

**УДК 591.182:615.356:57.084**

## **ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНО ВВОДИМОЙ $\alpha$ -ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ НА НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ АППАРАТ В МОДЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА ЖИВОТНЫХ**

*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: ver.trush@yandex.ru*

В экспериментах на наркотизированных половозрелых крысах-самках с помощью электрофизиологических методов исследовали влияние  $\alpha$ -липовой кислоты ( $\alpha$ -ЛК, «Берлитион 600», BERLIN-CHEMIE, Германия), вводимой в умеренной фармакологической дозе (35 мг/кг) на протяжении 10, 30 и 60 дней (10 $\alpha$ -ЛК-, 30 $\alpha$ -ЛК-, 60 $\alpha$ -ЛК-группы), на функциональные параметры скелетной мышцы смешанного типа с преобладанием гликолитических волокон (*m. tibialis anterior*). Установлено, что введение  $\alpha$ -ЛК в животный организм привело к повышению ( $p < 0,05$  в сравнении с контролем) амплитуды М-ответов мышцы (на 135–130 % спустя 10–60 дней введения) без значимого изменения их длительности, а также увеличению спустя 30–60 дней введения препарата ( $p < 0,05$  в сравнении с контролем) количества активируемых двигательных единиц (на 78–109 %) и массы мышцы (на 10–18 %), что косвенно свидетельствует в пользу возможных улучшения синхронизации возбуждения в мышце, увеличения амплитуды потенциала действия мышечных волокон и их гипертрофии.  $\alpha$ -ЛК позитивно отразилась на сократительной функции мышцы, на что указывают увеличение в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ) скорости расслабления при одиночном сокращении (на 23–34 % в 10 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-группах), амплитуды одиночных сокращений (на 24–29 % в 30 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-группах) и скорости тетанического сокращения (на 204–379 % в 10 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-группах). Длительное введение  $\alpha$ -ЛК в животный организм обусловило удлинение в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ) периода максимальной (на 50–101 % у животных 30 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-групп) и субмаксимальной (на 53 % у особей 60 $\alpha$ -ЛК-группы) работоспособности мышцы, а также более высокую в сравнении с контролем устойчивость мышцы к утомлению и большую скорость ее восстановления после утомления.

**Ключевые слова:** скелетная мышца, антиоксиданты,  $\alpha$ -липовая кислота, крысы.

### **ВВЕДЕНИЕ**

В последние десятилетия в клинической и спортивной медицине возрос интерес к метаболитным препаратам, способным не только корректировать обменные нарушения в организме, но и облегчать течение ряда патологических процессов, замедлять развитие нейродегенеративных заболеваний, а также повышать функциональные возможности скелетных мышц (СМ) и их устойчивость к физическим нагрузкам. Одним из таких препаратов является  $\alpha$ -липовая кислота ( $\alpha$ -ЛК), обладающая широким спектром действия.

$\alpha$ -ЛК – условно незаменимая кислота жирного ряда, которая в норме синтезируется в печени и других тканях, но при различных патологических состояниях синтез ее нарушается [1]. Первоначально была установлена способность  $\alpha$ -ЛК выступать кофактором для митохондриальных ферментов (дигидролипоилацетилтрансферазы,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы и декарбоксилазы  $\alpha$ -кетокислот с разветвленной цепью) и оказывать влияние на активность других ферментов энергетического обмена [2]. Позднее были обнаружены мощные антиоксидантные свойства  $\alpha$ -ЛК благодаря наличию двух тиоловых групп и способности связывать радикалы и свободные ионы железа [3]. Кроме того, она взаимодействует с другими антиоксидантами, участвует в рециклировании глутатиона, витаминов Е и С, тем самым поддерживая водный и липидный антиоксидантный статус клеток [4].

Дефицит  $\alpha$ -ЛК в животном организме, вызванный нарушением экспрессии  $\alpha$ -ЛК-синтазы вследствие генных аномалий, сахарного диабета (СД) II типа или под действием фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), приводит к снижению активности пируватдегидрогеназного комплекса и ослаблению окисления пирувата, лактацидозу, мышечной гипотонии, повышению уровня глицина в плазме и моче, неонатальной эпилепсии [5], а также общему нарушению антиоксидантной защиты в клетках, что предопределяет усиление воспаления, инсулинорезистентности и митохондриальной дисфункции [6].

$\alpha$ -ЛК обладает липотропной активностью, обусловленной ее способностью активировать образование коэнзима А, облегчать перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в митохондрии, ускорять окисление жирных кислот [7], что предопределяет ее мембранопротективный и антиатерогенный эффекты. Доказано положительное влияние  $\alpha$ -ЛК на эндотелий сосудов, обусловленное ослаблением под ее влиянием воспалительных [8] и тромботических [9] механизмов повреждения сосудистой стенки, а также подавлением агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой [10], что может оказаться полезным в профилактике сердечно-сосудистых патологий, в том числе инсультов и инфарктов.

Установлена способность  $\alpha$ -ЛК уменьшать накопление жиров в мышечной ткани при высококалорийной диете и предотвращать развитие ожирения [11], что может отчасти достигаться за счет снижения экспрессии генов, кодирующих ферменты липогенеза [12], активации АМФзависимой протеинкиназы (АМПК) и АМПК-независимых путей, предопределяющих уменьшение липогенеза в печени и накопления липидов в СМ и других периферических тканях [13], а также ослабление дифференцировки адипоцитов и усиление их АМПК-зависимой аутофагии [14]. Повышение активности АМПК в скелетных мышечных волокнах (МВ) снижает накопление триглицеридов и увеличивает окисление жирных кислот в них, а также усиливает инсулин-индуцированное поглощение ими глюкозы, что предопределяет повышение эффективности инсулиновых влияний на МВ [15] и является весьма полезным при СД. Кроме того, АМПК способствует образованию 1- $\alpha$  коактиватора  $\gamma$ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC-1 $\alpha$ ), который, в свою очередь, стимулирует образование новых митохондрий в клетках [16]. Все эти эффекты  $\alpha$ -ЛК обуславливают ее энерготропное,

антигипоксическое, инсулиноблегающее и антидиабетическое действие.

В исследованиях *in vitro* была установлена способность  $\alpha$ -ЛК снижать активность индуцибельной NO-синтазы, предопределяющей образование большого количества NO внутри клеток, пероксинитритный стресс и их гибель [17], и усиливать экспрессию эндотелиальной NO-синтазы [18], обуславливающей вазодилатацию местных сосудов и улучшение органного кровотока [19]. Благодаря отмеченным эффектам на систему оксида азота  $\alpha$ -ЛК очевидно способна оказывать органопротекторное действие при хронических дисфункциях различных органов [20].

В ряде модельных экспериментов на животных и клинических наблюдениях на людях доказана эффективность  $\alpha$ -ЛК в оптимизации течения черепно-мозговых травм [21], острых и хронических расстройств мозгового кровообращения [22], компенсации и замедлении развития различных нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера [23], болезни Паркинсона [24], бокового амиотрофического склероза [25]. Установлена способность  $\alpha$ -ЛК оказывать позитивное влияние не только на центральную, но и на периферическую нервную систему, в частности, повышать выживаемость шванновских клеток, от которых зависит восстановление оболочки периферических нервов [26], угнетать апоптоз нейронов и глии путем ингибирования активности каспаз 3 и 9 [27].

Наконец, в ряде наблюдений на людях и модельных экспериментах на животных показана эффективность  $\alpha$ -ЛК в предотвращении мышечных патологий, вызванных различными факторами. В частности, доказана эффективность  $\alpha$ -ЛК в улучшении функционального состояния СМ и переносимости физической нагрузки при метаболической миопатии, обусловленной патологиями дыхательной цепи митохондрий и путей накопления гликогена [28], предотвращении атрофии мышц, вызванной 3-недельной разгрузкой задних конечностей, путем активации митохондриального биогенеза и уменьшения окислительного стресса [29], нивелировании снижения мышечной массы и площади поперечного сечения МВ при СД II типа в результате ингибирования экспрессии миогенина и миостатина [30], защите МВ от ишемического повреждения, индуцированного ишемией-реперфузией, путем снижения продукции ФНО- $\alpha$  [31].

$\alpha$ -ЛК оказалась также эффективной в ослаблении повреждений МВ, вызванных старением. В частности, в литературе имеются сообщения о способности  $\alpha$ -ЛК уменьшать выраженность изменений в МВ, типичных для окислительного стресса и старения, путем повышения активности эндогенных антиоксидантных ферментов в них и уменьшения экспрессии провоспалительных агентов [32], поддерживать целостность митохондриальных мембран МВ у старых животных, что предотвращает высвобождение из них в цитозоль цитохрома с и фермента р-53 и индуцированные ими активацию каспазы 3 и протеолиз миофибрилл, а также апоптоз МВ [33].

Установлена эффективность  $\alpha$ -ЛК в защите МВ от повреждений, вызванных тяжелыми физическими нагрузками, путем ослабления окислительного стресса [34], повышении устойчивости СМ к истощающим физическим нагрузкам, в том числе в результате меньшей степени накопления активных форм кислорода и менее

выраженного ацидоза после их выполнения [35].

Вместе с тем, не все специалисты признают способность  $\alpha$ -ЛК оказывать позитивное влияние на организм и улучшать функциональные параметры скелетной мускулатуры. Так, некоторые авторы [36] свидетельствуют в пользу ослабления под действием  $\alpha$ -ЛК активности пути mTOR/p70S6 в МВ, что предопределяет ослабление синтеза белка в них. В то же время в литературе встречаются и противоположные сообщения [37] об усилении синтеза белка в икроножной мышце животных под действием  $\alpha$ -ЛК (в дозе 50 мг/кг). В исследованиях Strobel N.A. и соавт. [38], выполненных *in vivo*, показано, что прием антиоксидантов ( $\alpha$ -ЛК и витамина Е) приводил к снижению экспрессии PGC-1 $\alpha$ , цитохром-с-оксидазы IV и активности цитрат-синтазы как у нетренированных, так и у тренированных животных, что свидетельствует в пользу подавления биогенеза митохондрий в СМ независимо от состояния тренировки. Эти результаты противоречат данным других авторов [36, 39], наблюдавших повышение экспрессии PGC-1 $\alpha$  и обусловленное этим усиление биогенеза митохондрий под действием  $\alpha$ -ЛК *in vitro* и *in vivo*.

Некоторые специалисты указывают в пользу зависимости эффектов  $\alpha$ -ЛК на структуры организма от ее дозы, возраста животных и типа ткани. Так, в исследованиях на мышах установлено, что  $\alpha$ -ЛК в малых дозах (10 мг/кг) может оказывать прооксидантное действие, тогда как в высоких (100 мг/кг) более выражено ее антиоксидантное действие [40]. В то же время в работе других авторов [41], напротив, было обнаружено прооксидантное действие высоких доз  $\alpha$ -ЛК (100 мг/кг/день, в течение 14 дней) в тканях старых крыс, которое зависело от измененного гомеостаза селена и марганца. Kayali R. и соавт. [42] считают, что прооксидантное действие  $\alpha$ -ЛК зависит не только от дозы препарата, но и от постмитотического типа ткани и свидетельствуют, в частности, в пользу усиления оксидативного стресса в мозге старых крыс, получавших  $\alpha$ -ЛК, но при этом отсутствии выраженных различий в скелетной мышечной ткани старых животных, получавших и не получавших  $\alpha$ -ЛК. В связи с этим в литературе высказывается мнение о двойственном действии  $\alpha$ -ЛК на оксидативный стресс, что ставит под сомнение безопасность ее применения [43]. И, в частности, в исследованиях Kim J. I. и соавт. [44] получен факт гибели клеток вследствие повышения концентрации активных форм кислорода в них под действием  $\alpha$ -ЛК, что дает авторам основание рассматривать  $\alpha$ -ЛК в качестве возможного средства противоопухолевой защиты.

В литературе встречаются и сообщения, согласно которым позитивные эффекты  $\alpha$ -ЛК на различные ткани организма проявляются только при определенных патологиях и состояниях, в том числе обуславливающих нарушение антиоксидантного статуса клеток, и фактически не выражены в норме. Так, в исследованиях Saengsirisuwan V. и соавт. [45] показано, что  $\alpha$ -ЛК (30 мг/кг/день, в течение 6 недель) повышает потребление СМ глюкозы из крови только у тучных крыс линии Цукер, проявляющих инсулинорезистентность, и не влияет на поглощение глюкозы из крови у чувствительных к инсулину худых крыс этой линии. Согласно данным Rossman M. J. и соавт. [46], прием антиоксидантного

коктейля, включающего  $\alpha$ -ЛК, обусловил снижение содержания свободных радикалов в крови больных хронической обструктивной болезнью легких только у людей с исходно высоким их содержанием, но это снижение содержания свободных радикалов существенно не влияло на выносливость и утомляемость четырехглавой мышцы бедра. В других исследованиях на молодых и пожилых добровольцах [47] установлено, что  $\alpha$ -ЛК, вводимая в комплексе с витаминами С и Е, предопределяла улучшение перфузии голени и окислительной способности мышц во время упражнений только у пожилых людей и не оказывала существенного влияния на гемодинамику у молодых. Авторы предполагают, что  $\alpha$ -ЛК оказывается эффективной в плане улучшения метаболического резерва СМ только у пожилых людей, для которых характерно нарушение окислительного потенциала.

Иными словами, согласно мнению некоторых исследователей, позитивные эффекты  $\alpha$ -ЛК могут проявляться только под действием определенных ее доз, выражены не во всех тканях и реализуются только при наличии определенных патологий, в том числе в случае исходно нарушенного антиоксидантного статуса клеток.

В связи с противоречивыми данными относительно эффектов  $\alpha$ -ЛК на мышечную систему представляет интерес выяснить характер влияния длительного ее введения на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата. В связи с этим *целью настоящей работы* явилось изучение в экспериментах на животных функциональных параметров СМ смешанного типа с преобладанием гликолитических волокон (*m. tibialis anterior*), составляющей большинство в мышечном аппарате млекопитающих, в динамике введения  $\alpha$ -ЛК в умеренной фармакологической дозе (35 мг/кг) на протяжении от 10 до 60 дней.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все эксперименты выполнены в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [48]. Животные содержались в помещении кафедры физиологии человека и животных Донецкого национального университета с температурой воздуха 22 °С и 12-часовым циклом свет/темнота, имели свободный доступ к воде и пище. Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта были составлены в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (директива 86/609/ЕЕС).

Исследования проводились на 40 половозрелых молодых крысах-самках 4-5-ти месячного возраста с исходной массой тела 190–200 г. Животные были первоначально случайным образом разделены на 2 группы: контрольную (n=10, интактная, не подвергалась никаким воздействиям, К-группа) и опытную (n=30, животные получали  $\alpha$ -липоевую кислоту,  $\alpha$ -ЛК-группа).  $\alpha$ -ЛК (торговая марка «Берлитион 600», BERLIN-CHEMIE, Германия) вводили ежедневно в дозе 35 мг/кг, подкожно на протяжении 10, 30 и 60 дней. Таким образом, опытная группа была в последующем разделена на 3 подгруппы (по 10 животных в каждой) в зависимости от количества полученных инъекций  $\alpha$ -ЛК: 10 $\alpha$ -ЛК-, 30 $\alpha$ -ЛК- и 60 $\alpha$ -

ЛК-группы, что позволило нам исследовать функциональное состояние мышцы в динамике введения препарата.

По окончании сроков введения  $\alpha$ -ЛК 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 подвигали под него раздражающие электроды. Стопу задней лапки животного крепили зажимом, на уровне большого пальца затягивали лигатуру, соединенную с потенциометрическим датчиком, в среднюю часть передней большеберцовой мышцы вводили отводящие игольчатые электроды.

Вначале регистрировали одиночный М-ответ мышцы, индуцированный раздражением 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 (ДЕ) мышцы (методика Galea V. [49]).

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.

На следующем этапе мышца выполняла утомляющую работу (УР) в режиме

гладкого тетануса с внешней нагрузкой 70 г вплоть до полного расслабления на фоне продолжающейся электрической стимуляции. Тетаническое сокращение мышцы, как и в предыдущем случае, индуцировали путем раздражения сверхпороговым электрическим током малоберцового нерва (70 имп/с, длительность импульсов – 0,5 мс, сила тока – 1000 мкА). На основании полученных записей определяли максимальную амплитуду тетанического сокращения мышцы, скорость сокращения, продолжительность удержания амплитуды сокращения на максимальном уровне (период максимальной работоспособности) и до момента полурасслабления (период субмаксимальной работоспособности).

После выполнения мышцей УР 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 УР 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.

#### **Статистическая обработка**

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  $\alpha$ -липоевой кислоты на электрофизиологические параметры мышцы.** Введение  $\alpha$ -ЛК обуславливало увеличение амплитуды М-ответов мышцы без значимого изменения их длительности. Так, у животных 10 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-групп амплитуда М-волны превосходила контрольное значение на 135–130 % ( $p < 0,05$ , см. табл. 1). Наблюдаемый факт может быть обусловлен увеличением степени синхронизации возбуждения МВ, амплитуды их потенциала действия и возможной их гипертрофией. Вместе с тем, значимое относительно контроля увеличение массы мышцы наблюдалось только спустя 30–60 дней введения  $\alpha$ -ЛК (см. табл. 2). Кроме того, именно спустя 30–60 дней применения  $\alpha$ -ЛК наблюдалось значимое относительно контроля увеличение количества активируемых ДЕ мышцы ( $p < 0,05$ , см. табл. 2), что, наряду с увеличением ее массы, косвенно свидетельствует в пользу возможной гипертрофии МВ.

Таблица 1

Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ ) некоторых параметров М-ответа передней большеберцовой мышцы крыс контрольной группы и животных, получавших  $\alpha$ -липовую кислоту ( $\alpha$ -ЛК) на протяжении от 10 до 60 дней

Группа животных	Параметры М-ответа					
	Латентный период, мс		Амплитуда, мВ		Длительность, мс	
	исходный	после УР	исходная	после УР	исходная	после УР
К	1,2 $\pm$ 0,05	1,3 $\pm$ 0,06	2,6 $\pm$ 0,22	1,7 $\pm$ 0,25 (-36 $\pm$ 8,4 $\bullet$ )	5,5 $\pm$ 0,51	7,6 $\pm$ 0,62 (+38 $\pm$ 3,9 $\bullet$ )
10 $\alpha$ -ЛК	1,3 $\pm$ 0,05	1,5 $\pm$ 0,11	6,2 $\pm$ 0,68 [+135*]	3,5 $\pm$ 0,48 (-44 $\pm$ 8,6 $\bullet$ ) [+108*]	7,2 $\pm$ 0,77	13,3 $\pm$ 1,96 (+86 $\pm$ 10,4 $\bullet$ ) [+76*]
30 $\alpha$ -ЛК	1,3 $\pm$ 0,04	1,6 $\pm$ 0,14	6,7 $\pm$ 0,82 [+157*]	3,5 $\pm$ 0,53 (-49 $\pm$ 6,2 $\bullet$ ) [+108*]	6,9 $\pm$ 0,74	11,6 $\pm$ 0,92 (+69 $\pm$ 10,5 $\bullet$ ) [+53*]
60 $\alpha$ -ЛК	1,3 $\pm$ 0,05	1,6 $\pm$ 0,16	6,0 $\pm$ 0,76 [+130*]	3,1 $\pm$ 0,49 (-48 $\pm$ 6,0 $\bullet$ ) [+88*]	6,6 $\pm$ 0,52	11,1 $\pm$ 0,91 (+67 $\pm$ 10,4 $\bullet$ ) [+46*]

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

Способность  $\alpha$ -ЛК усиливать биосинтез миогенных белков была обнаружена в исследованиях ряда авторов. Так, установлена способность  $\alpha$ -ЛК (в дозе 50 мг/кг) повышать синтез белка в МВ икроножной мышцы животных, и этот эффект, по мнению авторов, реализуется через активацию посредством TLR2 сигнального пути PI3K/Akt [37]. На миотрубках C2C12 обнаружена способность  $\alpha$ -ЛК стимулировать синтез белка в МВ несколько другим путем: через усиление экспрессии PPAR $\beta$  и инактивацию сигнального пути JNK [50].

Вместе с тем, в исследованиях на культивируемых клетках C2C12 миобластомы старых мышей, которым в течение 1 месяца добавляли  $\alpha$ -ЛК к питьевой воде (0,75 %), показано, что  $\alpha$ -ЛК ослабляет фосфорилирование и соответственно активность mTOR и p70S6k, что приводит к ослаблению белкового синтеза в МВ [36].

В литературе существуют и сведения относительно того, что  $\alpha$ -ЛК существенно не влияет на протеосинтез в МВ. Так, в исследованиях на крысах линии Цукер с ожирением и инсулинорезистентностью показано, что  $\alpha$ -ЛК, добавляемая к инкубируемым МВ *in vitro* (в концентрации 2 мМ), как и предварительное ее введение в животный организм (50 мг/кг/сутки, на протяжении 10 дней), не отразилось на скорости синтеза и деградации белков в МВ эпитрохлеарной мышцы, в отличие от эффекта инсулина, который стимулировал белковый синтез в МВ [51]. Вместе с тем, известна способность  $\alpha$ -ЛК повышать



чувствительность и эффективность действия инсулина на СМ [15], что может косвенно стимулировать белковый синтез в МВ и вызывать их некоторую гипертрофию.

Таблица 2

**Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ ) массы передней большеберцовой мышцы и количества активируемых двигательных единиц (ДЕ) у контрольных животных и крыс, получавших  $\alpha$ -липоевую кислоту ( $\alpha$ -ЛК) на протяжении от 10 до 60 дней**

Группа животных	Масса мышцы, мг	Количество активируемых двигательных единиц	
		исходное (до УР)	после УР
К	399,8±6,81	14,1±1,21	10,4±0,91, (-26±2,0●)
10 $\alpha$ -ЛК	394,0±10,96	18,5±1,68	15,5±1,62, [+49*]
30 $\alpha$ -ЛК	440,5±14,17, [+10*]	25,1±2,93, [+78*]	21,9±3,14, [+110*]
60 $\alpha$ -ЛК	470,4±15,52, [+18*]	29,5±3,56, [+109*]	26,4±3,76, [+154*]

*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 %,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, в основе наблюдаемого нами спустя 30–60 дней введения  $\alpha$ -ЛК увеличения амплитуды М-ответов мышцы без значимого изменения их длительности, возрастания массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ может отчасти лежать возможная гипертрофия МВ. Повышение же амплитуды М-ответов у крыс 10 $\alpha$ -ЛК-группы, вероятнее всего, обусловлено возможным увеличением амплитуды потенциалов действия МВ или степени синхронизации возбуждения в мышце, поскольку оно не сочеталось с увеличением мышечной массы и количества активируемых ДЕ.

$\alpha$ -ЛК определенным образом повлияла на характер изменения параметров М-ответа мышцы после выполнения УР. Так, исходно повышенная относительно контроля амплитуда М-ответа у животных всех  $\alpha$ -ЛК-групп уменьшалась после УР относительно исходного уровня примерно в такой же степени (на 44–49 % у животных 10 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-групп), как и у контроля (на 36 %), но оставалась значимо выше соответствующего контрольного значения ( $p < 0,05$ , см. табл. 1). Вместе с тем, длительность М-ответов мышцы у крыс  $\alpha$ -ЛК-групп после УР возрастала относительно исходных значений в гораздо большей степени (на 86–67 % у животных 10 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-групп), чем у контроля (на 38 %,  $p < 0,05$ , см. табл. 1). Кроме того, у крыс  $\alpha$ -ЛК-групп не наблюдалось значимого относительно исходного уровня уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы после УР, типичного для контрольных особей (см. табл. 2). Отсутствие значимого уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы на фоне более существенного удлинения М-ответов после УР у животных  $\alpha$ -ЛК-групп косвенно свидетельствует о

выключении меньшего количества МВ из возбуждения после утомления, а, значит, о более высокой устойчивости мышцы к утомлению и, возможно, большей скорости восстановления мышцы после утомления.

В пользу позитивного влияния  $\alpha$ -ЛК на устойчивость СМ к утомлению указывают и другие авторы. Так, установлено участие  $\alpha$ -ЛК в метаболизме пирувата, обуславливающее ее способность предотвращать метаболический ацидоз, и, как следствие, развитие утомления [52], а в исследованиях на высококвалифицированных спортсменах показано, что 21-дневный пероральный прием  $\alpha$ -ЛК (в дозе 600 мг/сутки) сопровождался увеличением уровня физической работоспособности [53].

В ряде работ обнаружена способность  $\alpha$ -ЛК усиливать антиоксидантную защиту, увеличивать окислительную способность СМ, уменьшая вызванный физическими упражнениями окислительный стресс в них и защищая МВ от повреждений, индуцированных активными формами кислорода, после физических нагрузок. Так, в исследованиях на крысах, которым в пищевой рацион добавляли антиоксидантные компоненты, в том числе  $\alpha$ -ЛК (в дозе 50 мг/кг), установлено, что животные, получавшие антиоксиданты, характеризовались более высокой в сравнении с интактными крысами, устойчивостью к физической нагрузке, при этом у них наблюдалась меньшая степень активации аланинтрансминазы, лактатдегидрогеназы и креатинкиназы, менее выраженное снижение уровня глутатион-S-трансферазы и общей антиоксидантной активности плазмы, а также меньшая степень повышения содержания активных форм кислорода после выполнения истощающих физических упражнений [35]. Кроме того, антиоксидантные добавки увеличивали экспрессию белков митохондриальных комплексов I, II и III, концентрацию мтДНК и факторов транскрипции, участвующих в митохондриальном биогенезе в СМ. Эти данные свидетельствуют о том, что антиоксидантные добавки могут уменьшить окислительное повреждение в митохондриях, вызванное физической нагрузкой, что обуславливает повышение физической работоспособности и ускорение восстановления после утомления.

В пользу способности  $\alpha$ -ЛК, даже при кратковременном ее введении, улучшать устойчивость СМ к физическим нагрузкам благодаря антиоксидантному действию указывают и другие авторы. Так, в исследованиях на лошадях, которые на протяжении 5 недель получали  $\alpha$ -ЛК (в дозе 25 мг/кг/сутки), установлено ослабление образования свободных радикалов в средней ягодичной мышце и степени увеличения их концентрации в крови после физической нагрузки в сравнении с животными, не получавшими  $\alpha$ -ЛК [54]. Кроме того,  $\alpha$ -ЛК повышала концентрацию общего глутатиона в мышцах лошадей как в покое, так и при восстановлении. Аналогичные данные получены на цыплятах-бройлерах, получавших в качестве пищевой добавки  $\alpha$ -ЛК (в дозе 300 мг/кг) и характеризовавшихся снижением концентрации малонового диальдегида (МДА) – показателя перекисного окисления липидов – в сыворотке, печени и мышцах ног у птиц, а также значительным увеличением содержания глутатиона в печени и  $\alpha$ -токоферола в мышцах ног [55]. В исследованиях на крысах, получавших в течение 5 дней  $\alpha$ -ЛК (в дозе 100 мг/кг/сутки, перорально) и выполнявших аэробные

упражнения (бег на беговой дорожке в течение 30 минут в день), показано понижение в сравнении с интактными животными концентрации МДА в подошвенной и икроножной мышцах и повышение концентрации токоферола, активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [56]. Причем наиболее выражены эти изменения были в икроножной мышце, особенно чувствительной к окислительному стрессу. Эти данные указывают в пользу способности  $\alpha$ -ЛК в сочетании с аэробными упражнениями ослаблять перекисное окисление липидов в СМ.

В то же время в литературе имеются и сообщения, согласно которым прием добровольцами  $\alpha$ -ЛК (в дозе 600 мг/сутки, на протяжении 8 дней) не устранял различий в антиоксидантной системе глутатиона между нетренированными и тренированными мужчинами, но модулировал про-антиоксидантный ответ мышцы на повреждающие упражнения, защищая МВ от повреждений путем ослабления окислительного стресса [34]. В исследованиях на здоровых добровольцах установлено, что потребление высоких доз  $\alpha$ -ЛК (1200 мг/сутки, в течение 10 дней до тренировки) приводило к двукратному повышению концентрации  $H_2O_2$  и прооксидантных веществ в сыворотке крови перед тренировкой, но при этом предотвращало повышение концентрации NO и продуктов перекисного окисления липидов через 20 мин, 24 часа и 48 часов после тренировки [57]. Кроме того, применение  $\alpha$ -ЛК обуславливало существенное повышение уровня эритропоэтина в крови через 24 и 48 часов после тренировки, но при этом уменьшение активности креатинкиназы – основного маркера повреждения МВ. В аналогичных исследованиях других авторов [58] также показано, что прием  $\alpha$ -ЛК (в дозе 1200 мг/сутки, в течение 10 дней до тренировки) приводил к существенному повышению уровня  $H_2O_2$  в крови, но предотвращал увеличение концентрации NO после тренировки, при этом наблюдалась тенденция к снижению активности креатинкиназы, увеличение редокс-статуса тиола, а также концентрации IL-6 и IL-10 через 20 минут после тренировки и снижение уровня IL-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  до и после тренировки, что предопределило усиление регенерации поврежденных мышц вследствие изменения воспалительного ответа.

Установлены и другие механизмы повышения устойчивости СМ к утомлению под действием  $\alpha$ -ЛК. Так, в исследованиях на лошадях, которые на протяжении 5 недель получали  $\alpha$ -ЛК (в дозе 25 мг/кг/сутки), показано усиление синтеза белков теплового шока HSP90 и HSP70 в МВ и обусловленное этим повышение их устойчивости к аэробным физическим нагрузкам [59]. Кроме того, у животных, получавших  $\alpha$ -ЛК, наблюдалось повышение активности цитрат-синтазы в СМ в покое и меньшая, чем у интактных животных, степень повышения уровня лактата в крови во время физической нагрузки и концентрации аспаратаминотрансферазы и креатинкиназы в плазме крови во время восстановления.

Вместе с тем, в литературе встречаются и сообщения [48], согласно которым прием антиоксидантного коктейля, включающего  $\alpha$ -ЛК, обусловил снижение содержания свободных радикалов в крови больных хронической обструктивной болезнью легких только у людей с исходно высоким их содержанием, но это снижение содержания свободных радикалов существенно не влияло на

выносливость и утомляемость четырехглавой мышцы бедра. В других исследованиях на молодых и пожилых добровольцах [49] установлено, что  $\alpha$ -ЛК, вводимая в комплексе с витаминами С и Е, обуславливала улучшение перфузии голени и окислительной способности СМ во время упражнений только у пожилых людей и не оказывала существенного влияния на гемодинамику у молодых, что указывает в пользу позитивного влияния  $\alpha$ -ЛК только при нарушении окислительного потенциала.

Таким образом, литературные данные относительно эффективности  $\alpha$ -ЛК в повышении устойчивости мышц к утомлению неоднозначны. В наших исследованиях получены факты, косвенно указывающие в пользу более высокой устойчивости к утомлению передней большеберцовой мышцы и большей скорости ее восстановления после утомления у животных  $\alpha$ -ЛК-групп.

Следовательно, применение  $\alpha$ -ЛК обуславливало увеличение амплитуды М-ответов мышцы на фоне неизменной их длительности. Кроме того, спустя 30–60 дней введения  $\alpha$ -ЛК наблюдалось увеличение относительно контроля массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ, что на фоне возросшей амплитуды М-ответов косвенно свидетельствует в пользу возможной гипертрофии МВ. Наконец, для животных  $\alpha$ -ЛК-групп была характерна более высокая, в сравнении с контролем, устойчивость мышцы к утомлению и большая скорость ее восстановления после УР. В пользу этого свидетельствует отсутствие, типичного для контроля, значимого уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы после УР. В то же время в связи с участием у животных  $\alpha$ -ЛК-групп в вызванном возбуждении мышцы после УР большего, в сравнении с контролем, количества МВ, длительность М-ответов у них после УР возрастала в большей степени, чем у контроля.

**Влияние  $\alpha$ -липоевой кислоты на сократительную функцию мышцы.** Длительное введение  $\alpha$ -ЛК определенным образом отразилось как на параметрах исходных одиночных сокращений передней большеберцовой мышцы, так и на характере их изменения после выполнения УР.

Так, спустя первые 10 дней введения  $\alpha$ -ЛК амплитуда исходных одиночных сокращений мышцы, их латентный период, скорость сокращения и расслабления значимо не отличались от соответствующих контрольных значений, тогда как скорость расслабления несколько возрастала (на 23 %,  $p < 0,05$  относительно контроля, см. табл. 3). Некоторое увеличение скорости расслабления у животных 10 $\alpha$ -ЛК-группы, вероятнее всего, связано с улучшением энергообмена в МВ.

Несмотря на отсутствие существенных изменений параметров исходных одиночных сокращений мышцы животных 10 $\alpha$ -ЛК-группы, для них не было характерно типичное для К-животных, значимое относительно исходного уровня уменьшение амплитуды одиночных сокращений мышцы после УР (см. табл. 3). Данный факт на фоне обсуждаемого ранее отсутствия уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы после УР у крыс 10 $\alpha$ -ЛК-группы (см. табл. 2) служит еще одним доказательством в пользу более высокой устойчивости их мышцы к утомлению и большей скорости ее восстановления после УР.

Таблица 3

Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ ) параметров одиночного сокращения мышцы контрольных животных и крыс, получавших  $\alpha$ -липоевую кислоту ( $\alpha$ -ЛК) на протяжении от 10 до 60 дней

Параметры одиночного сокращения	Группы животных			
	К	10 $\alpha$ -ЛК	30 $\alpha$ -ЛК	60 $\alpha$ -ЛК
Амплитуда одиночного сокращения, мм				
исходная	3,0 $\pm$ 0,22	2,9 $\pm$ 0,23	3,7 $\pm$ 0,23, [+24*]	3,9 $\pm$ 0,26, [+29*]
после УР	2,3 $\pm$ 0,21 (-24 $\pm$ 2,2●)	3,0 $\pm$ 0,33	4,9 $\pm$ 0,26 (+32 $\pm$ 5,4●), [+114*]	5,2 $\pm$ 0,45 (+34 $\pm$ 6,2●), [+127*]
Латентный период, одиночного сокращения мс				
исходный	11,2 $\pm$ 0,57	12,6 $\pm$ 0,65	10,9 $\pm$ 0,69	11,1 $\pm$ 0,55
после УР	16,0 $\pm$ 0,83 (+43 $\pm$ 7,5●)	17,8 $\pm$ 0,94 (+42 $\pm$ 8,4●)	15,3 $\pm$ 0,70 (+39 $\pm$ 7,1●)	16,2 $\pm$ 1,13 (+46 $\pm$ 8,2●)
Скорость укорочения при одиночном сокращении, мм/мс				
исходная	0,10 $\pm$ 0,005	0,09 $\pm$ 0,007	0,11 $\pm$ 0,006	0,12 $\pm$ 0,007
после УР	0,09 $\pm$ 0,008	0,07 $\pm$ 0,008	0,12 $\pm$ 0,007, [+33*]	0,13 $\pm$ 0,011, [+40*]
Скорость расслабления при одиночном сокращении, мм/мс				
исходная	0,05 $\pm$ 0,004	0,07 $\pm$ 0,004, [+23*]	0,07 $\pm$ 0,003, [+25*]	0,07 $\pm$ 0,006, [+34*]
после УР	0,04 $\pm$ 0,004	0,06 $\pm$ 0,008	0,09 $\pm$ 0,004, [+99*]	0,09 $\pm$ 0,013, [+106*]

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

Спустя 30 и 60 дней введения  $\alpha$ -ЛК, как уже обсуждалось ранее, наблюдалось значимое относительно контроля увеличение массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ ( $p < 0,05$ , см. табл. 2), косвенно свидетельствующее в пользу возможной гипертрофии МВ. Кроме того, у животных 30 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-групп значимо относительно контроля возрастала амплитуда одиночных сокращений (на 24–29 %,  $p < 0,05$ , см. табл. 3) и оставалась увеличенной относительно контроля скорость расслабления (на 25–34 %,  $p < 0,05$ ), что было характерно и для крыс 10 $\alpha$ -ЛК-группы (см. табл. 3). Таким образом, длительное введение  $\alpha$ -ЛК обусловило улучшение параметров исходных одиночных сокращений мышцы, в основе которого могут лежать как некоторая гипертрофия МВ, так и улучшение энергетического обеспечения и энергообмена в них.

Кроме того, у животных 30 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-групп, подобно 10 $\alpha$ -ЛК-группе, наблюдалась более высокая устойчивость мышцы к утомлению и большая скорость восстановления после утомления. В пользу этого свидетельствуют следующие факты. Во-первых, амплитуда одиночного сокращения мышцы 30 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-групп после УР не только не снижалась относительно исходного уровня, что было характерно для К-животных, а даже значимо увеличивалась (на 32–34 %,  $p < 0,05$ , см.

табл. 3). Во-вторых, скорость укорочения и расслабления после выполнения УР у крыс 30 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-групп, подобно К-животным, не претерпевала значимых изменений относительно исходных значений, но все же уменьшалась после УР в меньшей степени, чем у контроля ( $p < 0,05$ ), в связи с чем превосходила соответствующие контрольные значения ( $p < 0,05$ , см. табл. 3). Наконец, как уже обсуждалось ранее, выполнение УР мышцей животных 30 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-групп не приводило к значимому относительно исходного уровня уменьшению количества активируемых ДЕ мышцы, типичному для К-животных (см. табл. 2).

Таким образом, длительное введение  $\alpha$ -ЛК обуславливало возможную гипертрофию МВ, некоторое увеличение амплитуды одиночных сокращений, повышение их устойчивости к утомлению и скорости восстановления после выполнения УР. В основе отмеченных изменений может лежать уже обсуждаемая нами ранее способность  $\alpha$ -ЛК усиливать синтез белков в МВ, улучшать энергообмен в них, защищать от окислительного стресса и тем самым ускорять процессы восстановления в МВ после их активности.

На заключительном этапе нашей работы мы сочли необходимым выяснить, как изменяются амплитудные, временные параметры тетанического сокращения и работоспособность передней большеберцовой мышцы крыс в динамике введения  $\alpha$ -ЛК. Для этого на нервно-мышечный аппарат наносили сверхпороговые электрические раздражения (длительность импульсов 0,5 мс и сила тока 1000 мкА) с частотой 70 имп/с, что заставляло мышцу работать в режиме гладкого тетануса. Сокращаясь, мышца поднимала груз массой 70 г. Работа мышцы продолжалась до почти полного ее расслабления вследствие утомления на фоне продолжающейся электрической стимуляции малоберцового нерва. На основании записанных эргограмм гладкого тетанического сокращения мышцы определяли максимально достижимую амплитуду тетанического сокращения мышцы, время достижения максимальной амплитуды тетанического сокращения и его скорость, а также продолжительность удержания амплитуды тетануса на максимальном и субмаксимальном уровне (до снижения амплитуды сокращения на 50 % относительно максимально достижимой).

Применение  $\alpha$ -ЛК позитивно влияло на параметры тетанического сокращения мышцы. Так, во всех  $\alpha$ -ЛК-группах наблюдалось значимое относительно контроля укорочение времени достижения максимальной амплитуды тетануса (на 71–82 %,  $p < 0,05$  относительно контроля, см. табл. 4), в результате чего на фоне неизменившейся относительно контроля амплитуды тетануса его скорость существенно возрастала (на 204–379 %,  $p < 0,05$  относительно контроля, см. табл. 4). Кроме того, спустя 30 дней введения  $\alpha$ -ЛК имело место к тому же удлинение периода максимальной работоспособности мышцы (на 50 %,  $p < 0,05$  относительно контроля), которое сохранялось и у животных 60 $\alpha$ -ЛК-группы (см. табл. 4). По окончании 2-х месячного периода введения  $\alpha$ -ЛК на фоне всех описанных изменений наблюдалось еще и удлинение периода субмаксимальной работоспособности мышцы (на 53 %,  $p < 0,05$  относительно контроля, см. табл. 4).

Таблица 4

**Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ ) силовых и временных параметров тетанического сокращения мышцы контрольных животных и крыс, получавших  $\alpha$ -липовую кислоту ( $\alpha$ -ЛК) на протяжении от 10 до 60 дней**

Параметры тетанического сокращения	Группы животных			
	К	10 $\alpha$ -ЛК	30 $\alpha$ -ЛК	60 $\alpha$ -ЛК
Амплитуда тетанического сокращения, мм	13,4 $\pm$ 1,17	11,6 $\pm$ 1,12	11,7 $\pm$ 0,56	11,6 $\pm$ 1,10
Время достижения максимальной амплитуды сокращения, с	0,8 $\pm$ 0,13	0,15 $\pm$ 0,02 [-82*]	0,24 $\pm$ 0,08 [-71*]	0,2 $\pm$ 0,03 [-78*]
Скорость тетанического сокращения, мм/с	16,1 $\pm$ 1,18	77,3 $\pm$ 6,89 [+379*]	49,1 $\pm$ 2,92 [+204*]	63,3 $\pm$ 6,98 [+292*]
Длительность удержания максимальной амплитуды тетанического сокращения (период максимальной работоспособности мышцы), с	3,6 $\pm$ 0,39	4,4 $\pm$ 0,59	5,5 $\pm$ 0,68 [+50*]	7,3 $\pm$ 0,93 [+101*]
Длительность снижения амплитуды сокращения на 50 % относительно максимальной (период субмаксимальной работоспособности мышцы), с	9,1 $\pm$ 1,08	11,3 $\pm$ 1,26	8,5 $\pm$ 0,52	14,1 $\pm$ 1,68 [+53*]

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

Таким образом, применение  $\alpha$ -ЛК сопровождалось некоторым улучшением, в сравнении с контролем, скорости тетанического сокращения мышцы, а также удлинением периодов максимальной и субмаксимальной ее работоспособности. В основе отмеченных изменений может лежать способность  $\alpha$ -ЛК улучшать энергообеспечение МВ [15, 45] и интенсифицировать энергообмен в них [2, 7], предотвращать развитие ацидоза, обуславливающего утомление мышцы [2], поддерживать нормальный биогенез в митохондриях в условиях энергодифицита [60], способствовать улучшению силы мышечных сокращений вследствие усиления синтеза миогенных белков [37, 50], выступать в роли ростового фактора для мышечной ткани [52], стимулировать образование новых митохондрий в МВ путем стимуляции экспрессии PGC-1 $\alpha$  [16], способствовать улучшению мышечного кровотока, усиливая экспрессию эндотелиальной NO-синтазы [18], обуславливающей вазодилатацию местных сосудов и улучшение органного кровотока [17, 19], уменьшать степень оксидации МВ в момент их активности и, как следствие, повышать их устойчивость к утомлению и повреждениям [32, 55, 56, 58].

Подводя итог результатам наших исследований, необходимо заключить, что длительное применение  $\alpha$ -ЛК обусловило увеличение массы передней большеберцовой мышцы, амплитуды одиночного сокращения, скорости тетанического сокращения, удлинение периодов ее максимальной и субмаксимальной работоспособности, а также существенное ускорение восстановления мышцы после выполнения УР.

Полученные нами в модельных экспериментах на животных данные подтверждают позитивное влияние  $\alpha$ -ЛК на мышечный аппарат, в том числе на работоспособность скелетной мышцы и ее устойчивость к утомлению, а также скорость восстановления после УР, что позволяет рассматривать  $\alpha$ -ЛК как одно из средств для повышения функциональных возможностей скелетной мускулатуры.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Введение  $\alpha$ -ЛК в животный организм привело к увеличению амплитуды М-ответов мышцы (на 135–130 % у животных 10 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-групп в сравнении с контролем,  $p < 0,05$ ) без значимого изменения их длительности. Кроме того, спустя 30–60 дней введения  $\alpha$ -ЛК наблюдалось значимое в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ) увеличение количества активируемых двигательных единиц (на 78–109 %) и массы мышцы (на 10–18 %). Эти факты косвенно указывают в пользу возможных улучшения синхронизации возбуждения в мышце, увеличения амплитуды потенциала действия мышечных волокон и их гипертрофии.
2.  $\alpha$ -ЛК позитивно отразилась на сократительной функции передней большеберцовой мышцы, о чем свидетельствуют увеличение в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ) скорости расслабления при одиночном сокращении (на 23–34 % в 10 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-группах), амплитуды одиночных сокращений (на 24–29 % в 30 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-группах) и скорости тетанического сокращения (на 204–379 % в 10 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-группах).
3. Длительное введение  $\alpha$ -ЛК в животный организм обусловило удлинение в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ) периода максимальной (на 50–101% у животных 30 $\alpha$ -ЛК - 60 $\alpha$ -ЛК-групп) и субмаксимальной (на 53 % у особей 60 $\alpha$ -ЛК-группы) работоспособности мышцы.
4.  $\alpha$ -ЛК предопределила более высокую в сравнении с контролем устойчивость мышцы к утомлению и большую скорость ее восстановления после утомления. В пользу этого указывают отсутствие у животных всех  $\alpha$ -ЛК-групп значимого уменьшения амплитуды одиночных сокращений и количества активируемых двигательных единиц мышцы после утомляющей работы, типичное для К-особей, на фоне более существенного в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ) удлинения М-ответов, а также меньшая в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ) степень снижения скорости укорочения и расслабления одиночных сокращений после утомляющей работы у крыс 30 $\alpha$ -ЛК- и 60 $\alpha$ -ЛК-групп.

### Список литературы

1. Воробьева О. В. Альфа-липоевая кислота – спектр клинического применения / О. В. Воробьева // Медицинский алфавит. Больница – все для ЛПУ. – 2012. – № 3. – С. 71–77.
2. Лукьянчук В. Д. Фармакологическая коррекция нарушений энергетического обмена при воспалительно-дистрофическом процессе в парадонте / В. Д. Лукьянчук, О. А. Шпулина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 4. – С. 51–56.



3. Camiolo G.  $\alpha$ -Lipoic Acid Reduces Iron-induced Toxicity and Oxidative Stress in a Model of Iron Overload / G. Camiolo, D. Tibullo, C. Giallongo [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – V. 20, No 3. – P. pii: E609.
4. Строчков И. А. Новый взгляд на возможности альфа-липоевой кислоты: доказанная клиническая эффективность и перспективы (обзор литературы) / И. А. Строчков // *Consilium medicum.* – 2010. – № 2. – С. 89–95
5. Mayr J. A. Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal-onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation / J. A. Mayr, F. A. Zimmermann, C. Fauth [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2011. – V. 89, No 6. – P. 792–797.
6. Kishita Y. Intra-mitochondrial Methylation Deficiency Due to Mutations in SLC25A26 / Y. Kishita, A. Pajak, N. A. Bolar [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2015. – V. 97, No 5. – P. 761–768.
7. Pashaj A.  $\alpha$ -Lipoic acid as a triglyceridelowering nutraceutical / A. Pashaj, M. Xia, R. Moreau // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – V. 93, No 12. – P. 1029–1041.
8. Haghghatdoost F. The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials / F. Haghghatdoost, M. Hariri // *Eur. J. Pharmacol.* – 2019. – V. 849, No 15. – P. 115–123.
9. Kim Y. W. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease / Y. W. Kim, T. V. Byzova // *Blood.* – 2014. – V. 123, No 5. – P. 625–631.
10. Щелконогов В. А. Исследование влияния липосомальной формы  $\alpha$ -липоевой кислоты на систему гемостаза человека / Щелконогов В. А., Саврас К. С., Жигалова К. Н. [и др.] // *Медицинский алфавит.* – 2018. – Т.3. Современная лаборатория, № 26. – С. 52–57.
11. Timmers S. Prevention of high-fat diet-induced muscular lipid accumulation in rats by alpha lipoic acid is not mediated by AMPK activation / S. Timmers, J. de Vogel-van den Bosch, M. C. Towler [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2010. – V. 51, No 2. – P. 352–359.
12. Yi X. Reversal of obesity-induced hypertriglyceridemia by (R)- $\alpha$ -lipoic acid in ZDF (fa/fa) rats / X. Yi, A. Pashaj, M. Xia [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2013. – V. 439, No 3. – P. 390–395.
13. Park K. G. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways / K. G. Park, A. K. Min, E. H. Koh [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – V. 48, No 5. – P. 1477–1486.
14. Nahm J. R. Alpha-lipoic acid attenuates adipocyte differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 cells via AMPK-dependent autophagy / J. R. Nahm, H. S. Noh, J. H. Ha [et al.] // *Life Sci.* – 2014. – V. 100, No 2. – P. 125–132.
15. Lee W. J. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle / W. J. Lee, K. H. Song, E. H. Koh [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – V. 332, No 3. – P. 885–891.
16. Kanabus M. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders / M. Kanabus, S. J. Heales, S. Rahman // *British Journal of Pharmacology.* – 2014. – Vol. 171, No 8. – P. 1798–1817.
17. Emmez H. Anti-apoptotic and neuroprotective effects of alpha-lipoic acid on spinal cord ischemia–reperfusion injury in rabbits / H. Emmez, Z. Yildirim, A. Kale // *Acta Neurochir.* – 2010. – Vol. 152, No 9. – P. 1591–1601.
18. Hurdag C. The effects of alpha-lipoic acid on nitric oxide synthetase dispersion in penile function in streptozotocin-induced diabetic rats / C. Hurdag, H. Ozkara, S. Citci // *Int. J. Tissue React.* – 2005. – V. 27, No 3. – P. 145–150.
19. Toklu H. Z. Neuroprotective Effects of Alpha-Lipoic Acid in Experimental Spinal Cord Injury in Rats / H. Z. Toklu, T. Hakan, H. Celik // *J. Spinal. Cord. Med.* – 2010. – V. 33, No 4. – P. 401–409.
20. Полещук А. В. Влияние альфа-липоевой кислоты на состояние микроциркуляторного русла головного мозга при экспериментальной черепно-мозговой травме у лабораторных животных / А. В. Полещук, К. А. Дроздов, Н. А. Андреева [и др.] // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2012. – № 4. – С. 25–28.
21. Rocamonde B. Lipoic Acid Treatment after Brain Injury: Study of the Glial Reaction / B. Rocamonde, S. Paradells, C. Barcia // *Clin. and Develop. Immunol.* – 2013. – Article ID 521939.
22. Чуканова Е. И. Влияние тиоктацида на клинические проявления и течение дисциркуляторной энцефалопатии / Е. И. Чуканова // *Рус. мед. журн.* – 2010. – Т. 18, № 16. – С. 1027–1030.

23. Shinto L. A Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial of Omega-3 Fatty Acids and Alpha Lipoic Acid in Alzheimer's Disease / L. Shinto, J. Quinn, T. Montine // *J. Alzheimer's Dis.* – 2014. – V. 38, No 1. – P. 111–120.
24. Phillipson T. Management of the aging risk factor for Parkinson's disease / T. Phillipson // *Neurobiology of Aging.* – 2014. – V. 35, No 4. – P. 847–857.
25. Mangelsdorf I. Healing of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case Report / I. Mangelsdorf, H. Walach, J. Mutter // *Complement Med. Res.* – 2017. – V. 24, No 3. – P. 175–181.
26. Sun L.-Q. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose / L.-Q. Sun, Y.-Y. Chen, X.-J. Wang // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – V. 84, No 7. – P. 961–973.
27. Heitzer T. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress / T. Heitzer, B. Finckh, S. Albers // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – V. 31, No 1. – P. 53–61.
28. Vishwanath S. Metabolic myopathy presenting with polyarteritis nodosa: a case report / S. Vishwanath, M. Abdullah, A. Elbalkhi [et al.] // *J. Med. Case Rep.* – 2011. – V. 5, No 1. – P. 262.
29. Liu J. Reloading functionally ameliorates disuse-induced muscle atrophy by reversing mitochondrial dysfunction, and similar benefits are gained by administering a combination of mitochondrial nutrients / J. Liu, Y. Peng, Z. Feng [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2014. – V. 69. – P. 116–128.
30. Hong O. K. Alpha-lipoic acid preserves skeletal muscle mass in type 2 diabetic OLETF rats / O. K. Hong, J. W. Son, H. S. Kwon [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond).* – 2018. – V. 15, No 1. – P. 66.
31. Aydin A. Effects of alpha lipoic acid on ischemia-reperfusion injury in rat hindlimb ischemia model / A. Aydin, A. M. Yildirim // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2016. – V. 22, No 6. – P. 509–515.
32. Favero G. A comparison of melatonin and  $\alpha$ -lipoic acid in the induction of antioxidant defences in L6 rat skeletal muscle cells / G. Favero, L.F. Rodella, L. Nardo Giugno L. // *Age (Dordr).* – 2015. – V. 37, No 4. – P. 9824–9828.
33. Tamilselvan J. Age-dependent upregulation of p53 and cytochrome c release and susceptibility to apoptosis in skeletal muscle fiber of aged rats: role of carnitine and lipoic acid / J. Tamilselvan, G. Jayaraman, K. Sivarajan [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2007. – V. 43, No 12. – P. 1656–1669.
34. Zembron-Lacny A. Assessment of the antioxidant effectiveness of alpha-lipoic acid in healthy men exposed to muscle-damaging exercise / A. Zembron-Lacny, M. Slowinska-Lisowska, Z. Szygula [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – V. 60, No 2. – P. 139–143.
35. Sun M. Mitochondrial nutrients stimulate performance and mitochondrial biogenesis in exhaustively exercised rats / M. Sun, F. Qian, W. Shen [et al.] // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* – 2012. – V. 22, No 6. – P. 764–775.
36. Wang Y. Alpha-Lipoic acid increases energy expenditure by enhancing adenosine monophosphate-activated protein kinase-peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha signaling in the skeletal muscle of aged mice / Y. Wang, X. Li, Y. Guo [et al.] // *Metabolism.* – 2010. – V. 59, No 7. – P. 967–976.
37. Jing Y.  $\alpha$ -Lipoic Acids Promote the Protein Synthesis of C2C12 Myotubes by the TLR2/PI3K Signaling Pathway / Y. Jing, X. Cai, Y. Xu [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2016. – V. 64, No 8. – P. 1720–1729.
38. Strobel N.A. Antioxidant supplementation reduces skeletal muscle mitochondrial biogenesis / N. A. Strobel, J. M. Peake, A. Matsumoto [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2011. – V. 43, No 6. – P. 1017–1024.
39. Mohammed M. A. Alpha-lipoic acid protects against dexamethasone-induced metabolic abnormalities via APPL1 and PGC-1  $\alpha$  up regulation / M. A. Mohammed, M. O. Mahmoud, A. S. Awaad [et al.] // *Steroids.* – 2019. – V. 144. – P. 1–7.
40. Лалетин В. С. Липоевая кислота как потенциальный прооксидант / В. С. Лалетин, Л. С. Колесниченко // *Сибирский медицинский журнал.* – 2010. – Т. 92, № 1. – С. 72–74.
41. Cakatay U. Postmitotic tissue selenium and manganese levels in alpha-lipoic acid-supplemented aged rats / U. Cakatay, R. Kayali, A.R. Kiziler [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2008. – V. 171, No 3. – P. 306–311.
42. Kayali R. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on markers of protein oxidation in post-mitotic tissues of ageing rat / R. Kayali, U. Cakatay, T. Akçay [et al.] // *Cell Biochem. Funct.* – 2006. – V. 24, No 1. – P. 79–85.

43. Cakatay U. Pro-oxidant actions of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid / U. Cakatay // *Med. Hypotheses*. – 2006. – V. 66, No 1. – P. 110–117.
44. Kim J. I. Induction of ER stress-mediated apoptosis by  $\alpha$ -lipoic acid in A549 cell lines / J. I. Kim, S. R. Cho, C. M. Lee [et al.] // *Korean J. Thorac. Cardiovasc.* – 2012. – V. 45, No 1. – P. 1–10.
45. Saengsirisuwan V. Effects of exercise training and antioxidant R-ALA on glucose transport in insulin-sensitive rat skeletal muscle / V. Saengsirisuwan, F. R. Perez, T. R. Kinnick [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – V. 92, No 1. – P. 50–58.
46. Rossman M. J. Oxidative stress and COPD: the effect of oral antioxidants on skeletal muscle fatigue / M. J. Rossman, H. J. Groot, V. Reese [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2013. – V. 45, No 7. – P. 1235–1243.
47. Wray D. W. Antioxidants and aging: NMR-based evidence of improved skeletal muscle perfusion and energetics / D. W. Wray, S. K. Nishiyama, A. Monnet [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – V. 297, No 5. – P. H1870–H1875.
48. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунатян. – Москва: Минздрав РФ, ЗАО «Гриф и К», 2012. – 944 с.
49. Galea V. The number and relative size of motor units estimated by computer / V. Galea, H. De Bruin, R. Cavasin [et al.] // *Muscle and Nerve*. – 1991. – V. 14, No 11. – P. 1123–1130.
50. Rousseau A. S.  $\alpha$ -Lipoic acid up-regulates expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta$  in skeletal muscle: involvement of the JNK signaling pathway / A. S. Rousseau, B. Sibille, J. Murdaca [et al.] // *FASEB J.* – 2016. – V. 30, No 3. – P. 1287–1299.
51. Weinstein R. B. Antioxidant alpha-lipoic acid and protein turnover in insulin-resistant rat muscle / R. B. Weinstein, H. J. Tritschler, E. J. Henriksen // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – V. 30, No 4. – P. 383–388.
52. Трегубова И. А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы / И. А. Трегубова, В. А. Косолапов, А. А. Спасов // *Успехи физиологических наук*. – 2012. – Т. 43, № 1. – С. 75–94.
53. Яценко А. Г. Влияние альфа-липоевой кислоты на функциональное состояние кардиореспираторной системы и уровень физической работоспособности спортсменов высокого класса / А. Г. Яценко, Е. Н. Лысенко, В. Н. Жовтяк [и др.] // *Физическое воспитание студентов творческих специальностей*. – 2003. – № 6. – С. 95–104.
54. Kinnunen S. Alpha-Lipoic acid modulates thiol antioxidant defenses and attenuates exercise-induced oxidative stress in standardbred trotters / S. Kinnunen, N. Oksala, S. Huypää [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2009. – V. 43, No 8. – P. 697–705.
55. Chen P. Dietary lipoic acid influences antioxidant capability and oxidative status of broilers / P. Chen, Q.G. Ma, C. Ji [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2011. – V. 12, No 12. – P. 8476–8488.
56. Chae C.H. The combination of alpha-lipoic acid supplementation and aerobic exercise inhibits lipid peroxidation in rat skeletal muscles / C. H. Chae, C. H. Shin, H.T. Kim // *Nutr. Res.* – 2008. – V. 28, No 6. – P. 399–405.
57. Morawin B. The combination of  $\alpha$ -lipoic acid intake with eccentric exercise modulates erythropoietin release / B. Morawin, D. Turowski, M. Naczka // *Biol. Sport.* – 2014. – V. 31, No 3. – P. 179–185.
58. Zembron-Lacny A. Physical activity and alpha-lipoic acid modulate inflammatory response through changes in thiol redox status / A. Zembron-Lacny, M. Gajewski, M. Naczka // *J. Physiol. Biochem.* – 2013. – V. 69, No 3. – P. 397–404.
59. Kinnunen S. Alpha-Lipoic acid supplementation enhances heat shock protein production and decreases post exercise lactic acid concentrations in exercised standardbred trotters / S. Kinnunen, S. Huypää, N. Oksala [et al.] // *Res. Vet. Sci.* – 2009. – V. 87, No 3. – P. 462–467.
60. Романцова Т. И. Потенциальные возможности применения альфа-липоевой кислоты (Берлитион®300) в лечении метаболического синдрома / Т. И. Романцова, И. С. Кузнецов // *Ожирение и метаболизм*. – 2009. – № 3. – С. 10–14.

EFFECTS OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF  $\alpha$ -LIPOIC ACID ON THE NEUROMUSCULAR APPARATUS IN ANIMAL EXPERIMENTS

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, Russia

E-mail: ver.trush@yandex.ru

The aim of the research was to study in animals experiments the functional parameters of mixed-type skeletal muscle with a predominance of glycolytic fibers (*m. tibialis anterior*), constituting the majority of the muscle apparatus of mammals, in the dynamics of administration of  $\alpha$ -lipoic acid ( $\alpha$ -LA) in a moderate pharmacological dose (35 mg/kg) for a period of 10 to 60 days.

**Methods.** The experiments were performed on sexually mature female rats (190–200 g) divided into 2 groups: the control (n = 10, C-group) and the experimental (n = 30,  $\alpha$ -LA-group), the animals of which received  $\alpha$ -lipoic acid (“Berlition 600”, BERLIN-CHEMIE, Germany) at a dose of 35 mg/kg (daily, subcutaneously) for 10, 30 and 60 days. Thus, the experimental group was subsequently divided into 3 subgroups (n = 10 in each), each of which received a different number of  $\alpha$ -LA injections: 10 (10 $\alpha$ -LA-group), 30 (30 $\alpha$ -LA-group) and 60 (60 $\alpha$ -LA-group).

Upon completion of the  $\alpha$ -LA administration for anesthetized animals (sodium thiopental, 100 mg/kg, intraperitoneally), an acute experiment the electrophysiological and contractile parameters of the anterior tibial muscle were studied using stimulation electromyography and myography. The excitement and contraction of a muscle was induced by suprathreshold electrical current via the fibular nerve stimulation.

**Results.** The administration of  $\alpha$ -LA led to an increase in the amplitude of M-responses of muscle (by 135–130% in animals of 10 $\alpha$ -LA - 60 $\alpha$ -LA-groups compared to control,  $p < 0,05$ ) without significant change in their duration. In addition, after 30-60 days of  $\alpha$ -LA injection, there was a significant increase in the number of activated muscle motor units (by 78–109 %) and muscle mass (by 10–18 %) compared with the control ( $p < 0,05$ ). These facts indirectly testify in favor of possible improvements in the synchronization of excitement in the muscle, an increase in the amplitude of the action potential of muscle fibers and their hypertrophy.

$\alpha$ -LA had a positive effect on the contractile function of the anterior tibial muscle. This is indicated by increase in comparison with control ( $p < 0,05$ ) of the speed of relaxation of a single contraction (by 23–34 % in 10 $\alpha$ -LA - 60 $\alpha$ -LA-groups), the amplitude of single contractions (by 24–29 % in 30 $\alpha$ -LA - 60 $\alpha$ -LA-groups) and the speed of tetanic contraction (by 204–379 % in 10 $\alpha$ -LA - 60 $\alpha$ -LA-groups). Long-term administration of  $\alpha$ -LA caused elongation in comparison with the control ( $p < 0,05$ ) of the maximum (by 50–101 % in animals of 30 $\alpha$ -LA - 60 $\alpha$ -LA-groups) and submaximal (by 53 % in specimens 60 $\alpha$ -LA-group) period of muscle capacity.

$\alpha$ -LA predetermined the higher in comparison with the control muscle resistance to fatigue and higher speed of its recovery after fatigue. This is evidenced by the absence in

animals of all  $\alpha$ -LA-groups of a significant decrease in the amplitude of single contractions and the number of activated muscle motor units after fatigable work (FW), typical for C-individuals, against the background of more significant in comparison with the control ( $p < 0,05$ ) of elongation of M-responses, and less degree of reduction in the speed of shortening and relaxation of single contractions after performing FW compared to control ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** The data obtained in model experiments on animals confirm positive impact of  $\alpha$ -LA on the muscular apparatus, including on operability of a skeletal muscle and its resistance to fatigue and also a recovery rate after FW. These facts allow to consider  $\alpha$ -LA as one of means for increase in functionality of the skeletal muscles.

**Keywords:** skeletal muscle, antioxidants,  $\alpha$ -lipoic acid, rats.

### References

1. Vorob'eva O. V. Alpha-lipoic acid – a spectrum of clinical practice, *Medicinskij alfavit. Bol'nica – vse dlya LPU (Medical alphabet. Hospital – all for medical institutions)*, 3, 71 (2012) (in Russian)
2. Luk'yanchuk V. D., Shpulina O. A. Pharmacological correction of homeostatic energy exchange under conditions of inflammatory-dystrophic process in parodontium, *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya (Experimental and clinical pharmacology)*, **69** (4), 51 (2006) (in Russian)
3. Camiolo G., Tibullo D., Giallongo C., Romano A., Parrinello N.L., Musumeci G., Di Rosa M., Vicario N., Brundo M.V., Amenta F., Ferrante M., Copat C., Avola R., Li Volti G., Salvaggio A., Di Raimondo F., Palumbo G.A.,  $\alpha$ -Lipoic Acid Reduces Iron-induced Toxicity and Oxidative Stress in a Model of Iron Overload, *Int. J. Mol. Sci.*, **20** (3), E609 (2019) DOI: 10.3390/ijms20030609
4. Stokov I. A. A new look at the possibilities of alpha-lipoic acid: proven clinical efficacy and prospects (literature review), *Consilium medicum*, 2, 89 (2010) (in Russian)
5. Mayr J. A., Zimmermann F. A., Fauth C., Bergheim C., Meierhofer D., Radmayr D., Zschocke J., Koch J., Sperl W., Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal-onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation, *Am. J. Hum. Genet.*, **89** (6), 792 (2011). DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.11.011
6. Kishita Y., Pajak A., Bolar N.A., Marobbio C.M., Maffezzini C., Miniero D.V., Monné M., Kohda M., Stranneheim H., Murayama K., Naess K., Lesko N., Bruhn H., Mourier A., Wibom R., Nennesmo I., Jespers A., Govaert P., Ohtake A., Van Laer L., Loeys B.L., Freyer C., Palmieri F., Wredenberg A., Okazaki Y., Wedell A., Intra-mitochondrial Methylation Deficiency Due to Mutations in SLC25A26, *Am. J. Hum. Genet.*, **97** (5), 761 (2015). DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.09.013
7. Pashaj A., Xia M., Moreau R.,  $\alpha$ -Lipoic acid as a triglyceridelowering nutraceutical, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **93** (12), 1029 (2015). DOI: <http://dx.doi.org/10.1139/cjpp-2014-0480>
8. Haghghatdoost F., Hariri M., The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials, *Eur. J. Pharmacol.*, **849** (15), 115 (2019). DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.065
9. Kim Y. W., Byzova T. V., Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease, *Blood*, **123** (5), 625 (2014). DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-512749>
10. Shchelkonogov V. A., Savras K. S., Zhigalova K. N., Chekanov A. V., Baranova O. A., Kazarinov K. D., Mudrov V. P., Solovyova E. Yu., Fedin A. I. Study of liposomal form of alpha-lipoic acid effect on human hemostatic system, *Medicinskij alfavit (Medical alphabet)*, 3 Modern laboratory (26), 52 (2018) (in Russian)
11. Timmers S., de Vogel-van den Bosch J., Towler M. C., Schaart G., Moonen-Kornips E., Mensink R. P., Hesselink M. K., Hardie D. G., Schrauwen P., Prevention of high-fat diet-induced muscular lipid accumulation in rats by alpha lipoic acid is not mediated by AMPK activation, *J. Lipid Res.*, **51** (2), 352 (2010). DOI: 10.1194/jlr.M000992

12. Yi X., Pashaj A., Xia M., Moreau R., Reversal of obesity-induced hypertriglyceridemia by (R)- $\alpha$ -lipoic acid in ZDF (fa/fa) rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **439** (3), 390 (2013). DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.08.063
13. Park K. G., Min A. K., Koh E. H., Kim H. S., Kim M. O., Park H. S., Kim Y. D., Yoon T. S., Jang B. K., Hwang J. S., Kim J. B., Choi H. S., Park J. Y., Lee I. K., Lee K. U., Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways, *Hepatology*, **48** (5), 1477 (2008). DOI: 10.1002/hep.22496
14. Hahm J. R., Noh H. S., Ha J. H., Roh G. S., Kim D. R., Alpha-lipoic acid attenuates adipocyte differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 cells via AMPK-dependent autophagy, *Life Sci.*, **100** (2), 125 (2014). DOI: 10.1016/j.lfs.2014.02.001
15. Lee W.J., Song K.H., Koh E.H., Won J.C., Kim H.S., Park H.S., Kim M.S., Kim S.W., Lee K.U., Park J. Y., Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 332 (3), 885 (2005). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.05.035>
16. Kanabus M., Heales S. J., Rahman S., Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders, *British J. of Pharmacol.*, **171** (8), 1798 (2014). DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.12456>
17. Emmez H., Yildirim Z., Kale A., Anti-apoptotic and neuroprotective effects of alpha-lipoic acid on spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits, *Acta Neurochir.*, **152** (9), 1591 (2010). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-010-0703-9>
18. Hurdag C., Ozkara H., Citci S., The effects of alpha-lipoic acid on nitric oxide synthetase dispersion in penile function in streptozotocin-induced diabetic rats, *Int. J. Tissue React.*, **27** (3), 145 (2005).
19. Toklu H. Z., Hakan T., Celik H., Neuroprotective Effects of Alpha-Lipoic Acid in Experimental Spinal Cord Injury in Rats, *J. Spinal. Cord. Med.*, 33 (4), 401 (2010). DOI: <https://doi.org/10.1080/10790268.2010.11689719>
20. Poleschuk A. V., Drozdov K. A., Andreeva N. A., Balashova T. V., Popova V. V. Effects of Alpha lipoic acid on the state of cerebral microcirculatory bloodstream in case of experimental craniocerebral trauma in laboratory animals, *Tihookeanskij medicinskij zhurnal (Pacific Medical Journal)*, 4, 25 (2012) (in Russian)
21. Rocamonde B., Paradells S., Barcia C., Lipoic Acid Treatment after Brain Injury: Study of the Glial Reaction, *Clin. and Develop. Immunol.*, Article ID 521939 (2013). DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/521939>
22. Chukanova E. I. The effect of thioctacid on the clinical manifestations and course of dyscirculatory encephalopathy, *RMJ*, **18** (16), 1027 (2010) (in Russian)
23. Shinto L., Quinn J., Montine T., A Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial of Omega-3 Fatty Acids and Alpha Lipoic Acid in Alzheimer's Disease, *J. Alzheimer's Dis.*, **38** (1), 111 (2014). DOI: <https://doi.org/10.3233/jad-130722>
24. Phillipson T., Management of the aging risk factor for Parkinson's disease, *Neurobiology of Aging*, **35** (4), 847 (2014). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.073>
25. Mangelsdorf I., Walach H., Mutter J., Healing of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case Report, *Complement Med. Res.*, **24** (3), 175 (2017). DOI: 10.1159/000477397
26. Sun L.-Q., Chen Y.-Y., Wang X.-J., The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose, *Biochem. Pharmacol.*, **84** (7), 961 (2012). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.07.005>
27. Heitzer T., Finckh B., Albers S., Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress, *Free Radic. Biol. Med.*, **31** (1), 53 (2001). DOI: [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00551-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00551-2)
28. Vishwanath S., Abdullah M., Elbalkhi A., Ambrus J. L. Jr., Metabolic myopathy presenting with polyarteritis nodosa: a case report, *J. Med. Case Rep.*, **5** (1), 262 (2011). DOI: 10.1186/1752-1947-5-262
29. Liu J., Peng Y., Feng Z., Shi W., Qu L., Li Y., Liu J., Long J., Reloading functionally ameliorates disuse-induced muscle atrophy by reversing mitochondrial dysfunction, and similar benefits are gained by administering a combination of mitochondrial nutrients, *Free Radic. Biol. Med.*, **69**, 116 (2014). DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.003

30. Hong O. K., Son J. W., Kwon H. S., Lee S. S., Kim S. R., Yoo S. J., Alpha-lipoic acid preserves skeletal muscle mass in type 2 diabetic OLETF rats, *Nutr. Metab. (Lond.)*, **15** (1), 66 (2018). DOI: 10.1186/s12986-018-0302-y
31. Aydin A., Yildirim A. M., Effects of alpha lipoic acid on ischemia-reperfusion injury in rat hindlimb ischemia model, *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.*, **22** (6), 509 (2016). DOI: 10.5505/tjtes.2016.00258
32. Favero G., Rodella L. F., Nardo L., Giugno L., Cocchi M. A., Borsani E., Reiter R.J., Rezzani R., A comparison of melatonin and  $\alpha$ -lipoic acid in the induction of antioxidant defences in L6 rat skeletal muscle cells, *Age (Dordr.)*, **37** (4), 9824 (2015). DOI: 10.1007/s11357-015-9824-7
33. Tamilselvan J., Jayaraman G., Sivarajan K., Panneerselvam C., Age-dependent upregulation of p53 and cytochrome c release and susceptibility to apoptosis in skeletal muscle fiber of aged rats: role of carnitine and lipoic acid, *Free Radic. Biol. Med.*, **43** (12), 1656 (2007). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.08.028>
34. Zembron-Lacny A., Slowinska-Lisowska M., Szygula Z., Witkowski K., Stefaniak T., Dziubek W., Assessment of the antioxidant effectiveness of alpha-lipoic acid in healthy men exposed to muscle-damaging exercise, *J. Physiol. Pharmacol.*, **60** (2), 139 (2009).
35. Sun M., Qian F., Shen W., Tian C., Hao J., Sun L., Liu J., Mitochondrial nutrients stimulate performance and mitochondrial biogenesis in exhaustively exercised rats, *Scand. J. Med. Sci. Sports*, **22** (6), 764 (2012). DOI: 10.1111/j.1600-0838.2011.01314.x
36. Wang Y., Li X., Guo Y., Chan L., Guan X., alpha-Lipoic acid increases energy expenditure by enhancing adenosine monophosphate-activated protein kinase-peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha signaling in the skeletal muscle of aged mice, *Metabolism*, **59** (7), 967 (2010) DOI: 10.1016/j.metabol.2009.10.018
37. Jing Y., Cai X., Xu Y., Zhu C., Wang L., Wang S., Zhu X., Gao P., Zhang Y., Jiang Q., Shu G.,  $\alpha$ -Lipoic Acids Promote the Protein Synthesis of C2C12 Myotubes by the TLR2/PI3K Signaling Pathway, *J. Agric. Food Chem.*, **64** (8), 1720 (2016). DOI: 10.1021/acs.jafc.5b05952
38. Strobel N. A., Peake J. M., Matsumoto A., Marsh S. A., Coombes J. S., Wadley G. D., Antioxidant supplementation reduces skeletal muscle mitochondrial biogenesis, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **43** (6), 1017 (2011). DOI: 10.1249/MSS.0b013e318203afa3
39. Mohammed M. A., Mahmoud M. O., Awaad A. S., Gamal G. M., Abdelfatah D., Alpha lipoic acid protects against dexamethasone-induced metabolic abnormalities via APPL1 and PGC-1  $\alpha$  up regulation, *Steroids*, **144**, 1 (2019). DOI: 10.1016/j.steroids.2019.01.004
40. Laletin V. S., Kolesnichenko L. S. Lipoic acid as a potential prooxidant, *Sibirskij medicinskij zhurnal (Siberian Medical Journal)*, **92** (1), 72 (2010) (in Russian)
41. Cakatay U., Kayali R., Kiziler A. R., Aydemir B., Postmitotic tissue selenium and manganese levels in alpha-lipoic acid-supplemented aged rats, *Chem. Biol. Interact.*, **171** (3), 306 (2008). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2007.10.001>
42. Kayali R., Cakatay U., Akçay T., Altuğ T., Effect of alpha-lipoic acid supplementation on markers of protein oxidation in post-mitotic tissues of ageing rat, *Cell Biochem. Funct.*, **24** (1), 79 (2006). DOI: <https://doi.org/10.1002/cbf.1190>
43. Cakatay U., Pro-oxidant actions of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid, *Med. Hypotheses*, **66** (1), 110 (2006). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.07.020>
44. Kim J. I., Cho S. R., Lee C. M., Park E. S., Kim K. N., Kim H. C., Lee H. Y., Induction of ER stress-mediated apoptosis by  $\alpha$ -lipoic acid in A549 cell lines, *Korean J. Thorac. Cardiovasc.*, **45** (1), 1 (2012). DOI: <https://doi.org/10.5090/kjtcs.2012.45.1.1>
45. Saengsirisuwan V., Perez F. R., Kinnick T. R., Henriksen E. J., Effects of exercise training and antioxidant R-ALA on glucose transport in insulin-sensitive rat skeletal muscle, *J. Appl. Physiol.*, **92** (1), 50 (2002). DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.000617.2001>
46. Rossman M. J., Groot H.J., Reese V., Zhao J., Amann M., Richardson R.S., Oxidative stress and COPD: the effect of oral antioxidants on skeletal muscle fatigue, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **45** (7), 1235 (2013). DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182846d7e
47. Wray D. W., Nishiyama S. K., Monnet A., Wary C., Duteil S. S., Carlier P. G., Richardson R. S., Antioxidants and aging: NMR-based evidence of improved skeletal muscle perfusion and energetics, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **297** (5), H1870 (2009). DOI: 10.1152/ajpheart.00709.2009

48. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv (Guidelines for conducting preclinical studies of drugs)*, A. N. Mironova, N. D. Bunatyan, eds. Moscow: Minzdrav RF, ZAO «Grif i K»; 2012. (In Russian)
49. Galea V., De Bruin H., Cavasin R., McComas A. J., The number and relative size of motor units estimated by computer, *Muscle and Nerve*, **14** (11), 1123 (1991). DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.880141114>
50. Rousseau A.S., Sibille B., Murdaca J., Mothe-Satney I., Grimaldi P.A., Neels J.G.,  $\alpha$ -Lipoic acid up-regulates expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta$  in skeletal muscle: involvement of the JNK signaling pathway, *FASEB J.*, **30** (3), 1287 (2016). DOI: 10.1096/fj.15-280453
51. Weinstein R. B., Tritschler H. J., Henriksen E. J., Antioxidant alpha-lipoic acid and protein turnover in insulin-resistant rat muscle, *Free Radic. Biol. Med.*, **30** (4), 383 (2001). DOI: [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00489-5](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00489-5)
52. Tregubova I. A., Kosolapova V. A., Spasov A. A., Antioxidants: Current Situation and Perspectives, *Uspekhi fiziologicheskikh nauk (Advances in physiological sciences)*, **43** (1), 75 (2012). (In Russian)
53. Yashchenko A. J., Lysenko O. N., Djowtyak B. N., Maydanyuk E. N., Kais Nairat, The influence of alpha-lipoic acid on functional state of cardiorespiratory system and physical workability in elite athletes, *Fizicheskoe vospitanie studentov tvorcheskikh special'nostej (Physical education of students of creative specialties)*, 6, 95 (2003). (in Russian)
54. Kinnunen S., Oksala N., Hyypä S., Sen C. K., Radak Z., Laaksonen D. E., Szabó B., Jakus J., Atalay M., alpha-Lipoic acid modulates thiol antioxidant defenses and attenuates exercise-induced oxidative stress in standardbred trotters, *Free Radic. Res.*, **43** (8), 697 (2009). DOI: 10.1080/10715760903037673
55. Chen P., Ma Q. G., Ji C., Zhang J. Y., Zhao L. H., Zhang Y., Jie Y. Z., Dietary lipoic acid influences antioxidant capability and oxidative status of broilers, *Int. J. Mol. Sci.*, **12** (12), 8476 (2011). DOI: 10.3390/ijms12128476
56. Chae C. H., Shin C. H., Kim H. T., The combination of alpha-lipoic acid supplementation and aerobic exercise inhibits lipid peroxidation in rat skeletal muscles, *Nutr. Res.*, **28** (6), 399 (2008). DOI: 10.1016/j.nutres.2008.02.010
57. Morawin B., Turowski D., Naczek M., Siatkowski I., Zembron-Lacny A., The combination of  $\alpha$ -lipoic acid intake with eccentric exercise modulates erythropoietin release, *Biol. Sport.*, **31** (3), 179 (2014). DOI: 10.5604/20831862.1111435
58. Zembron-Lacny A., Gajewski M., Naczek M., Dziewiecka H., Siatkowski I., Physical activity and alpha-lipoic acid modulate inflammatory response through changes in thiol redox status, *J. Physiol. Biochem.*, **69** (3), 397 (2013). DOI: 10.1007/s13105-012-0221-8
59. Kinnunen S., Hyypä S., Oksala N., Laaksonen D. E., Hannila M. L., Sen C. K., Atalay M., alpha-Lipoic acid supplementation enhances heat shock protein production and decreases post exercise lactic acid concentrations in exercised standardbred trotters, *Res. Vet. Sci.*, **87** (3), 462 (2009). DOI: 10.1016/j.rvsc.2009.04.009
60. Romantsova T. I., Kuznetsov I. S., Potential opportunities for treatment of metabolic syndrome with alpha-lipoic acid (Berlithion®300), *Obesity and metabolism*, 3, 10 (2009). DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5240>. (in Russian)