

© Коллектив авторов, 2020

УДК 591.182:615.356/357:57.084

Труш В.В.¹, Соболев В.И.²

Эффективность а-липоевой кислоты в компенсации расстройств сократительной функции скелетной мышцы вызванных длительным введением дексаметазона (экспериментальное исследование)

¹ ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет»,
283050, Донецк, Украина, ул. Щорса, д. 46;

² Институт педагогики, психологии и инклюзивного образования Гуманитарно-педагогической академии (филиал)
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
298650, Ялта, Россия, ул. Стахановская, д. 11

Цель исследования -- изучение в модельных экспериментах на животных эффективности а-липоевой кислоты (а-ЛК) в компенсации нарушений сократительной функции скелетной мышцы смешанного типа (*m. tibialis anterior*) при длительном введении дексаметазона (ДМ).

Методика. Эксперименты проводили на половозрелых крысах-самках (190-200 г), разделенных на 4 группы по 10 особей в каждой: контрольная группа (К-группа), 1-я опытная (дексаметазон 30 сут, ДМ-группа), 2-я опытная (дексаметазон в комплексе с а-липоевой кислотой 30 сут, ДМ+а-ЛК-группа) и 3-я опытная (а-липоевая кислота 30 сут, а-ЛК-группа). Дексаметазон («KRKA», Словения) вводили через день, внутривенно, в дозе, адекватной терапевтической для человека (0,25 мг/кг), а-Липоевую кислоту (торговая марка «Берлитион-600», BERLIN-CHEMIE, Германия) вводили ежедневно дозе (35 мг/кг) подкожно. Под наркозом (тиопентал натрия, 100 мг/кг) методом стимуляционной электромиографии и миографии изучали электрофизиологические и сократительные параметры передней большеберцовой мышцы в условиях возбуждения и сокращения, которые индуцировали раздражением малоберцового нерва сверхпороговым электрическим током.

Результаты. Вводимая в комплексе с ДМ а-ЛК нивелировала уменьшение количества активируемых двигательных единиц (ДЕ) и массы мышцы, степени посттетанической ее потенциации, ухудшение сократительных и временных параметров одиночного и тетанического сокращения, типичное для животных ДМ-группы. Сочетание ДМ с а-ЛК даже обусловило статистически значимое увеличение (на 34%) в сравнении с контролем скорости расслабления при одиночном сокращении и скорости развития тетанического сокращения (на 80%), что было характерно и для а-ЛК-группы. Данные факты косвенно указывают в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений мышечных волокон у животных ДМ+а-ЛК-группы. Вместе с тем, хотя для животных ДМ+а-ЛК-группы не было характерно укорочение периода максимальной работоспособности мышцы, типичное для ДМ-группы, но у них и не наблюдалось удлинения этого периода в сравнении с контролем, типичное для а-ЛК-группы. Это свидетельствует в пользу отсутствия позитивных эффектов а-ЛК на работоспособность мышцы в случае комплексного ее применения с ДМ. Вводимая в комплексе с ДМ а-ЛК компенсировала типичную для ДМ-группы повышенную утомляемость и пониженную способность мышцы к восстановлению после выполнения утомляющей работы (УР). Отмечалось даже увеличение скорости восстановления мышцы после УР, что было характерно и для а-ЛК-группы. В пользу этого свидетельствует отсутствие у крыс ДМ+а-ЛК-группы уменьшения скорости укорочения и расслабления мышцы после выполнения УР, типичного для ДМ-группы, и значимого снижения амплитуды одиночных сокращений и количества активируемых ДЕ мышцы после выполнения УР, типичных не только для животных ДМ-группы, но и контрольных особей.

Заключение. Изменения функциональных параметров мышцы животных группы ДМ- указывают на выраженные сократительные нарушения у особей ДМ-группы, а также на сниженную способность их мышцы к восстановлению после УР. У крыс ДМ+а-ЛК-группы не наблюдалось существенного ухудшения сократительной функции мышцы, а ее способность к восстановлению после УР была даже повышена в сравнении с контролем, что было характерно и для а-ЛК-группы. Данные факты позволяют рассматривать а-ЛК в качестве возможного средства для компенсации стероидной миопатии.

Ключевые слова: скелетная мышца; дексаметазон; ятрогенный гиперкортицизм; стероидная миопатия; а-липоевая кислота

Для цитирования: Труш В.В., Соболев В.И. Эффективность а-липоевой кислоты в компенсации расстройств сократительной функции скелетной мышцы, вызванных длительным введением дексаметазона, в модельных экспериментах на животных. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(4): 69-78 .

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.69-78

Для корреспонденции: Труш Вера Владимировна, e-mail: ver.trush@yandex.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Труш В.В., Соболев В.И.; сбор и обработка материала – Труш В.В.; статистическая обработка – Соболев В.И.; написание текста – Труш В.В.; редактирование – Соболев В.И. Утверждение окончательной версии статьи – все соавторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.09.2019

Принята к печати 16.10.2020

Опубликована 26.11.2020

Trush V.V.¹, Sobolev V.I.²

Efficacy of α -lipoic acid in correction of skeletal muscle contractile disorders caused by chronic dexamethasone treatment in animal model

¹Donetsk National University,

Shchorsa Str. 46, Donetsk 283050, Ukraine

²V.I. Vernadsky Crimean Federal University,

Stakhanovskaya Str. 11, Yalta 298650, Republic of Crimea, Russia

The **aim** of the study was to evaluate the efficacy of α -lipoic acid (α -LA) in correcting disorders of the contractile function of a mixed type skeletal muscle (*m. tibialis anterior*) induced by chronic dexamethasone (DM) treatment in an animal model.

Methods. Experiments were performed on sexually mature female rats (190–200 g) divided into four groups: control (intact rats, C group, n=10), experimental group 1 (30-day dexamethasone treatment, DM group, n=10), experimental group 2 (30-day dexamethasone plus α -lipoic acid treatment, DM+ α -LA group, n=10), and experimental group 3 (30-day α -lipoic acid treatment, α -LA group, n=10). Dexamethasone (KRKA, Slovenia) was administered every two days, i.p., at a dose of 0.25 mg/kg, which was equivalent to the clinical therapeutic dose. α -Lipoic acid (Berlition-600, BERLIN-CHEMIE, Germany) was administered daily at a dose of 35 mg/kg, s.c. Stimulation electromyography and myography were performed in an acute experiment, under sodium thiopental (100 mg/kg) anesthesia, on day 30. Electrophysiological and contractile parameters of the anterior tibial muscle were recorded during stimulation with suprathreshold electrical current via the fibular nerve.

Results. α -LA in combination with DM prevented decreases in the number of activated muscular motor units (MMU) and muscle mass, the degree of the muscle post-tetanic potentiation, and disorders of contractile and temporal parameters of single and tetanic contractions, which were typical for animals of the DM group. The α -LA plus DM treatment even significantly increased the relaxation rate of a single contraction (by 34%) and the rate of tetanic contraction development (by 80%) compared to the control group ($p < 0.05$), which were also typical for the α -LA group. These facts indirectly evidence the absence of pronounced dystrophic changes in muscle fibers in animals of the DM+ α -LA group. At the same time, although the shortened period of maximum muscle work capacity, which was typical for the DM group, was not observed in the DM+ α -LA group, this period was no longer than in the control either, as distinct from the α -LA group. This fact suggests the absence of positive effects of α -LA on the muscle work capacity when α -LA is administered in combination with DM. The α -LA+DM treatment reversed the increased fatigue and the reduced ability to recover of the muscle after fatigable work (FW) observed in the DM group. Moreover, the α -LA+DM treatment even increased the rate of muscle recovery after FW, which was also characteristic for the α -LA group. This was confirmed by the absence of decreased rates of muscle shortening after FW, which was typical for the DM group, and by the absence of significant decreases in the single contraction amplitude and the number of activated MMU after FW, which was typical not only for the DM group, but also for the control.

Conclusion. The changes in muscle functional parameters in the DM and DM+ α -LA groups evidence pronounced contractile disorders and impaired ability of the muscle to recover after FW in the DM group. In the DM+ α -LA group, the muscle contractile function was not significantly impaired. Moreover, the muscle ability to recover after FW was not reduced in the DM+ α -LA-group. In this group, the ability to recover was even increased compared to the control, which was also characteristic for the α -LA-group. These facts allow considering α -LA as a possible therapy for correction of steroid myopathy.

Keywords: skeletal muscle; dexamethasone; iatrogenic hypercorticism; steroid myopathy; α -lipoic acid.

For citation: Trush V.V., Sobolev V.I. Efficacy of α -lipoic acid in correction of skeletal muscle contractile disorders caused by chronic dexamethasone treatment in animal model. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64 (4): 69–78. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.69-78

For correspondence: Vera V. Trush, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Physiology of Human and Animals of State Educational Institution of Higher Education «Donetsk national university», 46 Shchorsa St., Donetsk 83050, Ukraine, e-mail: ver.trush@yandex.ru

Contribution: research concept and design – Trush V.V., Sobolev V.I.; material collecting and processing – Trush V.V.; statistical processing – Sobolev V.I.; writing text – Trush V.V.; text editing – Sobolev V.I. Approval of the final version of the article – all co-authors.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about authors:

Trush V.V., [http:// orcid.org/0000-0001-8514-8431](http://orcid.org/0000-0001-8514-8431)

Sobolev V.I., [http:// orcid.org/0000-0001-9318-5224](http://orcid.org/0000-0001-9318-5224)

Received 11.09.2019

Accepted 16.10.2020

Published 26.11.2020

Введение

Глюкокортикоиды (ГК) и более активные их фтор-содержащие синтетические аналоги, несмотря на достижения современной фармакотерапии, по сей день остаются наиболее эффективными препаратами в лечении тяжёлых и зачастую инвалидизирующих или потенциально смертельных патологий [1]. Вместе с тем, несмотря на полезные терапевтические эффекты, ГК оказывают и негативное влияние на ткани и органы, усиливая катаболизм белков [2]. Изменения в опорно-двигательном аппарате при длительном ятрогенном гиперкортицизме проявляются в виде тяжелой мышечной слабости, повышенной утомляемости скелетных мышц (СМ), возможной их дистрофии, уменьшении плотности костной ткани, и, как следствие, увеличении вероятности патологических переломов костей [3].

Несмотря на то, что проявления стероидной миопатии, в том числе ятрогенного характера, хорошо известны, многие механизмы ее развития до конца неясны. Дискуссионным остается вопрос, касающийся способов компенсации негативного влияния ГК на нервно-мышечный аппарат (НМА). В литературе имеются сообщения относительно эффективности витамина D [3], бисфосфонатов [4] и β_2 -адреноагониста кленбутерола [5] в компенсации катаболических эффектов ГК на СМ. В более ранних исследованиях, проведенных в нашей лаборатории [6–10], показана способность аминокислот таурина и аргинина, а также адреноагонистов в компенсации негативного действия на скелетную мускулатуру длительного применения ГК.

Эффективным средством для компенсации стероидной миопатии может оказаться относительно безвредная для организма а-липоевая кислота (а-ЛК) [11]. Экспериментально доказана способность а-ЛК повышать интенсивность окислительного фосфорилирования [12] и утилизацию углеводов периферическими тканями, в том числе скелетными мышцами [13], тем самым улучшая их энергообеспечение, а также ослаблять глюконео- и кетогенез [14]. а-ЛК способствует поддержанию нормального биоэнергетического статуса в митохондриях в условиях энергодифицита [13,14], стимулирует об-

разование новых митохондрий [15]. Некоторые авторы [16, 17] сообщают о способности а-ЛК усиливать синтез белков в МВ. Кроме того, а-ЛК обладает способностью усиливать эффекты инсулина на скелетные МВ, улучшая IRS-1-зависимую передачу сигналов инсулина [18], повышать чувствительность инсулиновых рецепторов к инсулину [19], что облегчает реализацию его анаболических эффектов в мышцах.

Показана эффективность α -ЛК в компенсации ряда мышечных патологий различного генеза: митохондриальных и вызванного этой патологией синдрома повышенной утомляемости [20], мышечной атрофии и целого ряда других [21–23]. Сообщается об эффекте α -ЛК в защите МВ от апоптоза и протеолиза миофибриллярных белков у крыс с модельной формой ревматоидного артрита [24–27].

Наконец, в ряде работ установлена способность α -ЛК ослаблять некоторые негативные эффекты глюкокортикоидов на организм [28, 29].

Учитывая сложный характер патогенеза стероидной миопатии и возможную роль в ее генезе ослабления синтеза или усиления катаболизма миофибриллярных белков [30–36], представляется возможным хотя бы частичная компенсация этих изменений под действием а-ЛК, оказывающей антиоксидантное, антикатаболическое и энерготропное действие на МВ.

Цель работы – изучение эффективности а-ЛК в компенсации негативных эффектов длительно вводимого дексаметазона на сократительную функцию скелетной мышцы смешанного типа (переднюю большеберцовую, *m. tibial anterior*).

Методика

Все эксперименты выполнены с соблюдением этических принципов работы с животными в соответствии с «Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (директива 86/609/ЕЕС) и «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [37]. Животные содержались в помещении при температуре 22 °С, с 12-часовым циклом свет/темнота и свободном доступе к

воде и пище. Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта одобрены этической комиссией университета.

Исследования выполнены на 40 половозрелых крысах-самках (возраст 4–5 мес, исходная масса 190–200 г). Самки крыс более чувствительны к катаболическому действию ГК. Животные были случайным образом разделены на 4 группы (по 10 особей в каждой): контрольная (интактная, не подвергалась никаким воздействиям, К-группа), 1-я опытная – получала дексаметазон, ДМ-группа, 2-я опытная – дексаметазон в комплексе с а-липоевой кислотой, ДМ+а-ЛК-группа и 3-я опытная – а-липоевую кислоту, а-ЛК-группа. Препараты вводили на протяжении 30 сут: дексаметазон (KRKA, Словения, 0,25 мг/кг через день внутривнутрибрюшинно, а-липоевую кислоту (торговая марка «Берлитион 600», BERLIN-CHEMIE, Германия) – 35 мг/кг ежедневно, подкожно.

По окончании введения препаратов на наркотизированных животных (тиопентал натрия, 100 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) в остром опыте изучали ряд функциональных параметров передней большеберцовой мышцы (*m. tibialis anterior*). Выбор этой мышцы обусловлен тем, что она относится к смешанному типу с существенным преобладанием (более 90%) быстрых МВ [38], характеризующихся в сравнении с медленными более высокой чувствительностью к ГК [33].

У крыс препаровали в области бедра малоберцовый нерв и на расстоянии 1 см проксимальнее коленного сустава подводили под него раздражающие электроды, а в среднюю часть передней большеберцовой мышцы вводили отводящие биполярные игольчатые стальные электроды с межэлектродным расстоянием 1 мм. Стопу задней лапки животного крепили зажимом на уровне большого пальца и затягивали лигатуру, соединенную с потенциометрическим датчиком.

Для регистрации исследуемых показателей мышечного сокращения использовали экспериментальную установку, состоящую из 3 каналов: канала электростимулятора, электромиографического и эргометрического.

Канал электростимулятора представлен собственно электростимулятором, построенным 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, построенным на основе измерительного усилителя INA118. *Эргометрический канал* включал датчик перемещения (потенциометрический датчик ПТП-1) и биоусилитель.

Все каналы были связаны с регистрирующим устройством – запоминающим цифровым осциллографом Tektronix (TDS2004C).

Этапы опыта. Вначале путем постепенного увеличения напряжения импульсов тока от 0,01 до 2 В с частотой 10 имп/с в течение 4 с записывали серию М-ответов мышцы возрастающей амплитуды. Для нанесения раздражения на малоберцовый нерв стимулами нарастающей интенсивности использовали специальную установку. Установка включала 6 блоков: 1) блок управления запуском, 2) блок генерации одиночного линейно-нарастающего импульса заданной длительности, 3) блок генерации импульсов стимулятора с заранее установленной частотой, 4) блок смесителя сигналов, 5) блок буферного усилителя тока и 6) цифровой запоминающий осциллограф. На основании процентного изменения амплитуды максимального М-ответа относительно амплитуды минимального определяли приблизительное количество активируемых двигательных единиц (ДЕ) мышцы (методика Galea V.) [39].

После этого, раздражая малоберцовый нерв с частотой 4 имп/с сверхпороговыми электрическими импульсами длительностью 150 мкс каждый и силой тока 500 мкА, регистрировали в течение 5 с серию одиночных сокращений мышцы с внешней нагрузкой 20 г. На основании полученных записей определяли ряд параметров одиночного сокращения мышцы: амплитуду, латентный период, скорость укорочения и расслабления.

На следующем этапе регистрировали одиночные сокращения мышцы до и после работы в режиме 6-секундного тетануса с внешней нагрузкой 20 г (длительность – 0,5 мс, сила тока – 500 мкА). На основании полученных записей определяли амплитуду одиночного сокращения до и после развития тетануса и по отношению этих амплитуд оценивали степень посттетанической потенциации.

Затем проводилась регистрация кривой 6-секундного тетануса, который индуцировали путем раздражения электрическим током малоберцового нерва с частотой 70 имп/с (длительность импульсов 0,5 мс, сила тока 1000 мкА). Сокращаясь, мышца поднимала груз массой 70 г. Электрическое раздражение малоберцового нерва и соответственно сокращение мышцы осуществлялось до тех пор, пока она почти полностью не расслаблялась вследствие утомления на фоне продолжающейся электрической стимуляции. Работа мышцы до полного утомления продолжалась на протяжении 50–80 с. На основании полученных записей определяли максимальную амплитуду сокращения мышцы в режиме тетануса, время ее достижения, скорость сокращения, продолжительность удержания амплитуды

сокращения на максимально возможном уровне и до момента полурасслабления.

После выполнения мышцей утомляющей работы (УР) вновь регистрировали серию одиночных сокращений мышцы при раздражении малоберцового нерва с частотой 4 имп/с и серию М-ответов при раздражении малоберцового нерва стимулами нарастающей амплитуды (от 0,01 до 2 В). На основании изменения количества активируемых ДЕ мышцы и параметров одиночных ее сокращений после выполнения УР относительно соответствующих исходных значений судили об утомляемости нервно-мышечного аппарата (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 значимости различий между центральными тенденциями сравниваемых групп проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, предварительно убедившись, 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 значимые. Исследуемые параметры выражали в виде «среднее \pm стандартная ошибка».

Результаты

Необходимо отметить, что мнения различных специалистов относительно нарушений сократительной функции СМ при глюкокортикоидной терапии неоднозначны. Так, ряд клиницистов [40, 41] при наблюдении больных с синдромом Кушинга отмечают, что снижение мышечной силы наблюдается не у всех пациентов, даже при наличии электрофизиологических нарушений, и далеко не для всех мышечных групп. Более того, в сравнительно недавних исследованиях зарегистрирован факт увеличения мышечной силы у здоровых молодых мужчин, получавших на протяжении 1 нед ДМ (8 мг/сут), несмотря на имевшее место снижение возбудимости МВ [42]. Вместе с тем, исследования ученых казанской научной школы [43] показали, что в основе снижения мышечной силы под влиянием ГК могут лежать не только длительно развивающиеся структурные и метаболические перестройки в НМА, но и быстро реализующиеся вследствие негеномных эффектов ГК изменения синаптической передачи.

Анализ амплитудных и временных параметров одиночного сокращения передней большеберцовой мыш-

цы крыс при длительном изолированном введении ДМ, показал, что синтетический ГК приводил к их ухудшению и более выраженным изменениям, в сравнении с контролем, после выполнения утомляющей работы (табл. 1). Применение а-ЛК в комплексе с ДМ предотвращало ухудшение амплитудных и временных параметров исходных одиночных сокращений мышцы, а также большую степень их изменения после УР, типичные для ДМ-группы.

У животных ДМ+а-ЛК-группы не наблюдалось типичных для ДМ-группы уменьшения амплитуды одиночного сокращения, скорости укорочения и расслабления, а также уменьшения степени посттетанической потенциации (табл. 1). Более того, скорость расслабления у животных ДМ+а-ЛК-группы даже превышала контрольное значение (на 25%, $p < 0,05$), что было характерно и для а-ЛК-группы (табл. 1). Кроме того, для крыс ДМ+а-ЛК-группы не было характерно уменьшение массы мышцы и количества активируемых ДЕ, что типично для ДМ-группы (табл. 2). Все эти факты косвенно указывают на отсутствие выраженных дистрофических изменений в мышце животных ДМ+а-ЛК-группы. При дистрофии возможно выключение из сокращения части патологически измененных МВ, особенно МВ гликолитического типа. Следовательно, согласно результатам наших исследований, а-ЛК оказалась весьма эффективной для предотвращения развития дистрофических изменений и ухудшения сократительной функции мышцы, при длительном введении ДМ.

Способность а-ЛК предотвращать или ослаблять развитие дегенеративных процессов различного генеза в мышечной ткани отмечалась и другими авторами. В частности, показана эффективность а-ЛК в предотвращении развития мышечной атрофии [21], метаболической миопатии [45], дистрофии как быстрых, так и медленных мышц при СД II типа, мышечной слабости при патологии дыхательной цепи митохондрий и путей накопления гликогена [23,44]. Отмечена эффективность а-ЛК в защите МВ от апоптоза и протеолиза миофибриллярных белков путем снижения активности каспаз 3 и 8 [24].

Наряду с модуляцией нарушений параметров исходных одиночных сокращений мышцы а-ЛК оказалась также весьма эффективной и в плане предотвращения выраженного их изменения после УР, типичного для ДМ-группы. Так, для ДМ+а-ЛК-группы не было характерно типичного для ДМ-группы существенного снижения амплитуды одиночных сокращений после УР (табл. 1). Более того, амплитуда одиночных сокращений у животных ДМ+а-ЛК-группы после УР не только не уменьшалась, а даже увеличивалась в сравнении с ис-

ходной (на 32%, $p < 0,05$), что было характерно для мышцы животных а-ЛК-группы (табл. 1) и свидетельствовало в пользу более высокой скорости восстановления мышцы после утомляющей работы. Аналогично амплитуде одиночных сокращений, количество активируемых ДЕ мышцы ДМ+а-ЛК-группы после УР значимо не изменялось относительно исходного уровня, тогда как у К-крыс и животных ДМ-группы оно снижалось; причем в ДМ-группе – в гораздо большей степени, чем у К-крыс (табл. 2). Кроме того, комплексное введение пары препаратов предотвращало типичное для ДМ-группы снижение скорости сокращения и расслабления после УР (табл. 1). Все эти факты свидетельствуют в пользу более высокой скорости восстановления МВ после УР у животных, получавших ДМ в комплексе с а-ЛК, в сравнении не только с ДМ-группой, у которой утомляемость мышцы была повышена, а ее способность

к восстановлению после утомления снижена, но даже в сравнении с контролем.

Таким образом, введение а-ЛК в комплексе с ДМ не только предотвращало снижение мышечной массы, количества активируемых ДЕ мышцы и ухудшение параметров одиночного сокращения, типичных для ДМ-группы, но даже обусловило некоторое увеличение скорости расслабления мышечных волокон. Кроме того, в случае как изолированного, так и комплексного с ДМ введения а-ЛК у животных наблюдалась большая в сравнении с контролем скорость восстановления мышечных волокон после УР.

В пользу позитивного влияния а-ЛК на устойчивость скелетной мышцы к утомлению указывают и другие авторы. Так, в исследованиях на людях и экспериментах на животных установлена способность а-ЛК предотвращать метаболический ацидоз, а, следовательно

Таблица 1

Средние значения ($\bar{X} \pm m$) параметров одиночного сокращения и посттетанической потенциации передней большеберцовой мышцы крыс контрольной группы и животных, получавших дексаметазон (ДМ) и а-липоевую кислоту (а-ЛК) изолированно и комплексно (ДМ+а-ЛК)

Параметры	Группы животных			
	К	ДМ	а-ЛК	ДМ+а-ЛК
<i>Одиночное сокращение с внешней нагрузкой 20 г</i>				
Латентный период, мс				
исходный	11,2±0,57	16,5±0,50, [+48*]	10,9±0,69	12,6±0,57
после УР	16,0±0,83 (+43±7,5•)	24,5±1,15, [+53*] (+48±8,2•)	15,3±0,70 (+39±7,1•)	17,1±0,91 (+36±6,6•)
Амплитуда, мм				
исходная	3,0±0,22	1,4±0,32, [-54*]	3,7±0,23, [+24*]	3,1±0,14
после УР	2,3±0,21 (-24±2,2•)	0,6±0,11, [-74*] (-57±8,7•)	4,9±0,26, [+114*] (+32±5,4•)	4,1±0,21, [+79*] (+32±4,3•)
Скорость укорочения, мм/мс				
исходная	0,10±0,005	0,03±0,003, [-69*]	0,11±0,006	0,09±0,005
после УР	0,09±0,008	0,01±0,002, [-86*] (-60±7,9•)	0,12±0,007, [+33*]	0,09±0,005
Скорость расслабления, мм/мс				
исходная	0,05±0,004	0,02±0,003, [-56*]	0,07±0,003, [+25*]	0,07±0,004, [+34*]
после УР	0,04±0,004	0,01±0,002, [-83*] (-70±7,9•)	0,09±0,004, [+99*]	0,08±0,005, [+86*]
<i>Посттетаническая потенция (отношение амплитуды одиночного сокращения после тетануса к исходной, %)</i>				
Посттетаническая потенция	49,7±4,3	20,6±3,59°	39,8±3,89	41,9±4,76

Примечание. • – в круглых скобках указано статистически значимое отличие показателя от исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках – от соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – различие в степени посттетанической потенциации мышцы статистически значимо в сравнении с контролем ($p < 0,05$). УР – утомляющая работа.

но, развитие утомления [46], уменьшать окислительное повреждение митохондрий, вызванное физической нагрузкой, что обуславливает повышение физической работоспособности и ускорение восстановления после утомления [26]. Отмечается ослабление перекисного окисления липидов в скелетных мышцах [47], усиление антиоксидантной защиты и уменьшение экспрессии провоспалительных агентов, что способствует ослаблению вызванного физическими упражнениями окислительного стресса в мышцах [48, 49].

Таким образом, в наших исследованиях установлено, что а-ЛК, вводимая в комплекс с ДМ, не просто предотвращала повышенную утомляемость мышцы животных, получавших ДМ, но и обуславливала большую в сравнении с контролем скорость восстановления мышцы после утомления у животных ДМ+а-ЛК-группы.

Для более детальной оценки сократительной функции мышцы животных всех групп на заключительном этапе были оценены параметры тетанического сокращения мышцы, которое часто наблюдается в реальных условиях при необходимости развить достаточную для выполнения внешней работы мощность.

Анализ полученных данных показал, что введение а-ЛК в комплексе с ДМ частично нивелировало нарушение параметров тетанического сокращения мышцы, вызванное введением синтетического ГК, и даже обусловило улучшение относительно контроля некоторых из этих параметров, что было характерно для а-ЛК-группы. Так, после 30-суточного введения пары препаратов наблюдалось значимое относительно контроля снижение (на 24%, $p < 0,05$) амплитуды тетануса (табл. 3), что было отмечено и для ДМ-группы. Вместе с тем, в отличие от ДМ-группы, у животных ДМ+а-ЛК-группы время достижения максимальной амплитуды тетануса не удлинялось относительно контроля, а, напротив, укорачивалось (на 58%,

$p < 0,05$), что было характерно и для а-ЛК-группы. Как следствие, скорость тетанического сокращения у крыс ДМ+а-ЛК-группы значимо превышала (на 80%, $p < 0,05$) не только значения ДМ-группы, но и контроля (табл. 3), что было характерно и в наибольшей степени выражено в а-ЛК-группе.

Кроме того, у животных ДМ+а-ЛК-группы не наблюдалось типичного для ДМ-группы укорочения относительно контроля периода максимальной устойчивой работоспособности мышцы (табл. 3), но в то же время не отмечалось и удлинения этого периода, типичного для а-ЛК-группы.

Таким образом, комплексное с ДМ введение а-ЛК предотвращало ухудшение временных параметров тетанического сокращения мышцы и укорочение периода максимальной устойчивой ее работоспособности, типичных для изолированного применения ДМ, и даже обусловило увеличение в сравнении с контролем скорости тетанического сокращения, несмотря на некоторое снижение его амплитуды. Полученный факт служит еще одним косвенным доказательством эффективности а-ЛК в плане предотвращения развития дистрофических изменений и нарушений энергообмена в мышечных волокнах.

Подводя итог результатам исследований необходимо отметить следующее. Длительное изолированное введение ДМ в организм животного в дозе адекватной терапевтической для человека сопровождалось ухудшением сократительных параметров передней большеберцовой мышцы. Вводимая в комплексе с ДМ а-ЛК предотвращала уменьшение массы мышцы и количества ДЕ, невелировала ухудшение параметров одиночного и тетанического сокращения, укорочение периода максимальной устойчивой работоспособности мышцы и предопределяла увеличение не только в сравнении с ДМ-группой, но и контролем, скорости тета-

Таблица 2

Средние значения ($\bar{X} \pm m$) количества активируемых двигательных единиц (ДЕ) и массы передней большеберцовой мышцы крыс контрольной группы и животных, получавших дексаметазон (ДМ) и а-липоевую кислоту (а-ЛК) изолированно и комплексно (ДМ+а-ЛК)

Параметры	Группы животных			
	К	ДМ	а-ЛК	ДМ+а-ЛК
<i>Количество активируемых ДЕ мышцы</i>				
Исходное количество ДЕ	14,1±1,21	8,1±0,95, [-43*]	25,1±2,93, [+78*]	15,6±1,27
после УР	10,4±0,91 (-26±2,0•)	5,3±0,61, [-49*] (-34±2,4•)	21,9±3,14, [+110*]	13,3±1,84
Масса мышцы, мг	399,8±6,81	363,9±8,50, [-9*]	440,5±14,17, [+10*]	374,5±14,24

Примечание. * – в квадратных скобках указано статистически значимое различие с соответствующим контрольной группы (в %, $p < 0,05$); • – в круглых скобках указано статистически значимое различие с исходным значением соответствующей группы (в %, $p < 0,05$).

Средние значения ($\bar{X} \pm m$) параметров тетанического сокращения передней большеберцовой мышцы крыс контрольной группы и животных, получавших дексаметазон (ДМ) и а-липоевую кислоту (а-ЛК) изолированно и комплексно (ДМ+а-ЛК)

Параметры	Группы животных			
	К	ДМ	а-ЛК	ДМ+а-ЛК
Амплитуда, мм	13,4±1,17	10,3±0,70 [-24*]	11,7±0,56	10,2±0,80 [-24*]
Время достижения максимальной амплитуды, с	0,8±0,13	1,5±0,09 [+81*]	0,24±0,08 [-71*]	0,35±0,03 [-58*]
Скорость развития, мм/с	16,1±1,18	6,9±0,79 [-57*]	49,1±2,92 [+204*]	29,0±3,07 [+80*]
Длительность удержания максимальной амплитуды, с	3,6±0,39	2,4±0,23 [-34*]	5,5±0,68 [+50*]	3,4±0,37
Длительность снижения амплитуды сокращения на 50% относительно максимальной, с	9,1±1,08	8,4±0,92	8,5±0,52	6,8±0,88

Примечание. * – в квадратных скобках указаны статистически значимые различия с соответствующими показателями контрольной группы (в %, $p < 0,05$).

нического сокращения, а также скорости восстановления мышцы после утомляющей работы, что было характерно для а-ЛК-группы.

Полученные в модельных экспериментах факты дают основания рассматривать а-ЛК как одно из эффективных средств для компенсации расстройств сократительной функции скелетных мышц, вызванных длительной ГК-терапией. Данные факты позволяют рассматривать а-ЛК в качестве возможного средства для компенсации стероидной миопатии.

Выводы:

1. а-ЛК, вводимая в комплексе с ДМ, нивелировала снижение числа активируемых двигательных единиц (ДЕ) и уменьшение массы мышцы и степени ее посттетанической потенциации, повышала сократительные и временные параметры одиночного и тетанического сокращений, увеличивала период максимальной работоспособности мышцы, и даже обуславливала значимое увеличение в сравнении с контролем скорости расслабления мышцы при одиночном сокращении (на 34%) и скорости развития тетанического сокращения (на 80%), что было характерно для а-ЛК-группы. Данные факты косвенно указывают в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений мышечных волокон при использовании а-ЛК.

2. а-ЛК, вводимая в комплексе с ДМ, компенсировала типичную для ДМ-группы повышенную утомляемость и пониженную способность мышцы к восстановлению после выполнения утомляющей работы, препятствовала значимому снижению амплитуды одиночных сокращений и количества активируемых ДЕ мышцы после выполнения утомляющей работы, типичных не только для животных ДМ-группы, но и контрольных особей.

Литература

(п.п. 2; 4; 5; 11; 15-23; 26-36; 38; 39; 42; 44; 45; 47-49 см. References)

1. Комердус И.В., Будул Н.А. Чеканова А.В. Системное действие глюкокортикоидных препаратов: в помощь врачу общей практики (обзор литературы). *Российский медицинский журнал*. 2017; 1: 45-8.
3. Полунина А.Г., Исаев Ф.В., Демьянова М.А. Стероидная миопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112(10-2): 60-4.
6. Труш В.В., Соболев В.И. Модуляция β_2 -адреноагонистом формотеролом нарушений сократительной функции скелетной мышцы белых крыс, вызванных длительным введением дексаметазона. *Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия*. 2018; 4(4): 219-36.
7. Труш В.В., Соболев В.И., Попов М.Н. Оценка эффективности аргинина в компенсации стероидной миопатии у белых крыс, индуцированной длительным введением дексаметазона. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(4): 120-9. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.120-129>
8. Труш В.В., Соболев В.И. Модулирующее влияние адреналина на развитие стероидной миопатии у белых крыс, индуцированной длительным введением гидрокортизона. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(4): 104-11. DOI: 10.25557/1GPP.2017.4.8530
9. Труш В.В., Соболев В.И. Модуляция таурином стероидной миопатии у белых крыс, индуцированной длительным введением дексаметазона. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2017; 7 (2): 108-18.
10. Труш В.В., Соболев В.И. Оценка эффективности β_2 -адреноагониста формотерола в компенсации электрофизиологических проявлений стероидной миопатии в модельных экспериментах на животных. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(2): 35-47. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.35-47
12. Лукьянчук В.Д., Шпулина О.А. Фармакологическая коррекция нарушений энергетического обмена при воспалительно-дистрофическом процессе в парадонте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69(4): 51-6.
13. Романцова Т.И., Кузнецов И.С. Потенциальные возможности применения альфа-липоевой кислоты (Берлитион®300) в лечении метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2009; 3: 10-4. DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5240>

14. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Инсулинпотенцирующее действие антиоксидантов при экспериментальном сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии*. 2010; 56(2): 27-35. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201056227-35>
24. Крыльский Е.Д., Попова Т.Н., Кирилова Е.М., Сафонова О.А. Воздействие липоевой кислоты на активность каспаз, показатели иммунного и антиоксидантного статуса при ревматоидном артрите у крыс. *Биоорганическая химия*. 2016; 42 (4): 431-9. DOI: <https://doi.org/10.1134/s1068162016040130>
25. Яценко А.Г., Лысенко Е.Н., Жовтяк В.Н., Майданюк Е.В., Кайс Найрат. Влияние альфа-липовой кислоты на функциональное состояние кардиореспираторной системы и уровень физической работоспособности спортсменов высокого класса. *Физическое воспитание студентов творческих специальностей*. 2003; 6: 95-104.
37. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятян, ред. Москва: Минздрав РФ, ЗАО «Гриф и Ко»; 2012.
40. Агафонов Б.В., Калинин А.П., Можеренков В.П. Мышечные поражения при гиперкортицизме. *Казанский медицинский журнал*. 1984; 5: 377-9.
41. Неретин В.Я., Котов С.В., Сапфинова В.А. О генезе неврологических изменений при болезни Иценко-Кушинга и синдроме Кушинга. В кн. *Вопросы эндокринологии: Республиканский сборник научных работ*. М.; 1983: 35-9.
43. Камалиев Р.Р., Гришин С.Н., Фалу Ж.Ю., Зиганшин А.У. Воздействие гидрокортизона, АТФ и аденозина на скелетную мышцу крысы. *Казанский медицинский журнал*. 2009; 90(4): 556-9.
46. Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы. *Успехи физиологических наук*. 2012; 43(1): 75-94.
- References**
- Komerdu I.V., Budul N.A., Chekanova A.V. Systemic effects of glucocorticoid drugs: a guide for the General practitioner (literature review). *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 1: 45-8. (In Russian)
 - Gardner D., Shoback D. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
 - Polunina A.G., Isaev F.V., Dem'ianova M.A. Steroid myopathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012; 112(10-2): 60-4. (In Russian)
 - Chiu H.C., Chiu C.Y., Yang R.S., Chan D.C., Liu S.H., Chiang C.K. Preventing muscle wasting by osteoporosis drug alendronate in vitro and in myopathy models via sirtuin-3 down-regulation. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(3): 585-602. DOI: 10.1002/jcsm.12289.
 - Umeki D., Ohnuki Y., Mototani Y., Shiozawa K., Suita K., Fujita T., et al. Protective Effects of Clenbuterol against Dexamethasone-Induced Masseter Muscle Atrophy and Myosin Heavy Chain Transition. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0128263. DOI: 10.1371/journal.pone.0128263.
 - Trush V.V., Sobolev V.I. Modulation by β_2 -adrenergic agonist formoterol of contractile dysfunction of the skeletal muscle of white rats caused by the long dexamethasone administration. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya*. 2018; 4(4): 219-36. (In Russian)
 - 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*. 2018; 62(4): 120-9. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.120-129>. (in Russian)
 - Trush V.V., Sobolev V.I. The modulatory effect of adrenaline on development of steroid myopathy induced by chronic administration of hydrocortisone in white rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2017; 61(4): 104-11. DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8530. (in Russian)
 - Trush V.V., Sobolev V.I. The modulation by taurine of the steroid myopathy at white rats induced by long application of dexamethasone. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2017; 7(2): 108-18. (in Russian)
 - Trush V.V., Sobolev V.I. Efficacy of the β_2 -adrenergic agonist formoterol in compensation of electrophysiological manifestations of steroid myopathy in animal experiments. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2019; 63(3): 35-47. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.35-47 (in Russian)
 - Hermann R., Mungo J., Cnota P.J., Ziegler D. Enantiomerselective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various alpha-lipoic acid dosage forms. *Clin. Pharmacol.* 2014; 6: 195-204. DOI: <https://doi.org/10.2147/CPAA.S71574>.
 - Luk'yanchuk V.D., Shpulina O.A. Pharmacological correction of homeostatic energy exchange under conditions of inflammatory-dystrophic process in parodontium. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2006; 69(4): 51-6. (in Russian)
 - Romantsova T.I., Kuznetsov I.S. Potential opportunities for treatment of metabolic syndrome with alpha-lipoic acid (Berlithion®300). *Ozhirenie i metabolizm*. 2009; 3: 10-4. DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5240>. (in Russian)
 - Volchegorskii I.A., Rassokhina L.M., Miroshnichenko I.I. Insulin-potentiating action of antioxidants in experimental diabetes mellitus. *Problemy endokrinologii*. 2010; 56(2): 27-35. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201056227-35>. (in Russian)
 - Kanabus M., Heales S.J., Rahman S. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2014; 171(8): 1798-817. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.12456>
 - Jing Y., Cai X., Xu Y., Zhu C., Wang L., Wang S., Zhu X., Gao P., Zhang Y., Jiang Q., Shu G. α -Lipoic Acids Promote the Protein Synthesis of C2C12 Myotubes by the TLR2/PI3K Signaling Pathway. *J. Agric. Food Chem.* 2016; 64(8): 1720-9. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b05952
 - Rousseau A.S., Sibille B., Murdaca J., Mothe-Satney I., Grimaldi P.A., Neels J.G. α -Lipoic acid up-regulates expression of peroxisome proliferator-activated receptor β in skeletal muscle: involvement of the JNK signaling pathway. *FASEB J.* 2016; 30(3): 1287-99. DOI: 10.1096/fj.15-280453
 - Henriksen E.J. Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40(1): 3-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.002>.
 - Bilska A., Wlodec L. Lipoic acid – the drug of the future? *Pharmacol. Rep.* 2005; 57: 570-7.
 - Nicolson G.L. Mitochondrial dysfunction and chronic disease: treatment with natural supplements. *Altern. Ther. Health Med.* 2014; 20 (Suppl 1): 18-25.
 - Liu J., Peng Y., Feng Z., Shi W., Qu L., et al. 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.* 2014; 69(Apr.): 116-28. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.003
 - Aydin A., Yildirim A.M. Effects of alpha lipoic acid on ischemia-reperfusion injury in rat hindlimb ischemia model. *Ulus. Travma Acil. Cerrahi. Derg.* 2016; 22(6): 509-15. DOI: 10.5505/tjtes.2016.00258
 - 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)*. 2018; 15(29 Sep): 66-78. DOI: 10.1186/s12986-018-0302-y
 - Kryl'skiy E.D., Popova T.N., Safonova O.A., Kirilova E.M. Effect of lipoic acid on the activity of caspases and the characteristics of the immune and antioxidant statuses in rats with rheumatoid arthritis.

- Bioorganicheskaya khimiya*. 2016; 42(4): 389–96. DOI: <https://doi.org/10.1134/s1068162016040130>. (In Russian)
25. 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 spetsial'nostey*. 2003; 6: 95–104. (In Russian)
 26. 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*. 2012; 22(6): 764–75. DOI: [10.1111/j.1600-0838.2011.01314.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01314.x)
 27. 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*. 2007; 43(12): 1656–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.08.028>
 28. El-Senousey H.K., Chen B., Wang J.Y., Atta A.M., Mohamed F.R., Nie Q.H. Effects of dietary vitamin C, vitamin E, and alpha-lipoic acid supplementation on the antioxidant defense system and immune-related gene expression in broilers exposed to oxidative stress by dexamethasone. *Poult. Sci*. 2018; 97(1): 30–8. DOI: [10.3382/ps/pex298](https://doi.org/10.3382/ps/pex298)
 29. 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 α up regulation. *Steroids*. 2019; 144(Jan 24): 1–7. DOI: [10.1016/j.steroids.2019.01.004](https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.01.004)
 30. Caneparo M., Agoni V., Brocca L., Ghigo E., Gnesi M., Minetto M.A., et al. Structural and molecular adaptations to dexamethasone and unacetylated ghrelin administration in skeletal muscle of the mice. *J Physiol. Pharmacol*. 2018; 69(2). DOI: <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.2.14>
 31. Sakai H., Kimura M., Tsukimura Y., Yabe S., Isa Y., Kai Y., et al. Dexamethasone exacerbates cisplatin-induced muscle atrophy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2019; 46(1): 19–28. DOI: [http://dx.doi.org/10.1111/1440-1681.13024](https://doi.org/10.1111/1440-1681.13024)
 32. 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*. 2018; 45(4): 625–31. DOI: [10.1007/s11033-018-4185-9](https://doi.org/10.1007/s11033-018-4185-9)
 33. Schakman O., Gilson H., Thissen J.P. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol*. 2008; 197: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1677/joe-07-0606>
 34. Parekh S., Anania F.A. Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2007; 132(6): 2191–207. DOI: [http://dx.doi.org/10.1053%2Fj.gastro.2007.03.055](https://doi.org/10.1053%2Fj.gastro.2007.03.055)
 35. Jiao H., Zhou K., Zhao J., Wang X., Lin H. A high-caloric diet rich in soy oil alleviates oxidative damage of skeletal muscles induced by dexamethasone in chickens. *Redox Rep*. 2018; 23(1): 68–82. DOI: [10.1080/13510002.2017.1405494](https://doi.org/10.1080/13510002.2017.1405494)
 36. Inder W.J., Jang Ch., Obeysekere V.R., Alford F.P. Dexamethasone administration inhibits skeletal muscle expression of the androgen receptor and IGF-1 – implications for steroid-induced myopathy. *Clin. Endocrinol*. 2010; 73(1): 126–32. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03683.x>
 37. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv]*. A.N. Mironova, N.D. Bunatyan, eds. Moscow: Minzdrav RF, ZAO «Grif i K»; 2012. (In Russian)
 38. Gauthier G.F. Skeletal muscle fiber types. In: Engel A.G., Banker B.Q., eds. *Myology. Basic and clinical*. New York, NY: McGraw-Hill; 1986: 255–83.
 39. Galea V., De Bruin H., Cavasin R., McComas A.J. The number and relative size of motor units estimated by computer. *Muscle and Nerve*. 1991; 14: 1123–30. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.880141114>
 40. Agafonov B.V., Kalinin A.P., Mozherenkov V.P. Muscle damage at hypercorticism. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 1984; 5: 377–9. (In Russian)
 41. Neretin V.Ya., Kotov S.V., Sapfirova V.A. *On the Genesis of Neurological Changes in Itsenko-Cushing's Disease and Cushing's Syndrome. In: [Voprosy endokrinologii: Respublikanskiy sbornik nauchnykh rabot]. (Endocrinology issues: Republican collection of scientific papers)*. Moscow; 1983: 35–9. (In Russian)
 42. Minetto M.A., Botter A., Lanfranco F., Baldi M., Ghigo E., Arvat E. Muscle fiber conduction slowing and decreased levels of circulating muscle proteins after short-term dexamethasone administration in healthy subjects. *J Clin Endocr and Metab*. 2010; 95: 1663–71. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2161>
 43. Kamaliev R.R., Grishin S.N., Falou Zh.Yu., Ziganshin A.U. The effect of hydrocortisone, ATP and adenosine on rat skeletal muscle contraction. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 90(4): 556–9. (In Russian)
 44. Jurisic-Erzen D., Starcevic-Klasan G., Ivanac D., Peharec S., Giroto D., Jerkovic R. The effects of alpha-lipoic acid on diabetic myopathy. *J. Endocrinol. Invest*. 2018; 41(2): 203–9. DOI: [10.1007/s40618-017-0720-0](https://doi.org/10.1007/s40618-017-0720-0)
 45. Vishwanath S., Abdullah M., Elbalkhi A., Ambrus J.L.Jr. Metabolic myopathy presenting with polyarteritis nodosa: a case report. *J Med Case Rep*. 2011; 5(Jun 30): 262–4. DOI: [10.1186/1752-1947-5-262](https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-262)
 46. Tregubova I.A., Kosolapova V.A., Spasov A.A. Antioxidants: Current Situation and Perspectives. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2012; 43(1): 75–94. (In Russian)
 47. 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*. 2008; 28(6): 399–405. DOI: [10.1016/j.nutres.2008.02.010](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.02.010)
 48. Kinnunen S., Oksala N., Hyypää S., Sen C.K., Radak Z., Laaksonen D.E., et al. alpha-Lipoic acid modulates thiol antioxidant defenses and attenuates exercise-induced oxidative stress in standardbred trotters. *Free Radic. Res*. 2009; 43(8): 697–705. DOI: [10.1080/1071576090303767](https://doi.org/10.1080/1071576090303767)
 49. Favero G., Rodella L.F., Nardo L., Giugno L., Cocchi M.A., Borsani E., et al. A comparison of melatonin and α -lipoic acid in the induction of antioxidant defences in L6 rat skeletal muscle cells. *Age (Dordr)*. 2015; 37(4): 9824. DOI: [10.1007/s11357-015-9824-7](https://doi.org/10.1007/s11357-015-9824-7)
 50. 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*. 2013; 45(7): 1235–43. DOI: [10.1249/MSS.0b013e3182846d7e](https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182846d7e)
 51. Wray D.W., Nishiyama S.K., Monnet A., Wary C., Duteil S.S., Carlier P.G., et al. Antioxidants and aging: NMR-based evidence of improved skeletal muscle perfusion and energetics. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2009; 297(5): H1870–5. DOI: [10.1152/ajpheart.00709.2009](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00709.2009)

Сведения об авторах:

Труш Вера Владимировна, канд. мед. наук, доцент, зав. каф. физиологии человека и животных ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», e-mail: ver.trush@yandex.ru;

Соболев Валерий Иванович, доктор биол. наук, проф., каф. здоровья и реабилитации Института педагогики, психологии и инклюзивного образования Гуманитарно-педагогической академии (филиал) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», e-mail: v.sobolev@mail.ru