Таким образом, длительное введение Арг в умеренной фармакологической дозе (100 мг/кг) приводило к улучшению сократительных и временных параметров сокращения мышцы, а также повышению ее работоспособности и устойчивости к утомлению. В этом отношении результаты исследования согласуются с концепцией управляемой коррекции сократительной функции скелетной мышцы путем целенаправленного влияния на ее параметры с помощью биологически активных факторов как фармакологического, так и гормонального характера [27–29]. Вместе с тем, как уже отмечалось ранее, положительное влияние Арг на скелетную мускулатуру признается не всеми авторами [5, 18], что отчасти может быть обусловлено дозависимостью эффектов Арг. По-видимому, применяемая нами доза Арг (100 мг/кг) является умеренной фармакологической и при длительном введении в целом позитивно сказалась на функциональном состоянии исследуемой передней большеберцовой мышцы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Спустя первые 10 дней введения аргинина наблюдались позитивные изменения со стороны функционального состояния передней большеберцовой мышцы: увеличение в сравнении с контролем скорости развития тетанического сокращения (на 48 %), удлинение периодов максимальной (на 38 %) и субмаксимальной (на 39 %) ее работоспособности и повышение устойчивости к утомлению.
2. По мере дальнейшего введения аргинина в организм спустя 30–60 его инъекций наряду с сохранностью имевших место у животных 10Арг-группы позитивных изменений отмечалось увеличение в сравнении с контролем массы мышцы (на 13–29 %), исходной амплитуды М-ответов (на 54–59 %) и одиночных сокращений (на 25–29 %) на фоне укорочения латентного периода одиночных сокращений (на 16–18 %), повышение амплитуды тетанического сокращения (на 25–31 %), существенное увеличение скорости его развития (на 134–133 %) и продолжительности периодов максимальной (на 85–100 %) и субмаксимальной (на 72–76 %) работоспособности.
3. Полученные в модельных экспериментах на животных в условиях *in situ* данные свидетельствуют о способности аргинина в дозе, адекватной терапевтической для человека (100 мг/кг), улучшать функциональные параметры скелетной мышцы.

## Список литературы

1. Алмакаева Л. Г. Аргинин и его применение в медицине и фармации / Л. Г. Алмакаева, Е. В. Литвинова // Ліки України. – 2011. – Т. 5, №1. – С. 23–26.
2. Ильичева А. С. Оценка корректирующего воздействия аргинина и карнитина на активность и распределение катепсинов L, H скелетной и гладкой мышц при выраженной гипергомоцистеинемии / А. С. Ильичева, М. А. Фомина, С. А. Исаков // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, №2. – С. 82–89.
3. Ломоносова Ю. Н. Защитное действие L-аргинина на белки m. soleus при функциональной разгрузке мышцы / Ю. Н. Ломоносова, Г. Р. Каламкарров, А. Е. Бугрова [и др.] // Биохимия. – 2011. – Т. 76, вып. 5. – С. 701–712.
4. Bryan N. S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development / N. S. Bryan, K. Bian, F. Murad // Frontiers in Bioscience. – 2009. – Vol. 14. – P. 1–18.
5. Evangelista A. M. Direct regulation of striated muscle myosins by nitric oxide and endogenous nitrosothiols / A. M. Evangelista, V. S. Rao, A. R. Filo [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 18, 5(6). – P. e11209. doi: 10.1371/journal.pone.0011209.
6. Степанов Ю. М. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 4. – С. 121–127.
7. Perticone F. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujla // Circulation. – 2001. – Vol. 104, №2. – P. 191–196.
8. West S. G. Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma-homocysteine in hypercholesterolemic men / S. G. West, A. Likos-Krick, P. Brown [et al.] // Journal of Nutrition. – 2005. – Vol. 135, №2. – С. 212–217.
9. Малахов В. А. Проблема оксида азота в неврологии / В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя, В. С. Лычко. – Сумы: СумГПУ им. А. С. Макаренко, 2009. – 242 с.
10. Tschakovsky M. E. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise / M. E. Tschakovsky, M. J. Joyner // Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. – 2008. – Vol. 33, №1. – P 151–160.

11. Bode-Boger S. M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man / S. M. Bode-Boger // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2006 – Vol. 62, Supplement 13. – P. 91–99.
12. Смуглов Е. П. Клинические аспекты использования L-аргинина в комплексной терапии стабильной ИБС / Е. П. Смуглов., Н. С. Кузнецов, Н. А. Шадчнева [и др.] // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. – 2015. – Т. 5, № 2 (18). – С. 60–64.
13. Маль Г. С. Влияние L-аргинина на неангиогенез при экспериментальной ишемии конечности / Г. С. Маль, Е. Б. Артюшкова, Д. В. Полянский // *Научный альманах*. – 2015 – № 10-3 (12). – С. 341–343.
14. Boger R. H. The clinical pharmacology of L-Arginine / R. H. Boger, S. M. Bode-Boger // *Annual review of pharmacology and toxicology*. – 2001. – Vol. 41. – P.79–99.
15. Арапова А. И. Окислительная модификация белков сердечной и скелетной мускулатуры крыс под влиянием субстрата синтеза оксида азота / А. И. Арапова, М. А. Фомина // *Вестник Пермского университета*. – 2016. – № 1. – С. 71–79.
16. Ломоносова Ю. Н. Сигнальные эффекты субстратной стимуляции nNOS в скелетной мышце крысы после эксцентрической нагрузки / Ю. Н. Ломоносова, Б. С. Шенкман, Т. Л. Немировская // *Доклады Академии Наук*. – 2013. – Т. 452, № 6. – С. 685–689.
17. Богдановська Н. В. Значення синтезу оксиду азоту в адаптації юнаків і дівчат до фізичних навантажень / Н. В. Богдановська // *Слобожанський науково-спортивний вісник*. – 2012. – № 5 (2). – С. 80–87.
18. Bescos R. Effects of dietary L-arginine intake on cardiorespiratory and metabolic adaptation in athletes / R. Bescos, C. Gonzalez-Haro, P. Pujol [et al.] // *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. – 2009. – Vol.19, № 4. – P. 355–365.
19. Гудков Л. Л. Антиоксидантное и прооксидантное действие доноров и метаболитов оксида азота / Л. Л. Гудков, К. Б. Шумаев, Е. И. Каленикова [и др.] // *Биофизика*. – 2007. – Т. 52, № 3. – С. 503–509.
20. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунатян. – М.: Минздрав РФ, ЗАО «Гриф и К», 2012. – 944 с.
21. Galea V. The number and relative size of motor units estimated by computer / V. Galea, H. De Bruin, R. Cavaasin, A. J. McComas // *Muscle and Nerve*. – 1991. – Vol. 14. – P. 1123–1130.
22. Гехт Б. М. Теоретическая и клиническая электромиография / Б. М. Гехт – Л.: Наука, Ленинградское отделение, 1990. – 229 с.
23. Parakhonskii A. P. The role of neuronal NO synthase in heart diseases / A. P. Parakhonskii // *Modern high technologies*. – 2010. – № 9. – P 208.
24. Осипенко А. Роль системы оксида азота в процессах адаптации организма к физическим нагрузкам / А. Осипенко // *Наука в олимпийском спорте*. – 2014. – №1. – С. 27–35.
25. Шейбак В. М. Аргинин и иммунная система – возможные механизмы взаимодействия / В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец // *Вестник ВГМУ*. – 2013. – Т. 12, №1. – С. 6–12.
26. McAllister R. M. Vascular nitric oxide: effects of exercise training in animals / R. M. McAllister, C. Newcomer Sean, M. H. Laughlin // *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. – 2008. – Vol. 33, №1. – P. 173–178. doi: 10.1139/H07-146.
27. Труш В. В. Влияние ятрогенного гиперкортицизма, индуцируемого длительным введением дексаметазона, на энергетику мышечного сокращения у белых крыс / В. В. Труш, В. И. Соболев // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2016. – Т. 60, № 4. – С. 39–46.
28. Труш В. В. Модуляция таурином стероидной миопатии у белых крыс, индуцированной длительным введением дексаметазона / В. В. Труш, В. И. Соболев // *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2017. – № 2. – С. 111–117.
29. Труш В. В. Модуляция таурином стероидной миопатии у белых крыс / В. В. Труш, В. И. Соболев // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 108–118.

ASSESSMENT OF NATURE OF INFLUENCE OF THE LONG ENTERED  
ARGININE ON FUNCTIONAL CONDITION OF SKELETAL MUSCLE OF  
WHITE RATS

Trush V. V.<sup>1</sup>, Sobolev V. I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Donetsk national university, Donetsk, Ukraine

<sup>2</sup>V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Yalta, Russian Federation

E-mail: v.sobolev@mail.ru

Research objective consisted in the studying of the effects of long entered (from 10 to 60 days) arginine (Arg) in the pharmacological dose (100 mg/kg) on the functional status of a skeletal muscle of the mixed type with prevalence of the fast fibers (*m. tibial anterior*).

**Method.** Experiments performed on sexually mature rats-females (190–210 g) originally divided into 2 groups: control (n=10, C-group) and experimental (n=30), which being exposed to daily administration of an arginine (Kardioarginine, "Zdorov'e", Ukraine) in a dose, adequate therapeutic for the human – 100 mg/kg, throughout 10 (10Arg-group, n=10), 30 (30Arg-group, n=10) and 60 (60Arg-group, n=10) days. On the anesthetized animals (sodium thiopental, 100 mg/kg) with the use of electromyography and myography the some parameters of the functional condition of the forward tibial muscle was studied. The muscle's contraction was induced by the irritation of the fibular nerve by superthreshold electric current.

**Results.** It is determined that already after the first 10 days of Arg-administration the positive changes in the functional status of the researched muscle are watched: the increase in comparison with control of the capacity of titanic contraction (for 48 %), lengthening of the periods of its maximum (for 38 %) and submaximum (for 39%) workability. Moreover, the muscle of the animals of 10Arg-group was characterized by the increased resistance to exhaustion in a favor of what the absence of the decreasing of the amplitude of M-responses and the increase in their duration and also the absence of the decreasing of the amplitude of single contractions and quantity of the activated motive units of the muscle after execution of the tiring work typical for control animals testifies. After 30–60 days of Arg-administration along with the positive changes taking place at the animals of 10Arg-group, the increase in the comparison with control of the muscle's mass (for 13–29 %), the initial amplitude of M-responses (for 54–59 %) and single contractions (for 25–29 %) against the background of truncation of the latent period of single contractions (for 16–18 %), increase in external muscle work in case of titanic contraction (for 32–31 %), essential increase in its capacity (for 134–133 %) and durations of the periods of maximum (for 85–100 %) and submaximum (for 72–76 %) workability is marked besides. All these facts specify in a favor of the increase in a level of synchronization of the excitement and contraction in the muscle, improving of its force characteristics, workability and the resistance to exhaustion under the Arg-influence.

**Conclusion.** The data received in the model experiments on the animals in the conditions of in situ confirm the ability of the Arg in a dose, adequate therapeutic for the human (100 mg/kg), to improve the functional parameters of the skeletal muscle.

**Keywords:** skeletal muscle; arginine.

References

1. Almakaeva L. G., Litvinova E. V., Arginine and its application in medicine and pharmacy, *Liki Ukraini (Medicines of Ukraine)*, **5** (1), 23 (2011) (In Russian).
2. Ilyicheva A. S., Fomina M. A., Isakov S. A., Assessment of correcting arginine and carnitine effects on activity and distribution of skeletal and smooth muscle L, H cathepsins in marked hyperhomocysteinemia, *Perm medical journal*, **33** (2), 82 (2016) (In Russian).
3. Lomonosova Yu. N., Kalamkarov G. R., Bugrova A. E., Shevchenko T. F., Kartashkina N. L., Lysenko E. A., Shvec V. I., Nemirovskaya T. L., Protective action of L-arginine on proteins of m. soleus at functional unloading of a muscle, *Biochemistry*, **76** (5), 701 (2011) (In Russian).
4. Bryan N. S., Bian K., Murad F., Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development, *Frontiers in Bioscience*, **14**, 1 (2009).
5. Evangelista A. M., Rao A. M., Evangelista V. S., Filo A. R., Direct regulation of striated muscle myosins by nitric oxide and endogenous nitrosothiols, *PLoS One*, **18** (5(6)), e11209 (2010). doi: 10.1371/journal.pone.0011209.
6. Stepanov Yu. M., Kononov I. N., Zhurbina A. I., Filippova A. Yu., Arginine in medical practice (the review), *Suchasna gastroenterologiya (Modern gastroenterology)*, **4**, 121 (2005). (In Russian).
7. Perticone F., Ceravolo R., Pujla A., Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients, *Circulation*, **104** (2), 191 (2001).
8. West S. G., Likos-Krick A., Brown P., Mariotti F., Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma-homocysteine in hypercholesterolemic men, *Journal of Nutrition*, **135** (2), 212 (2005).
9. Malahov V. A., Zavgorodnyaya A. N., Lychko V. S. *Problema oksida azota v nevrologii (Nitrogen oxide problem in neurology)*, 242 (Sumy: SumSPU named from A.S. Makarenko, 2009). (In Russian).
10. Tschakovsky M. E., Joyner M. J., Nitric oxide and muscle blood flow in exercise, *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, **33** (1), 151 (2008).
11. Bode-Boger S. M., Effect of L-arginine supplementation on NO production in man, *European Journal of Clinical Pharmacology*, **62** (Suppl. 13), 91 (2006).
12. Smuglov E. P., Kuznetsov N. S., Shadchneva N. A., Sakhaltuyev A. D., Clinical aspects of L-arginine use in complex management of stable coronary artery disease, *Crimean journal of experimental and clinical medicine*, **5** (2), 60 (2015). (In Russian).
13. Mal' G. S., Artyushkova E. B., Polyansky D. V., Effect of L-arginine on the angiogenesis in the experimental limb ischemia, *Science Almanac*, **10-3** (12), 341 (2015). DOI: 10.17117/na.2015.10.03.341. (In Russian).
14. Boger R. H., Bode-Boger S. M., The clinical pharmacology of L-Arginine, *Annual review of pharmacology and toxicology*, **41**, 79 (2001).
15. Arapova A. I., Fomina M. A., Oxidative modification of proteins in cardiac and skeletal muscles of rats under the influence of the substrate of nitric oxide synthesis, *Bulletin of Perm University*, **1**, **71** (2016). (In Russian).
16. Lomonosova Yu. N., Shenkman B. S., Nemirovskaya T. L., Signal effects of substrate stimulation of nNOS in rat skeletal muscle after eccentric loading, *Doklady Akademii Nauk*, **452** (6), 685 (2013). (In Russian).
17. Bogdanovs'ka N. V., Value of synthesis of nitrogen oxide in adaptation of young men and girls to physical activities, *Slobozhanskij nauchno-sportivnyj vestnik (Slobozhansky scientific and sports bulletin)*, **5** (2), **80** (2012). (In Russian).
18. Bescos R., Gonzalez-Haro C., Pujol P., Effects of dietary L-arginine intake on cardiorespiratory and metabolic adaptation in athletes, *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, **19** (4), 355 (2009).
19. Gudkov L. L., Shumaev K. B., Kalenikova E. I., Gubkina S. A., Vanin A. F., Ruuge Eh. K., Antioxidant and pro-oxidative action of donors and metabolites of nitrogen oxide, *Biophysics*, **52** (3), 503 (2007). (In Russian).
20. Mironova A. N., Bunatyan N. D. (reds.), *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* (Guide to carrying out preclinical trials of medicines), 944 (Moscow: Minzdrav RF, ZAO «Grif i K», 2012). (In Russian).

21. Galea V., De Bruin H., Cavasin R., McComas A. J., The number and relative size of motor unites estimated by computer, *Muscle and Nerve*, **14**, 1123 (1991).
22. Geht B. M. *Teoreticheskaya i klinicheskaya elektromiografiya* (Theoretical and clinical electromyography). 229 (Leningrad: Nauka, 1990). (In Russian).
23. Parakhonskii A. P., The role of neuronal NO synthase in heart diseases, *Modern high technologies*, **9**, 208 (2010).
24. Osipenko A. Role of nitrogen oxide system in processes of adaptation of an organism to physical activities, *Nauka v olimpijskom sporte (Science in the Olympic Sport)*, **1**, 27 (2014). (In Russian).
25. Shejbak V. M., Pavlyukovec A. Yu., Arginine and immune system – possible mechanisms of interaction, *Vestnik VGMU (Bulletin of VSMU)*, **12** (1), 6 (2013).
26. McAllister R. M., Newcomer Sean C., Laughlin M. H., Vascular nitric oxide: effects of exercise training in animals, *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, **33** (1), 173 (2008). doi: 10.1139/H07-146.
27. Trush V. V., Sobolev V. I. Vliyanie yatrogenного giperkortitsizma, indutsiruемого dlitel'nym vvedeniem deksametazona, na energetiku myshechnого sokrashcheniya u belykh kryss, *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, **60**, **4**, 39 (2016).
28. Trush V. V., Sobolev V. I. Modulyatsiya taurinom steroidnoy miopatii u belykh kryss, indutsirovannoy dlitel'nym vvedeniem deksametazona, *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, **2**, 111 (2017).
29. Trush V. V., Sobolev V. I. Modulyatsiya taurinom steroidnoy miopatii u belykh kryss, *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*, **7**, **2**, 108 (2017).