

УДК 577.112.385: 591.473.3: 615.357: 577.175.53: 612.532

МОДУЛЯЦИЯ АРГИНИНОМ, УМЕРЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ И ИХ КОМБИНАЦИЕЙ ЭФФЕКТОВ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ПАРАМЕТРЫ М- ОТВЕТА СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ КРЫС

Труш В. В.¹, Соколов В. И.²

¹*ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Донецк, ДНР, Россия*

²*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 крысах установлено, что применение в комплексе с дексаметазоном (ДМ, 0,25 мг/кг/2-е суток, на протяжении 10, 30 и 60 дней) аргинина (АРГ, 100 мг/кг/сутки) или умеренной физической нагрузки (ФН) или их комбинации предотвратило уменьшение массы *m. tibialis anterior* и количества активируемых ее двигательных единиц (ДЕ), типичное для ДМ-групп. АРГ, ФН и их комбинация, применяемые в комплексе с ДМ, предотвратили типичное для 30ДМ-группы уменьшение амплитуды и удлинение латентного периода М-ответов. ФН и ее комбинация с АРГ предотвратили типичное для 60ДМ-группы увеличение длительности М-ответов и снизили частоту полифазных М-ответов. В то же время, при введении в комплексе с ДМ АРГ наблюдалось типичное для 60ДМ-группы удлинение М-ответов на фоне нормальной их амплитуды и сопоставимая с ДМ-группами частота их полифазии.

Ключевые слова: скелетная мышца, дексаметазон, стероидная миопатия, аргинин, физическая нагрузка, крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что глюкокортикоидная терапия, особенно длительная, сопровождается выраженными изменениями со стороны различных структур организма, в которых глюкокортикоиды (ГК) усиливают катаболизм белков [1]. Одной из систем организма, претерпевающей дистрофические изменения при гиперкортицизме, является опорно-двигательная. При этом нарушения в скелетных мышцах (СМ) под действием фармакологических доз ГК проявляются в дистрофических изменениях мышечных волокон (МВ), особенно гликолитического типа [2, 3].

Несмотря на относительно хорошую изученность клиники стероидной миопатии, многие вопросы ее патогенеза, а тем более способы коррекции остаются до конца не ясными. В качестве рабочей гипотезы в настоящей работе было высказано предположение относительно возможной эффективности аргинина и умеренной физической нагрузки (ФН), применяемых по отдельности и в комплексе, в компенсации патологических нарушений в нервно-мышечном аппарате (НМА), вызванных фармакологическими дозами ГК.

Выбор именно этих факторов для компенсации негативных эффектов ГК на НМА был обусловлен следующими обстоятельствами.

Установлено, что гиперкортицизм сопровождается ослаблением активности системы «аргинин – оксид азота» [4], что оправдывает целесообразность дополнительного применения аргинина, как донатора NO, при ГК-терапии. Кроме того, некоторые эффекты аргинина и его биологически активных метаболитов могут оказаться особенно полезными при гиперкортицизме. В частности, показана эффективность одного из метаболитов аргинина – агматина – в предотвращении апоптоза нейронов гиппокампа, вызванного хроническим увеличением влияния на него ГК при симпато-адреналовом стрессе [5]. В экспериментах на крысах с гипоестрогенным статусом выявлена эффективность аргинина в улучшении кровотока в костях и уменьшении остеопении [6], что может быть отчасти полезным и для компенсации ГК-индуцированного остеопороза. Установлено, что L-аргинин стимулирует секрецию гормона роста, ИФР-I и инсулина соответствующими эндокринными клетками [7], а также повышает чувствительность периферических тканей к инсулину и адипонектину [8]. Эти эффекты аргинина могут оказаться весьма полезными при гиперкортицизме, характеризующемся ослаблением продукции гормона роста и инсулина и снижением чувствительности периферических тканей к инсулину [1].

Доказаны положительные эффекты L-аргинина и его активных метаболитов (оксида азота, орнитина, агматина, глутамата) на нервно-мышечную систему. Прежде всего, известна способность метаболита аргинина NO благодаря своему вазодилатирующему действию повышать доступность кислорода и субстратов окисления для МВ, что предопределяет улучшение их функционального состояния [9]. Экспериментально подтверждена связь между активацией нейрональной NO-синтазы (nNOS), уровнем NO в скелетных МВ и синтезом цитоскелетных и сократительных белков, а также участие nNOS в экспрессии тяжелых цепей миозина I типа (медленных) [10].

В исследованиях на крысах доказано мембраностабилизирующее действие L-аргинина, в том числе на мембраны лизосом МВ [11], что должно отчасти предотвращать дистрофические изменения в них. Выявлена способность NO улучшать регенерацию МВ при различных состояниях [12], снижать распад белков, вызванный ионафорами кальция, путем снижения активности μ -кальпаина [13, 14] и увеличивать белковый синтез в них, что предопределяет участие NO в защите скелетных МВ от дистрофических изменений [13] и развитии мышечной гипертрофии [14].

Кроме того, выявлена способность аргинина предотвращать изменение экспрессии в МВ убиквитинлигаз – увеличение экспрессии атрогина-1 и MuRF-1, а также изменение экспрессии мРНК убиквитина С, типичное для эксцентрической нагрузки [13], что способствует защите МВ от разрушения цитоскелетных белков. Данный эффект аргинина может оказаться весьма полезным при ГК-терапии, поскольку известно, что одним из механизмов индукции дистрофических изменений СМ под действием ГК является усиление экспрессии атрогина-1 и MuRF-1, усиливающих распад цитоскелетных белков в МВ [15-17].

В предыдущих наших исследованиях [18] показана эффективность аргинина в компенсации некоторых функциональных нарушений в СМ смешанного типа с

преимущественным преобладанием гликолитических МВ, вызванных длительным (на протяжении 30 дней) введением ДМ.

В некоторой степени полезными в ослаблении негативных эффектов фармакологических доз ГК на организм могут оказаться и умеренные ФН, усиливающие нейрогенез, синаптогенез, ангиогенез в нервной системе [19, 20]. Кроме того, в экспериментах на крысах установлено, что ФН через нормализацию экспрессии лубрицина и каспазы-3, измененной под действием ГК, предотвращают гибель хондроцитов и развитие остеопороза [21].

Подобно системе «аргинин – оксид азота», ФН также оказывают стимулирующее влияние на ось «СТГ – ИФР-I» [20], в том числе через стимуляцию экспрессии PGC-1 α непосредственно усиливают синтез ИФР-I в МВ, и репрессируют экспрессию миостатина, что обуславливает снижение мышечной атрофии и даже гипертрофию мышц [22]. Причем наиболее эффективно повышают уровень ИФР-I в крови ФН на выносливость, а не с отягощениями [23]. Такой эффект ФН может быть полезен при длительной ГК-терапии, поскольку одной из возможных причин атрофии СМ под действием фармакологических доз ГК является усиление экспрессии миостатина [24] и ингибирование пути PGC-1 α – ИФР-I – Akt – mTOR [15, 25-27].

Между тем, эффективность ФН в компенсации стероидной миопатии носит дискуссионный характер. Так, если одни специалисты [28, 29] наблюдали позитивные эффекты ФН в плане предотвращения мышечной атрофии, вызванной введением фармакологических доз ГК, то другие [30] – напротив, усиление атрофии как быстрых, так и медленных СМ на фоне введения триамцинолона, что очевидно обусловлено применением ими тяжелой ФН.

В то же время, в литературе существует мнение относительно способности аргинина и его активных метаболитов улучшать переносимость организмом ФН [31, 32].

Учитывая имеющиеся в литературе данные относительно способности аргинина и умеренных ФН ослаблять выраженность мышечных дистрофий различного генеза, в том числе и при ятрогенном гиперкортицизме, представляло интерес выяснить, насколько эти два фактора по отдельности и в комплексе окажутся эффективными в компенсации не только дистрофических, но и функциональных нарушений в СМ при длительном введении ГК.

В связи с этим целью данной работы явилось изучение в модельных экспериментах на животных эффективности фармакологических доз аргинина (100 мг/кг/сутки), умеренной динамической ФН и их комбинации в компенсации нарушений параметров М-ответа *m. tibialis anterior* в динамике развития стероидной миопатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты были выполнены на 100 половозрелых молодых крысах-самках 4-5-месячного возраста с исходной массой тела 195-205 г. Животные были первоначально случайным образом разделены на 4 группы: контрольную (интактная, не подвергались никаким воздействиям, n=10, К-группа), I опытную (n=30, получали дексаметазон, ДМ-группа), II опытную (n=30, получали дексаметазон и подвергались ежедневному плаванию, ДМ+ПЛАВ-группа) и III опытную (n=30, получали дексаметазон в комплексе с аргинином и подвергались плаванию, ДМ+АРГ+ПЛАВ-группа). В

последующем каждая опытная группа была разделена на 3 группы (n=10 в каждой) в зависимости от продолжительности экспериментальных воздействий (10, 30 и 60 дней). Такой подход позволил нам проследить динамику изменений в НМА в процессе насыщения организма синтетическим ГК дексаметазоном, применяемым изолированно или в комплексе с определенным компенсирующим фактором (введением аргинина или действием ФН или комбинацией «аргинин + ФН»).

Дексаметазон (производство фирмы KRKA, Словения) вводили в виде водного раствора дексаметазона натрия фосфата в дозе 0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток, внутривентриально, аргинин (торговая марка «Кардиоаргинин», «Здоровье», Украина) – в виде водного раствора, ежедневно, подкожно, в дозе 100 мг/кг. Физической нагрузке животных ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп начинали подвергать с 1-го дня введения препаратов, ежедневно до окончания периодов их введения.

Физическую нагрузку моделировали путем плавания в цилиндрической емкости с гладкой поверхностью (диаметр емкости 100 см, глубина 150 см) при температуре воды $38 \pm 1^\circ\text{C}$ без дополнительного отягощения. Плавание начинали с 5 минут в день. Первые 5 дней крысы плавали в мелкой воде (емкости диаметром 50 см и глубиной 50 см), после чего их переводили в более глубокую емкость (диаметр 100 см, глубина 150 см), в которой они плавали вплоть до окончания периода эксперимента. Ежедневно продолжительность плавания увеличивали на 5 минут до достижения 1-часового периода воздействия (к 12 дню эксперимента), после чего его уже не удлинляли вплоть до окончания 2-месячного периода эксперимента.

По окончании сроков экспериментальных воздействий на наркотизированных животных (тиопентал натрия, 100 мг/кг, внутривентриально) проводили острый опыт, в котором с помощью метода стимуляционной электромиографии оценивали электрофизиологические параметры передней большеберцовой мышцы.

При этом в области бедра препаровали малоберцовый нерв и на расстоянии 1 см проксимальнее коленного сустава подводили под него раздражающие электроды. Этот нерв иннервирует переднюю большеберцовую мышцу, сокращение которой вызывает сгибание стопы задней лапки. Стопа задней лапки животного крепилась зажимом, после чего на уровне большого пальца затягивалась лигатура, соединенная с потенциометрическим датчиком (датчик перемещения). Затем в среднюю часть передней большеберцовой мышцы (*m. tibialis anterior*) вводили отводящие биполярные игольчатые стальные электроды с межэлектродным расстоянием 1 мм.

Для регистрации исследуемых показателей мышечного сокращения использовалась экспериментальная установка, состоящая из двух каналов: *канала электростимулятора и электромиографического*.

Канал электростимулятора представлен собственно электростимулятором, построенным на основе функционального генератора ICL8038CCDP, оптронной гальванической развязкой и биполярными игольчатыми стальными электродами с межэлектродным расстоянием 1 мм, которые подводились в области бедра под малоберцовый нерв. Данный канал служил для нанесения на нерв электрических раздражений определенной силы, частоты и длительности.

Электромиографический канал представлен отводящими биполярными

игольчатыми стальными электродами с межэлектродным расстоянием 1 мм и электромиографическим биоусилителем, построенным на основе измерительного усилителя INA118. Этот канал предназначался для регистрации вызванных электрических ответов мышцы при раздражении электрическими стимулами малоберцового нерва – М-ответов. Предусматривалась соответствующая калибровка ЭМГ-канала, что позволило амплитуду ЭМГ-ответа выражать в абсолютных величинах (мВ).

Оба канала были связаны с регистрирующим устройством – запоминающим цифровым осциллографом Tektronix (TDS2004C). Записи электромиограмм были представлены как в TIFF-BMP-JPEG-форматах, так и в виде CSV-файлов с последующим анализом средствами пакета Excel-2010.

Ход опыта был следующим. Вначале регистрировали одиночный М-ответ мышцы, индуцированный путем раздражения малоберцового нерва одиночными сверхпороговыми электрическими импульсами длительностью 150 мкс каждый с частотой 0,2 имп/с и силой тока 500 мкА. На основании записей одиночных М-ответов мышцы определяли их латентный период (мс), амплитуду волн (мВ) и их длительность (мс), а также оценивали форму М-ответов.

Затем путем постепенного увеличения напряжения импульсов тока от 0,01 до 2 В с частотой 10 имп/с в течение 4 секунд записывали серию М-ответов мышцы возрастающей амплитуды. Для нанесения раздражения на малоберцовый нерв стимулами нарастающей интенсивности использовали специальную установку, включающую 6 блоков: блок управления запуском, блок генерации одиночного линейно-нарастающего импульса заданной длительности, блок генерации импульсов стимулятора с заранее установленной частотой, блок смесителя сигналов, буферный усилитель тока и цифровой запоминающий осциллограф.

На основании процентного изменения амплитуды максимального М-ответа относительно амплитуды минимального определяли приблизительное количество активируемых ДЕ мышцы (методика Galea V. [33]).

После этого мышца выполняла утомляющую работу (УР), которую моделировали путем вызванного тетанического ее сокращения (частота импульсов стимуляции малоберцового нерва – 70 имп/с, длительность импульсов 0,5 мс и сила тока 1000 мкА) с внешней нагрузкой 70 г вплоть до полного ее расслабления на фоне продолжающейся электрической стимуляции малоберцового нерва.

После выполнения мышцей УР вновь регистрировали одиночный М-ответ мышцы при раздражении малоберцового нерва с частотой 0,2 имп/с и серию М-ответов при раздражении малоберцового нерва стимулами нарастающей амплитуды (от 0,01 до 2 В). На основании изменения параметров М-ответа мышцы после выполнения УР относительно соответствующих исходных значений судили об утомляемости НМА и скорости его восстановления после утомления 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 экспериментальных данных. Оценку статистической достоверности различий между центральными тенденциями сравниваемых групп осуществляли 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

Развитие ятрогенного гиперкортицизма сопровождалось уменьшением ($p < 0,05$ относительно контроля) массы мышцы (уже спустя первые 10 дней изолированного введения ДМ) и количества активируемых ДЕ (спустя 30 дней введения ДМ), которое сохранялось вплоть до окончания 2-месячного периода введения синтетического ГК (табл.).

Применение в комплексе с ДМ аргинина, умеренной ФН и комбинации «плавание + аргинин» предотвратило уменьшение массы передней большеберцовой мышцы и количества активируемых ДЕ, типичное для ДМ-групп (см. табл.). Более того, при применении в комплексе с ДМ плавания или комбинации «плавание+аргинин» наблюдалось увеличение этих параметров спустя 30 и 60 дней экспериментальных воздействий ($p < 0,05$ относительно контроля, см. табл.). Наблюдаемое нами увеличение количества активируемых ДЕ мышцы в ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-группах, вероятнее всего, связано с гипертрофией МВ и генерацией ими более высокоамплитудных ПД. В пользу данного предположения косвенно свидетельствует и значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), увеличение амплитуды М-ответов у животных ДМ+ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ+АРГ-групп (см. табл.).

ДМ-гиперкортицизм обуславливал определенные изменения параметров М-ответа передней большеберцовой мышцы, характер которых зависел от длительности введения препарата. Так, спустя первые 10 дней введения ДМ наблюдалось некоторое укорочение латентного периода М-ответа (на 12%, $p < 0,05$ относительно контроля) на фоне нормальных его амплитуды и длительности (см. табл.), что, по всей видимости, было связано с первоначальным облегчающим эффектом ДМ на синаптическую передачу.

Спустя 30 дней введения ДМ наблюдалось ухудшение параметров М-ответа ($p < 0,05$ относительно контроля): удлинение латентного его периода (на 19%) и уменьшение амплитуды (на 37%) на фоне неизменной длительности (см. табл.), у 40% особей регистрировались полифазные потенциалы сниженной амплитуды (см. табл.). Снижение амплитуды М-ответов на фоне их полифазии и уменьшения массы СМ и количества активируемых ДЕ косвенно указывают в пользу дистрофических изменений МВ и развития стероидной миопатии.

По окончании 2-месячного периода введения ДМ латентный период и амплитуда М-ответов нормализовывались, тогда как их длительность существенно увеличивалась (на 52%, $p < 0,05$ относительно контроля), и у 40% особей регистрировались полифазные М-ответы нормальной или уменьшенной амплитуды (см. табл.). Данные факты на фоне уменьшенных относительно контроля ($p < 0,05$) массы мышцы (на 8%) и количества активируемых ДЕ (на 40%) у животных 60ДМ-группы (см. табл.) свидетельствуют в пользу возможного увеличения площади ДЕ мышцы за счет коллатерального спрутинга фрагментов дистрофически измененных МВ.

Таблица

Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы передней большеберцовой мышцы, количества активируемых двигательных единиц (ДЕ) и параметров М-ответа у контрольных животных и крыс, получавших дексаметазон изолированно (ДМ-группа) и в комплексе с аргинином (ДМ+АРГ-группа) или плаванием (ДМ+ПЛАВ-группа) или комбинацией плавания с аргинином (ДМ+АРГ+ПЛАВ-группа)

Группа животных	Масса мышцы, мг	Количество активируемых ДЕ	Параметры М-ответа			
			латентный период, мс	амплитуда, мВ	длительность, мс	% полифазии
К	399,8±6,8	14,1±1,2 (-26±2●)	1,2±0,05	2,9±0,33 (-38±6●)	5,9±0,41 (+32±3●)	0
10ДМ	365,5±8,8 [-9*]	13,5±1,07 (-28±2●)	1,1±0,01, [-12*] (+34±7●)	2,5±0,37 (-39±8●)	6,9±0,98 (+113±16●)	20
10ДМ+АРГ	394,2±7,4	13,3±1,1	1,3±0,06 (+27±5●)	2,7±0,34	7,0±0,68 (+40±3●)	20
10ДМ+ПЛАВ	404,2±5,4	17,0±1,8	1,0±0,02, [-16*] (+28±5●)	4,2±0,46, [+45*]	5,4±0,29 (+47±8●)	50
10ДМ+ПЛАВ+АРГ	380,8±9,5	16,9±2,1	1,3±0,03 (+12±3,1●)	5,1±0,46, [+79*]	5,3±0,21 (+44±9,0●)	0
30ДМ	363,9±8,5 [-9*]	8,1±0,9, [-43*] (-34±2●)	1,5±0,06, [+19*] (+34±7●)	1,8±0,20, [-31*] (-47±5●)	5,7±0,66 (+93±1●)	40
30ДМ+АРГ	398,0±9,3	12,0±1,3	1,3±0,04 (+28±2●)	3,5±0,38	8,2±0,58, [+38*] (+35±4●)	50
30ДМ+ПЛАВ	477,1±28,7 [+19*]	19,9±2,1, [+41*] (-30±4,8●)	1,0±0,05 [-15*]	5,2±0,36, [+82*] (-23±7●)	5,8±0,45	30
30ДМ+ПЛАВ+АРГ	444,4±10,5 [+11*]	19,5±2,0, [+38*]	1,2±0,03	4,5±0,57, [+55*] (-46±8,5●)	6,2±0,65	30
60ДМ	366,3±10,5 [-8*]	8,4±0,9, [-40*] (-36±3●)	1,4±0,11 (+38±8●)	3,9±0,70 (-58±3●)	9,0±1,02, [+52*] (+39±4●)	40
60ДМ+АРГ	409,1±11,6	12,5±1,3	1,3±0,05 (+23±4●)	3,4±0,37	8,0±0,77, [+35*] (+38±5●)	40
60ДМ+ПЛАВ	535,2±20,4 [+34*]	22,6±2,8, [+60*] (-32±4●)	1,0±0,07 [-20*]	6,2±0,67, [+115*] (-47±10●)	5,5±0,41, [-29*]	0
60ДМ+ПЛАВ+АРГ	460,8±16,5 [+15*]	20,5±2,5, [+45*]	1,3±0,07	5,1±0,54, [+79*] (-40±4,6●)	6,8±0,45	10

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

Аргинин, ФН и комбинация «плавание + аргинин», применяемые в комплексе с ДМ, модулировали влияние синтетического ГК на параметры М-ответа. Во-первых, все эти факторы предотвратили типичное для 30ДМ-группы удлинение латентного периода М-ответов (см. табл.). При этом в случае применения ДМ с аргинином или комбинацией «аргинин + плавание» не наблюдалось и первоначального укорочения относительно контроля латентного периода М-ответа, типичного для 10ДМ-группы,

тогда как при введении ДМ в комплексе с плаванием укорочение латентного периода М-ответа отмечалось на протяжении всего 2-месячного периода экспериментальных воздействий (см. табл.).

Следовательно, применение ФН в комплексе с ДМ обусловило более длительное сохранение облегчающего эффекта ДМ на синаптическую передачу, в сравнении с изолированным применением ДМ. Отсутствие же первоначального облегчающего эффекта ДМ на синаптическую передачу в случае его применения в комплексе с аргинином отчасти может быть связано со способностью метаболита аргинина – NO – угнетать секрецию ацетилхолина и модифицировать работу потенциалзависимых Ca^{2+} -активируемых калиевых каналов пресинаптической нервной терминали в нервно-мышечных синапсах [34]. В то же время в работе других авторов [35] установлено и непосредственное, не связанное с NO, дозозависимое влияние аргинина на квантовую секрецию медиатора в нервно-мышечных синапсах лягушки: доза L-аргинина в 100 мкМ угнетала вызванную секрецию медиатора, тогда как доза в 1000 мкМ – напротив, стимулировала эту секрецию. Применяемые нами дозы аргинина соответствовали умеренным фармакологическим для человека, в связи с чем, они, скорее, должны были оказывать ингибирующий эффект на секрецию медиатора, чем активирующий, если, конечно, такие эффекты реализуются в синапсах гомойотермов *in vivo*.

Во-вторых, все используемые нами компенсирующие факторы предотвратили типичное для 30ДМ-группы уменьшение амплитуды М-ответов. Более того, в ДМ+ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ+АРГ-группах амплитуда М-ответов значимо ($p < 0,05$) превышала контрольный уровень (см. табл.), что, вероятнее всего, указывает в пользу увеличения степени синхронизации возбуждения МВ, а также может быть обусловлено их гипертрофией и соответственно генерацией более высокоамплитудных ПД. В пользу возможной гипертрофии МВ СМ крыс, получавших ДМ в комплексе с плаванием или комбинацией «плавание + аргинин» на протяжении 30 и 60 дней, указывает обсуждаемое выше значимое в сравнении с контролем ($p < 0,05$) увеличение массы мышцы и количества активируемых ДЕ (см. табл.).

В-третьих, плавание и его комбинация с аргинином, применяемые в комплексе с ДМ, предотвратили типичное для 60ДМ-группы удлинение М-ответов, тогда как при введении ДМ в комплексе с аргинином спустя 30-60 дней введения пары препаратов отмечалось удлинение М-волны (на 38-35% соответственно, $p < 0,05$ относительно контроля) на фоне нормальной амплитуды (см. табл.). Кроме того, в случае применения ДМ в комплексе с аргинином частота полифазных М-ответов была сопоставима с таковой ДМ-групп (см. табл.). В ДМ+ПЛАВ-группе, несмотря на то, что частота полифазных М-ответов спустя первые 10-30 дней экспериментальных воздействий была сопоставима с таковой 30ДМ-группы, по окончании 2-месячного периода применения комбинации ДМ с плаванием полифазия М-ответов не обнаруживалась вообще (см. табл.). В случае применения ДМ с комбинацией «плавание + аргинин» полифазные М-ответы встречались гораздо реже (у 10-30% особей), чем в ДМ- и некоторых ДМ+АРГ- и ДМ+ПЛАВ-группах (см. табл.).

Полифазия М-ответов у животных, получавших ДМ в комплексе с какими-то компенсирующими факторами, которая имело место на фоне нормальной (в ДМ+АРГ-

группах) или повышенной (в ДМ+ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ+АРГ-группах) амплитуды М-ответов может быть обусловлена изменением скорости проведения возбуждения по патологически измененным нервным волокнам (в том числе дистальным внутримышечным их участкам) или рассинхронизацией возбуждения МВ. При этом вторая причина полифазии мало вероятна, поскольку М-ответы у животных ДМ+АРГ-групп были нормальной амплитуды и увеличенной длительности, а в ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-группах – даже повышенной амплитуды и нормальной длительности. Поэтому наиболее вероятной причиной полифазии М-ответов у животных, получавших ДМ в комплексе с аргинином, ФН или их комбинацией, на наш взгляд, является нейрогенная причина. Очевидно, в условиях тяжелых дистрофических изменений собственно МВ у крыс ДМ-групп, обуславливающих снижение амплитуды М-ответов, нейрогенные нарушения, вызванные длительным введением синтетического ГК, маскируются собственно мышечными патологиями. В случае же комплексного применения ДМ с аргинином, ФН или их комбинацией (плавание + аргинин) выраженность дистрофических изменений в самой СМ гораздо меньше, чем при изолированном применении ДМ, и нейрогенные нарушения начинают проявляться.

Изолированное применение ДМ обуславливало большую утомляемость и меньшую, в сравнении с контролем, способность мышцы к восстановлению после УР. В пользу этого свидетельствует отмеченное во всех ДМ-группах более выраженные, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), ухудшение параметров М-ответов и уменьшение количества активируемых ДЕ мышцы после выполнения УР (см. табл.).

Аргинин, ФН и их комбинация, применяемые в комплексе с ДМ, оказались достаточно эффективными в компенсации повышенной утомляемости мышцы и сниженной скорости ее восстановления после утомления, характерных для ДМ-групп. Так, применение в комплексе с ДМ аргинина, плавания или их комбинации обуславливало меньшую степень ухудшения после УР относительно исходных значений либо амплитуды (в ДМ+АРГ-группах), либо длительности (в ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-группах) М-волны, в сравнении не только с ДМ-группами, но и контролем (см. табл.). Кроме того, для мышцы животных ДМ+АРГ-групп было характерно отсутствие значимого относительно исходного уровня уменьшения количества активируемых ДЕ после УР, типичное не только для ДМ-групп, но и контроля (см. табл.). В то же время в ДМ+ПЛАВ-группе отсутствие уменьшения амплитуды М-ответов и количества активируемых ДЕ мышцы после УР относительно исходных значений имело место только спустя первые 10 дней экспериментальных воздействий, тогда как по мере дальнейшего применения данной комбинации эти параметры значимо уменьшались после УР, и степень этого уменьшения была сопоставима с таковой контроля (см. табл.). В ДМ+ПЛАВ+АРГ-группе спустя первые 10 дней экспериментальных воздействий амплитуда и количество активируемых ДЕ мышцы после УР значимо не изменялись относительно исходных значений, тогда как по окончании 2-месячного периода применения данной комбинации УР приводила к уменьшению амплитуды М-волны на фоне отсутствия значимого изменения ее длительности и уменьшения количества активируемых ДЕ, типичных для контроля. В то же время, спустя 30 дней применения комбинации «ДМ + аргинин + плавание», когда при изолированном применении ДМ наблюдались наиболее выраженные

изменения параметров М-ответа, его амплитуда и количество активируемых ДЕ мышцы после УР значительно уменьшались ($p < 0,05$ относительно исходных значений) на фоне отсутствия существенного удлинения М-ответов, и степень изменения этих параметров была сопоставима с таковой контроля (см. табл.).

Данные факты указывают в пользу того, что аргинин, ФН и их комбинация, применяемые в комплексе с ДМ, предотвратили повышенную утомляемость мышцы, типичную для ДМ-групп, и на определенных этапах экспериментальных воздействий обусловили даже увеличение устойчивости мышцы к утомлению, в сравнении не только с ДМ-группами, но и контролем.

Увеличение устойчивости СМ к утомлению под влиянием аргинина может быть обусловлено его способностью повышать мышечный кровоток [36] и соответственно доступность кислорода и субстратов окисления для МВ [9], регулировать содержание глюкозы в крови во время выполнения мышечных нагрузок, усиливать энергетический обмен в МВ и уменьшать молочнокислый ацидоз [36]. В сравнительно недавних исследованиях установлена способность малых концентраций NO и соответственно L-аргинина, как донатора NO, усиливать клеточное дыхание через активацию пути «гуанилатциклаза – цГМФ – протеинкиназа G-SS», который приводит к активации митохондриальных ферментов [37]. Повышение устойчивости СМ к утомлению под действием аргинина может быть обусловлено и тем, что он используется в организме для синтеза креатина – предшественника креатинфосфата, обеспечивающего быстрый ресинтез АТФ в МВ, и как источник орнитина в цикле мочевины, что обеспечивает быстрое обезвреживание аммиака и способствует повышению физической работоспособности организма [32]. Кроме того, повышение работоспособности СМ под влиянием аргинина может быть также обусловлено его воздействием на метаболизм пуринов. В частности, установлено, что упражнения высокой интенсивности вызывают преходящую гипераммониемию, предположительно из-за катаболизма АМФ. Добавление L-аргинина приводит к перенаправлению дезаминирования АМФ в сторону его дефосфорилирования, что обуславливает образование аденозина и может увеличивать регенерацию АТФ за счет активации пути АМР-киназы [38].

В основе более высокой способности мышцы к восстановлению после УР у животных, получавших ДМ в комплексе с плаванием, может лежать как перестройка системы энергетического обмена в МВ под действием хронических ФН, так и увеличение удельной доли МВ медленного типа, более устойчивых к утомлению, в сравнении с быстрыми МВ.

Подводя итог результатам наших исследований, необходимо отметить, что сама по себе умеренная ФН оказалась достаточной для предотвращения нарушений параметров М-ответа, типичных при длительном введении ДМ (на протяжении 30-60 дней), тогда как применение аргинина в комплексе с ДМ не предотвратило удлинения М-ответов, которое имело место на фоне сравнимой с таковой ДМ-групп частоты их полифазии, но при этом относительно нормальных массы СМ, количества активируемых ее ДЕ и амплитуды М-ответов. Данные факты указывают в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений МВ у животных, получавших ДМ в комплексе с аргинином, но при этом о возможных нейропатических изменениях у них.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение в комплексе с ДМ аргинина или умеренной ФН или их комбинации предотвратило уменьшение массы передней большеберцовой мышцы и количества активлируемых ДЕ, типичное для ДМ-групп. Более того, спустя 30-60 дней применения в комплексе с ДМ плавания или его комбинации с аргинином наблюдалось значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение данных параметров.
2. Аргинин, ФН и их комбинация, применяемые в комплексе с ДМ, определенным образом модулировали характер изменения параметров М-ответа, типичный для ДМ-групп:
 - во-первых, все эти факторы предотвратили типичное для 30ДМ-группы уменьшение амплитуды и удлинение латентного периода М-ответов;
 - во-вторых, ФН и ее комбинация с аргинином предотвратили типичное для 60ДМ-группы увеличение длительности М-ответов и снизили частоту полифазных М-ответов при длительном применении (до 30-10% у животных, получавших ДМ в комплексе с ФН или комбинацией «ФН + аргинин» на протяжении 30-60 дней);
 - в то же время, при введении в комплексе с ДМ аргинина наблюдалось типичное для 60ДМ-группы удлинение М-ответов спустя 30-60 дней введения пары препаратов (на 38-35%, $p < 0,05$ относительно контроля) на фоне нормальной их амплитуды. Кроме того, частота полифазных М-ответов в ДМ+АРГ-группах была сопоставима с таковой ДМ-групп, но поскольку эта полифазия отмечалась на фоне нормальных амплитуды М-ответов, массы мышцы и количества активлируемых ДЕ, она, вероятнее всего, была обусловлена нейропатическими изменениями.

Список литературы

1. Gardner D. G., Shoback D. (ed.) Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. – 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2018. – 938 p.
2. Fappi A. Skeletal Muscle Response to Deflazacort, Dexamethasone and Methylprednisolone / Fappi A., Neves J. C., Sanches L. N., Massaroto E., Silva P. V., Sikusawa G. Y., Brandão T. P. C., Chadi G., Zanoteli E. // *Cells*. – 2019. – V. 8, №5. – P. 406.
3. Schakman O. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy / Schakman O., Gilson H., Thissen J. P. // *J. Endocrinology*. – 2008. – V. 197, № 1. – P. 1–10.
4. Желнин Е. В. Посттравматическая регенерация альвеолярной кости и ее связь с метаболитами оксида азота при глюкокортикоидном остеопорозе у крыс / Желнин Е. В., Звягинцева Т. В., Кривошапка А. В. // *Успехи современного естествознания*. – 2014. – №5. – С. 34–38.
5. Wang W. P. Agmatine protects against cell damage induced by NMDA and glutamate in cultured hippocampal neurons / Wang W. P., Iyo A. H., Miguel-Hidalgo J., Regunathan S., Zhu M.-Y. // *Brain Res*. – 2006. – V. 1084, №1. – P. 210–216.
6. Гудырев О. С. Изучение остеопротективного действия L-аргинина, L-норвалина и розувастатина на модели гипостроген-индуцированного остеопороза у крыс / Гудырев О. С., Файтельсон А. В., Соболев М. С., Покровский М. В., Покровская Т. Г., Корокин М. В., Поветка Е. Е., Миллер Э. С., Солдатов В. О. // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. – 2019. – Т. 27. №3. – С. 325–332.

7. Newsholme P. New insights into amino acid metabolism, beta-cell function and diabetes / Newsholme P. // *Clin Sci (Lond)*. – 2005. – V. 108, № 3. – P. 185–194.
8. Lucotti P. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass / Lucotti P. // *Metabolism*. – 2009. – V. 58, №9. – P.1270–1276.
9. Sandbakk S. B. Effects of acute supplementation of L-arginine and nitrate on endurance and sprint performance in elite athletes / Sandbakk S. B. // *Nitric Oxide*. – 2015. – V. 48. – P. 10–15.
10. Ломоносова Ю. Н. Защитное и сигнальное действие оксида азота на волокна скелетных мышц при различных уровнях сократительной активности: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. биол. наук: спец. 03.03.01 и 03.01.04 «Физиология» и «Биохимия» / Ю. Н. Ломоносова. – М., 2012. – 27 с.
11. Ильичева А. С. Оценка корректирующего воздействия аргинина и карнитина на активность и распределение катепсинов L, H скелетной и гладкой мышц при выраженной гипергомоцистемии / Ильичева А. С., Фомина М. А., Исаков С. А. // *Пермский медицинский журнал*. – 2016. – Т. 33, №2. – С. 82–89.
12. Anderson J. E. A Role for Nitric Oxide in Muscle Repair: Nitric Oxide-mediated Activation of Muscle Satellite Cells / Anderson J. E. // *Mol. Biol. Cell*. – 2000. – V. 11, №5. – P. 1859–1874.
13. Ломоносова Ю. Н. Сигнальные эффекты субстратной стимуляции nNOS в скелетной мышце крысы после эксцентрической нагрузки / Ломоносова Ю. Н., Шенкман Б. С., Немировская Т. Л. // *Доклады академии наук*. – 2013. – Т. 452, № 6. – С. 685–689.
14. Koh T. J. Nitric oxide inhibits calpain-mediated proteolysis of talin in skeletal muscle cells / Koh T. J., Tidball J. G. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. – 2000. – V. 279, №3. – P. C806–C812.
15. Sakai H. Dexamethasone exacerbates cisplatin-induced muscle atrophy / Sakai H., Kimura M., Tsukimura Y., Yabe S., Isa Y., Kai Y., Sato F., Kon R., Ikarashi N., Narita M., Chiba Y., Kamei J. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. – 2019. – V. 46, №1. – P. 19–28.
16. Shin K. Fbxw7 β is an inducing mediator of dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy in vivo with the axis of Fbxw7 β -myogenin-atrogenes / Shin K., Ko Y. G., Jeong J., Kwon H. // *Mol. Biol. Rep*. – 2018. – V. 45, №4. – P. 625–631.
17. Morimoto Y. Heat treatment inhibits skeletal muscle atrophy of glucocorticoid-induced myopathy in rats / Morimoto Y., Kondo Y., Kataoka H., Honda Y., Kozu R., Sakamoto J., Nakano J., Origuchi T., Yoshimura T., Okita M. // *Physiol. Res*. – 2015. – V. 64, № 6. – P. 897–905.
18. Труш В. В. Оценка эффективности аргинина в компенсации стероидной миопатии у белых крыс, индуцированной длительным введением дексаметазона / Труш В. В., Соболев В. И., Попов М. Н. // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2018. – Т.62, №4. – С. 120–129.
19. Hötting K. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition / Hötting K., Röder B. // *Neurosci. Biobehav. Rev*. – 2013. – V. 37, №9. – P. 2243–2257.
20. Llorens-Martin M. Growth factors as mediators of exercise actions on the brain / Llorens-Martin M., Torres-Aleman I., Trejo J. L. // *Neuromolecular. Med*. V. – 2008. – V. 10, №2. – P. 99–107.
21. Musumeci G. The effects of physical activity on apoptosis and lubricin expression in articular cartilage in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis / Musumeci G., Loreto C., Leonardi R., Castorina S., Giunta S., Carnazza M. L., Trovato F. M., Pichler K., Weinberg A. M. // *J. Bone Miner. Metab*. – 2013. – V. 31, №3. – P. 274–284.
22. Ruas J. L. A PGC-1 α isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy / Ruas J. L., White J. P., Rao R. R., Kleiner S., Brannan K. T., Harrison B. C., Greene N. P., Wu J., Estall J. L., Irving B. A., Lanza I. R., Rasbach K. A., Okutsu M., Nair K. S., Yan Z., Leinwand L. A., Spiegelman B. M. // *Cell*. Elsevier. Inc. – 2012. – V. 151, № 6. – P. 1319–1331.
23. de Alcantara Borba D. Can IGF-1 Serum Levels Really be Changed by Acute Physical Exercise? A Systematic Review and Meta-Analysis / de Alcantara Borba D., da Silva Alves E., Paulo Pereira Rosa J., Alves Facundo L., Magno Amaral Costa C., Coelho Silva A., Veruska Narciso F., Silva A., Túlio de Mello M. // *J. Phys. Act. Health*. – 2020. – V. 17, №5. – P. 575–584.
24. Artaza J. N. Endogenous expression and localization of myostatin and its relation to myosin heavy chain distribution in C2C12 skeletal muscle cells / Artaza J. N., Bhasin S., Mallidis C., Taylor W., Ma K., Gonzalez-Cadavid N. F. // *J. Cell. Physiol*. – 2002. – V. 190, № 2. – P. 170–179.
25. Chang J. S. Irisin prevents dexamethasone-induced atrophy in C2C12 myotubes / Chang J. S., Kong I. D. // *Pflugers Arch*. – 2020. – V. 472, №4. – P. 495–502.

26. Geng H. MicroRNA 322 Aggravates Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy by Targeting IGF1R and INSR / Geng H., Song Q., Cheng Y., Li H., Yang R., Liu S., Hao L. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21, №3. – P. 1111.
27. Kim H. Conessine Treatment Reduces Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy by Regulating MuRF1 and Atrogin-1 Expression / Kim H., Jang M., Park R., Jo D., Choi I., Choe J., Oh W. K., Park J. // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2018. – V. 28, №4. – P. 520–526.
28. Surmachevska N. Corticosteroid Induced Myopathy / Surmachevska N., Tiwari V. // In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020 Jan*
29. Cai X. α -Ketoglutarate prevents skeletal muscle protein degradation and muscle atrophy through PHD3/ADRB2 pathway / Cai X., Yuan Y., Liao Z., Xing K., Zhu C., Xu Y., Yu L., Wang L., Wang S., Zhu X., Gao P., Zhang Y., Jiang Q., Xu P., Shu G. // *FASEB J.* – 2018. – V. 32, №1. – P. 488–499.
30. Uchikawa K. Strenuous exercise-induced alterations of muscle fiber cross-sectional area and fiber-type distribution in steroid myopathy rats / Uchikawa K., Takahashi H., Hase K., Masakado Y., Liu M. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2008. – V. 87, №2. – P. 126–133.
31. Liu J. The pharmabiotic approach to treat hyperammonemia / Liu J., Lkhagva E., Chung H.-J., Kim H.-J., Hong S.-T. // *Nutrients.* – 2018. – V. 10, №2. – P. 140.
32. Poortmans J. R. Nitrate supplementation and human exercise performance: too much of a good thing? / Poortmans J. R. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2015. – V. 18, № 6. – P. 599–604.
33. Galea V. The number and relative size of motor unites estimated by computer / Galea V., De Bruin H., Cavasin R., McComas A. J. // *Muscle and Nerve.* – 1991. – V. 14, №11. – P. 1123–1130.
34. Зефирова А. Л. Влияние эндогенного оксида азота на функцию нервно-мышечного синапса / Зефирова А. Л., Халиуллина Р. Р., Анучин А. А., Яковлев А. В. // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2001. – Т. 87, №4. – С. 499–450.
35. Ситдикова Г. Ф. Эффекты L- и D-стереоизомеров аргинина на секрецию медиатора и ионные токи двигательного нервного окончания / Ситдикова Г. Ф., Яковлев А. В., Зефирова А. Л., Архипова О. В. // *Доклады Академии наук.* – 2003. – Т. 393, №5. – С. 706–709.
36. Bode-Boger S. M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man / Bode-Boger S. M. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – V. 62, Supplement 13 – P. 91–99.
37. Дынник В. В. Роль митохондриальной сигнальной системы NO/cGMP/PKG в активации и ингибировании дыхания L-аргинином и донорами NO / Дынник В. В., Гришина Е. В., Федотчева Н. И. // *Биологические мембраны.* – 2019. – Т. 36, № 6. – С. 409–416.
38. Hristina K. Novel metabolic roles of L-arginine in body energy metabolism and possible clinical applications / Hristina K., Langerholc T., Trapecar M. // *J. Nutr. Health Aging.* – 2014. – V. 18, №2. – P. 213–218.

MODULATION BY ARGININE, MODERATE PHYSICAL ACTIVITY AND THEIR COMBINATION OF THE DEXAMETHASONE EFFECTS ON PARAMETERS OF THE M-RESPONSE OF RAT SKELETAL MUSCLE

Trush V. V.¹, Sobolev V. I.²

¹*Donetsk national university, Donetsk, DPR, Russia*

²*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Yalta, Russia*

E-mail: ver.trush@yandex.ru

The aim of the research occurs in the studying of the effectiveness of pharmacological doses of arginine (100 mg/kg/day), moderate dynamic physical activity (FA) and its combination in compensating of disturbance of the M-response parameters of the *m. tibialis anterior* caused by the administration of dexamethasone (DM, 0,25 mg/kg/2 days, for 10 to 60 days), in the dynamics of the hypercortisolism development.

Method. The experiments were held on sexually mature female rats (195–205 g),

divided into 4 groups: control (n=10, C-group), the I-st experienced (n=30, received dexamethasone, DM-group), the II-nd experienced (n=30, received dexamethasone and daily swimming, DM+SWIM-group) and the III-rd experienced (n=30, received dexamethasone in combination with arginine and swimming, DM+ARG+SWIM-group). Subsequently, each experimental group was divided into 3 groups (n=10 in each) depending on the duration of the experimental exposure (10, 30 and 60 days).

Dexamethasone (KRKA, Slovenia) was administered at a dose of 0,25 mg/kg, once in 2 days, intraperitoneally, arginine ("Cardioarginine", "Zdorovye", Ukraine) – daily, subcutaneously, at a dose of 100 mg/kg. Animals of DM+SWIM- and DM+ARG+SWIM-groups began to be subjected to physical activity from the 1-st day of medications administration, daily until the end of their administration periods. Physical activity was modeled by swimming in a cylindrical container with a smooth surface (tank diameter 100 cm, depth 150 cm) at a water temperature of 38 ± 1 °C without additional weights. Swimming had been started with 5 minutes per day, its duration was then being increased by 5 minutes daily until reaching a 1-hour exposure.

On anesthetized animals (sodium thiopental, 100 mg/kg), using the method of stimulating electromyography, the parameters of the M-response of the tibialis anterior muscle were studied during stimulation of the fibular nerve with a suprathreshold electric current before and after fatigue work (FW).

Results. The use of arginine or moderate physical activity with DM, or their combination, prevented the decrease of the mass of the anterior tibial muscle and the number of activated motor units (MU), typical for the DM-groups. Moreover, after 30–60 days of the use in combination of DM, swimming or its combination with arginine, a significant increase of these parameters relative to the control ($p<0.05$) was observed.

Arginine, FA and their combination, used with DM, in a certain way modulated the nature of the change of the parameters of the M-response, which is typical for DM-groups. First, all these factors prevented a decrease of the amplitude and prolongating of the latent period of M-responses, which is typical for the 30DM-group. Secondly, FA and its combination with arginine prevented the typical for the 60DM-group increase of the M-responses duration and reduced the frequency of polyphasic M-responses in long-term use (up to 30–10 % on animals receiving DM with FA or the combination of "FA + arginine" for 30–60 days versus 40 % in the DM-group). At the same time, the prolongation of M-responses after 30–60 days of DM administration with arginine was observed (by 38–35 %, $p<0,05$ relative to control), which was typical for the 60DM-group on the background of its normal amplitude. In addition, the frequency of polyphasic M-responses in the DM+ARG-groups (20–50 %) was comparable to that of the DM-groups (20–40 %), but since this polyphasia was observed on the background of normal M-response amplitude, muscle mass and the number of activated MUs, it was most likely due to neuropathic changes.

Conclusion. Moderate physical activity alone proved to be sufficient to compensate the disturbances of the M-response parameters caused by prolonged DM administration, while the signs of neuropathic changes were observed in the case of the DM administration with arginine.

Keywords: skeletal muscle, dexamethasone, steroid myopathy, arginine, physical activity, rats.

References

1. Gardner D. G., Shoback D. (ed.) *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 10th ed. (New York: McGraw-Hill Medical, 2018).
2. Fappi A., Neves J. C., Sanches L. N., Massaroto E., Silva P. V., Sikusawa G. Y., Brandão T. P. C., Chadi G., Zanoteli E. Skeletal Muscle Response to Deflazacort, Dexamethasone and Methylprednisolone, *Cells*, **8** (5), 406 (2019). DOI: 10.3390/cells8050406
3. Schakman O., Gilson H., Thissen J. P. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy, *J. Endocrinology*, **197** (1), 1 (2008). DOI: 10.1677/JOE-07-0606
4. Zhelnin Y. V., Zvyagintseva T. V., Kryvoshapka O. V. Post-traumatic regeneration of the alveolar bone and its relation to the nitric oxide metabolites in rats with glucocorticoid osteoporosis, *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya (Progress of modern natural science)*, **5**, 34 (2014) (In Russian)
5. Wang W. P., Iyo A. H., Miguel-Hidalgo J., Regunathan S., Zhu M.-Y. Agmatine protects against cell damage induced by NMDA and glutamate in cultured hippocampal neurons, *Brain Res.*, **1084** (1), 210 (2006). DOI: 10.1016/j.brainres.2006.02.024
6. Gudyrev O. S., Faitelson A. V., Sobolev M. S., Pokrovskiy M. V., Pokrovskaya T. G., Korokin M. V., Povetka E. E., Miller E. S., Soldatov V. O. A study of osteoprotective effect of L-arginine, L-norvaline and rosuvastatin on a model of hypoestrogen-induced osteoporosis in rats, *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I. P. Pavlova (Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlova)*, **27** (3), 325 (2019). (In Russian). DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019273325-332
7. Newsholme P. New insights into amino acid metabolism, beta-cell function and diabetes, *Clin. Sci. (Lond)*, **108** (3), 185 (2005). DOI: 10.1042/cs20040290
8. Lucotti P. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass, *Metabolism*, **58** (9), 1270 (2009). DOI: 10.1016/j.metabol.2009.03.029
9. Sandbakk S. B. Effects of acute supplementation of L-arginine and nitrate on endurance and sprint performance in elite athletes, *Nitric Oxide*, **48**, 10 (2015). DOI: 10.1016/j.niox.2014.10.006
10. Lomonosov Yu. N. *Protective and signaling effect of nitric oxide on skeletal muscle fibers at different levels of contractile activity: abstract of the dissertation for the scientific degree of Candidate of Biological Sciences: spec. 03.03.01 and 01.03.04 "Physiology" and "Biochemistry"* (M., 2012). (In Russian)
11. 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, *Permskiy meditsinskiy zhurnal (Perm Medical Journal)*, **33** (2), 82 (2016). (In Russian)
12. Anderson J. E. A Role for Nitric Oxide in Muscle Repair: Nitric Oxide-mediated Activation of Muscle Satellite Cells, *Mol. Biol. Cell.*, **11** (5), 1859 (2000). DOI: 10.1091/mbc.11.5.1859
13. Lomonosova Yu. N., Shenkman B. S., Nemirovskaya T. L. Signal effects of substrate stimulation of nNOS in rat skeletal muscle after eccentric exercise, *Doklady akademii nauk (Reports of the Academy of Sciences)*, **452** (6), 685 (2013). (In Russian). DOI: 10.7868/S0869565213310216
14. Koh T. J., Tidball, J. G. Nitric oxide inhibits calpain-mediated proteolysis of talin in skeletal muscle cells, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **279** (3), C806 (2000). DOI: 10.1152/ajpcell.2000.279.3.c806
15. Sakai H., Kimura M., Tsukimura Y., Yabe S., Isa Y., Kai Y., Sato F., Kon R., Ikarashi N., Narita M., Chiba Y., Kamei J. Dexamethasone exacerbates cisplatin-induced muscle atrophy, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **46** (1), 19 (2019). DOI: 10.1111/1440-1681.13024
16. Shin K., Ko Y. G., Jeong J., Kwon H. Fbxw7 β is an inducing mediator of dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy in vivo with the axis of Fbxw7 β -myogenin-atrogenes, *Mol. Biol. Rep.*, **45** (4), 625 (2018). DOI: 10.1007/s11033-018-4185-9
17. Morimoto Y., Kondo Y., Kataoka H., Honda Y., Kozu R., Sakamoto J., Nakano J., Origuchi T., Yoshimura T., Okita M. Heat treatment inhibits skeletal muscle atrophy of glucocorticoid-induced myopathy in rats, *Physiol. Res.*, **64** (6), 897 (2015). DOI: 10.33549/physiolres.932942
18. Trush V. V., Sobolev V. I., Popov M. N. Evaluation of arginine efficacy in control of steroid myopathy induced by long-term dexamethasone treatment in white rats, *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya (Pathological physiology and experimental therapy)*, **62** (4), 120 (2018). (In Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2018.04.120-129

19. Hötting K., Röder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **37** (9), 2243 (2013). DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.005
20. Llorens-Martin M., Torres-Aleman I., Trejo J. L. Growth factors as mediators of exercise actions on the brain, *Neuromolecular. Med. V.*, **10** (2), 99 (2008). DOI: 10.1007/s12017-008-8026-1
21. Musumeci G., Loreto C., Leonardi R., Castorina S., Giunta S., Carnazza M. L., Trovato F. M., Pichler K., Weinberg A. M. The effects of physical activity on apoptosis and lubricin expression in articular cartilage in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis, *J. Bone Miner. Metab.*, **31** (3), 274 (2013). DOI: 10.1007/s00774-012-0414-9
22. Ruas J. L., White J. P., Rao R. R., Kleiner S., Brannan K. T., Harrison B. C., Greene N. P., Wu J., Estall J. L., Irving B. A., Lanza I. R., Rasbach K. A., Okutsu M., Nair K. S., Yan Z., Leinwand L. A., Spiegelman B. M. A PGC-1 α isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy, *Cell. Elsevier. Inc.*, **151** (6), 1319 (2012). DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.050
23. de Alcantara Borba D., da Silva Alves E., Paulo Pereira Rosa J., Alves Facundo L., Magno Amaral Costa C., Coelho Silva A., Veruska Narciso F., Silva A., Túlio de Mello M. Can IGF-1 Serum Levels Really be Changed by Acute Physical Exercise? A Systematic Review and Meta-Analysis, *J. Phys. Act. Health*, **17** (5), 575 (2020). DOI: 10.1123/jpah.2019-0453
24. Artaza J. N., Bhasin S., Mallidis C., Taylor W., Ma K., Gonzalez-Cadavid N. F. Endogenous expression and localization of myostatin and its relation to myosin heavy chain distribution in C2C12 skeletal muscle cells, *J. Cell. Physiol.*, **190** (2), 170 (2002). DOI: 10.1002/jcp.10044
25. Chang J. S., Kong I. D. Irisin prevents dexamethasone-induced atrophy in C2C12 myotubes, *Pflugers Arch.*, **472** (4), 495 (2020). DOI: 10.1007/s00424-020-02367-4
26. Geng H., Song Q., Cheng Y., Li H., Yang R., Liu S., Hao L. MicroRNA 322 Aggravates Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy by Targeting IGF1R and INSR, *Int. J. Mol. Sci.*, **21** (3), 1111 (2020). DOI: 10.3390/ijms21031111
27. Kim H., Jang M., Park R., Jo D., Choi I., Choe J., Oh W. K., Park J. Conessine Treatment Reduces Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy by Regulating MuRF1 and Atrogin-1 Expression, *J. Microbiol. Biotechnol.*, **28** (4), 520 (2018). DOI: 10.4014/jmb.1711.11009
28. Surmachevska N., Tiwari V. Corticosteroid Induced Myopathy, In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): (StatPearls Publishing, 2020)*
29. Cai X., Yuan Y., Liao Z., Xing K., Zhu C., Xu Y., Yu L., Wang L., Wang S., Zhu X., Gao P., Zhang Y., Jiang Q., Xu P., Shu G. α -Ketoglutarate prevents skeletal muscle protein degradation and muscle atrophy through PHD3/ADRB2 pathway, *FASEB J.*, **32** (1), 488 (2018). DOI: 10.1096/fj.201700670R
30. Uchikawa K., Takahashi H., Hase K., Masakado Y., Liu M. Strenuous exercise-induced alterations of muscle fiber cross-sectional area and fiber-type distribution in steroid myopathy rats, *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, **87** (2), 126 (2008). DOI: 10.1097/PHM.0b013e31815869d0
31. Liu J., Lkhagva E., Chung H.-J., Kim H.-J., Hong S.-T. The pharmabiotic approach to treat hyperammonemia, *Nutrients*, **10** (2), 140 (2018). DOI: 10.3390/nu10020140
32. Poortmans J. R. Nitrate supplementation and human exercise performance: too much of a good thing? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **18** (6), 599 (2015). DOI: 10.1097/mco.0000000000000222
33. 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>
34. Zefirov A. L., Khaliullina R. R., Anuchin A. A., Yakovlev A. V. Effect of endogenous nitric oxide on the function of the neuromuscular synapse, *Russian Physiological Journal by I.M. Sechenov*, **87** (4), 499 (2001). (In Russian)
35. Sitdikova G.F., Yakovlev A.V., Zefirov A.L., Arkhipova O.V. The effects of L- and D-stereoisomers on the transmitter secretion and ionic currents in the motor nerve ending, *Doklady Biological Sciences*, **393** (1-6), 523 (2003). (In Russian) DOI: 10.1023/B:DOBS.0000010313.65536.1f
36. Bode-Boger S.M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man, *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **62** (Supplement 13), 91 (2006).
37. Dynnuk V.V., Grishina E.V., Fedotcheva N.I. Role of mitochondrial NO/CGMP/PKG signaling system in the activation and inhibition of mitochondrial respiration by L-arginine and NO donors, *Biologicheskije membrany (Biological membranes)*, **36** (6), 409 (2019). (In Russian). DOI: 10.1134/S0233475519050050
38. Hristina K., Langerholc T., Trapecar M. Novel metabolic roles of L-arginine in body energy metabolism and possible clinical applications, *J. Nutr. Health Aging*, **18** (2), 213 (2014). DOI: 10.1007/s12603-014-0015-5