

DOI: 10.26693/jmbs02.03.229

УДК 615.275.4+612.766.1:796.01:612

Гунина Л. М.¹, Винничук Ю. Д.¹, Дмитриев А. В.²,
Высочина Н. Л.¹, Безуглая В. В.¹, Носач Е. В.³

ТИВОРТИН АСПАРТАТ: НОВЫЙ БЕЗОПАСНЫЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РАБОТОСПОСОБНОСТИ СПОРТСМЕНОВ

¹Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, Киев, Украина

²Ассоциация парентерального и энтерального питания,
Клиника Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Научно-координационное управление Национальной Академии
медицинских наук Украины, Киев, Украина

gunina.sport@gmail.com

В статье представлены данные, свидетельствующие о высоком профиле безопасности и эффективности курсового применения препарата на основе L-аргинина – тивортин аспартата – у представителей разных видов спорта на специально-подготовительном этапе подготовительного периода. Установлено, что использование препарата в виде раствора для перорального применения в терапевтической дозировке 40 мл в сутки на протяжении 21 дня не приводит к негативным изменениям функционального состояния, параметров стандартного гематологического и биохимического гомеостаза и не сопровождается субъективным ухудшением самочувствия спортсменов. Наряду с повышением показателей общей и специальной работоспособности, типичных для указанных видов спорта, отмечена позитивная динамика относительно нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса в клеточных мембранах, что подтверждается достоверным снижением результирующего показателя прооксидантно-антиоксидантного коэффициента на фоне уменьшения содержания малонового диальдегида и накопления восстановленного глутатиона. В то же время уменьшаются и проявления психофизиологического стресса и его составляющих, коррелирующие с ростом параметров работоспособности спортсме-

нов. Полученные данные дают основания считать тивортин аспартат не только донатором оксида азота, а новым эргогенным нетоксичным средством с поликомпонентным действием, что и создает предпосылки для его использования у спортсменов в практике тренировочного процесса.

Ключевые слова: спорт, работоспособность, эргогенные фармакологические средства, L-аргинин, тивортин аспартат, окислительный гомеостаз, психофизиологический стресс.

Связь с научными программами, планами и темами. Работа выполнена на условиях бюджетного финансирования Министерства образования и науки Украины в рамках НИР «Технология стимуляции физической работоспособности и профилактики перенапряжения сердечно-сосудистой системы спортсменов с помощью нетоксичных эргогенных средств» (№ гос. регистрации 0116U002572, шифр теми 2.33.) согласно Плану научно-исследовательской работы Национального университета физического воспитания и спорта Украины.

Введение. За последние 15–20 лет объемы и интенсивность тренировочных и соревновательных нагрузок возросли более чем вдвое, и представители многих видов спорта вплотную подошли

к пределу физиологических возможностей человеческого организма [29, 44]. Необходимость пророста спортивных результатов в условиях постоянно возрастающей конкуренции и приближении функциональных возможностей организма человека к границе резервных механизмов заставляют искать все новые пути стимуляции физической работоспособности и психоэмоциональной устойчивости спортсменов. Причем, поиски эти осуществляются не за счет интенсификации тренировочного процесса, поскольку такой подход часто приводит к развитию перетренированности с разнонаправленными функциональными изменениями различных органов и систем организма [19, 46], а за счет использования различных внутренировочных средств, в первую очередь, медико-биологических. При этом несбалансированность рационов спортсменов по основным нутриентам, необходимость проведения восстановительных и профилактических мероприятий, адаптация организма к тяжелым физическим и психоэмоциональным нагрузкам, частым сменам климато-часовых поясов и тренировкам в условиях среднегорья и высокогорья, диктует необходимость применения фармакологических средств, способствующих росту работоспособности и ускоряющих восстановительные процессы после значительных мышечных нагрузок [3].

Одной из таких фармакологически перспективных субстанций в последние годы стал L-аргинин, обладающим многогранным физиологическим действием на организм в условиях напряженной мышечной деятельности [25, 33, 34, 40]. Аргинин является незаменимой для синтеза белка в мышцах аминокислотой; прекурсором креатина, что потенциально подразумевает наличие анаболических свойств в мышечной ткани; модулятором образования эндогенного гормона роста с последующим косвенным стимулированием анаболических процессов; оказывает не прямое стимулирующее действие на синтез оксида азота, играет существенную роль в обмене адениловых нуклеотидов, что сопровождается расширением кровеносных сосудов, включая сосуды скелетных мышц и миокарда со снижением потребности в кислороде, ускорением восстановления и замедлением развития утомления; является мощным кардиопротекторным средством [24, 37, 42, 48, 54].

Но в современной спортивной нутрициологии и фармакологии спорта такой недифференцированный подход является обоснованным только с точки зрения изменения отдельных биохимических механизмов, не позволяет определить место и роль аргинина в практической работе спортсменов, тренеров и врачей, а также требует детальной оценки эффективности аргинина при использовании в

видах спорта и дисциплинах с различными механизмами энергообеспечения. Имеющиеся на сегодня данные литературы по использованию в спорте средств на основе аргинина достаточно противоречивы, а сами исследования, в контексте доказательной медицины, лишены последовательности и по доказательности в основном относятся к категориям уровня В (небольшие рандомизированные контролируемые исследования, в которых статистические расчёты проводятся на ограниченном числе испытуемых) или С (нерандомизированные исследования на ограниченном количестве испытуемых), т.е. имеют недостаточно высокий уровень доказательности [23]. Кроме того, абсолютное большинство работ относительно влияния L-аргинина на работоспособность проведены или при разовом/курсовом применении пищевых добавок (а не лекарственных препаратов) у спортсменов, или в эксперименте [25, 34, 41, 55, 57].

Несмотря на значительное количество данных относительно эффективности применения фармакологических средств на основе L-аргинина в спорте, опубликованные работы не носят исчерпывающего характера по механизмам влияния на физическую работоспособность и психоэмоциональное состояние, имеют преимущественно экспериментальную направленность и вызывают много вопросов, не освещая обоснованность применения одного фармакологического средства (пищевой добавки) при разных видах двигательной активности и разных механизмах ее энергообеспечения.

В последние годы на фармацевтическом рынке Украины появился препарат тивортин аспарат, структурной основой которого является L-аргинина аспарат в виде питьевого раствора, каждые 5 мл которого содержат 1,0 г L-аргинина аспартата (L-аргинина – 0,57 г, кислоты аспарагиновой – 0,43 г). Согласно инструкции производителя (ООО "Юрия-Фарм", Украина), тивортин аспарат проявляет антигипоксическое, цитопротекторное, антиоксидантное, дезинтоксикационное, мембраностабилизирующее действие. L-аргинина аспарат в организме играет важную роль в процессах нейтрализации аммиака и стимуляции выведения его из организма, усиливает дезинтоксикационную функцию печени, а также проявляет гепатопротекторное действие и положительно влияет на процессы энергообеспечения в гепатоцитах. Как донатор оксида азота, препарат тивортин аспарат принимает участие в процессах энергообеспечения организма, уменьшает адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, предотвращая снижение функционального состояния комплекса "интима-медиа" сосудов артериального русла и образование и развитие атеросклеротических

бляшек, а также включается в процессы фибринолиз. Препарат проявляет умеренное анаболическое действие, стимулирует деятельность вилочковой железы, способствует синтезу инсулина и регулирует содержание глюкозы в крови во время физической нагрузки, способствует коррекции кислотно-щелочного равновесия. Несмотря на столь широкий спектр биохимических и физиологических процессов, в которых принимает участие комплекс L-аргинина и аспарагиновой кислоты, данных относительно применения тивортин аспартата в практике подготовки спортсменов в научно-методической литературе не обнаружено.

Все вышеизложенное и стало **целью** настоящего **исследования** – обосновать целесообразность применения фармакологического препарата тивортин аспарат при интенсивных физических нагрузках на основе оценки его безопасности и эффективности у квалифицированных представителей разных групп видов спорта на одном этапе подготовки в реальных условиях тренировочного процесса.

Материалы и методы исследования. Исследования безопасности и эффективности использования препарата тивортин аспарат проведены у квалифицированных спортсменов-мужчин в возрасте от 18 до 26 лет, представителей разных групп видов спорта – циклических (легкая атлетика, бег на средние дистанции) и силовых (тяжелая атлетика). В исследовании принимали участие 69 здоровых спортсменов, находящихся на специально-подготовительном этапе подготовительного периода годового макроцикла при стандартном режиме тренировок. Все спортсмены на момент проведения исследования не имели проявлений каких-либо острых респираторных вирусных инфекций, а в анамнезе – заболеваний кардиореспираторной, эндокринной, пищеварительной, выделительной систем с клиническими проявлениями,

кроме функциональных сдвигов, обусловленных профессиональной деятельностью. Спортсмены были квалифицированными: среди легкоатлетов 25 имели I разряд, 11 – звание КМСУ; среди тяжелоатлетов – перворазрядники и кандидаты в мастера спорта Украины составляли 21 и 12 соответственно.

С участниками подписывали "Информированное согласие", в котором спортсмены подтверждали свое добровольное согласие на участие в исследовании после ознакомления со всеми его особенностями, способными повлиять на их свободное решение (Постановление МЗ Украины "Об утверждении документов по вопросам стандартизации, регистрации и проведения клинических испытаний лекарственных средств № 42-7.0: 2005, № 373, п. 3.3 от 22.07.2005 г.). "Информированное согласие" предусматривало также гарантию того, что данный фармакологический препарат не относится к списку субстанций, запрещенных Всемирным антидопинговым агентством (WADA), а также обязанности спортсмена относительно регулярного приема препарата в назначенной дозировке в течение всего срока наблюдения и соблюдения спортивного режима.

Исследование было рандомизированным (простым стратифицированным), слепым и плацебо-контролируемым. Рандомизацию спортсменов внутри обеих групп-страт (1 группа – легкоатлеты, 2 группа – тяжелоатлеты) производили до подписания "Информированного согласия". Методом простой рандомизации внутри групп были сформированы 4 подгруппы спортсменов (2 основные и 2 контрольные), не имевших статистически значимых отличий по исходным клинико-анамнестическим, антропо-демографическим, педагогическим, квалификационным и гендерным особенностям. В основные группы вошли 46 спортсменов, в контрольные – 23 спортсмена (**рис. 1**).



Рис. 1. Распределение спортсменов по группам и подгруппам исследования

Тивортин аспартат в виде 20 % раствора для перорального применения в суточной дозе 40 мл, разделенной на два приема по 20 мл, применяли сразу после еды в течение 21 дня исследования у 36 бегунов на средние дистанции и 33 тяжелоатлетов. Несмотря на то, что в инструкции производителя указана не более чем пятнадцатидневная продолжительность курса применения препарата, с учетом его действия как донатора оксида азота и основываясь на данных ранее проведенных исследований подобных метаболитотропных фармакологических средств у спортсменов, можно считать обоснованным продление периода применения тивортина аспартата до 21 дня [7, 13, 14]. Плацебо (3 % раствор глюкозы) спортсмены получали в идентичной дозировке, кратности и длительности применения. В процессе проведения исследования его участники не применяли другие нейрометаболические, ноотропные, адаптогенные, анаболические и кардиопротекторные препараты.

Все спортсмены были до начала и по окончании исследования обследованы физикально (визуальная оценка телосложения и типа конституции; оценка опорно-двигательного аппарата, включая осмотр и пальпацию крупных суставов; визуальная оценка кожных покровов и видимых слизистых; оценка функционального состояния респираторной системы, включая подсчет частоты дыханий, аускультацию легких; оценка сердечно-сосудистой системы, включая измерение артериального давления и ЧСС, перкуссию передней грудной стенки и аускультацию сердца и аорты, осмотр крупных поверхностных вен; пальпация передней брюшной стенки для исключения пузырных и панкреатических симптомов, увеличения печени; наличие/отсутствие симптома Пастернацкого), клинически с констатацией наличия/отсутствия заболеваний на момент скрининга и в динамике наблюдения, а также лабораторно. Кроме того, оценивали частоту возникновения побочных явлений и субъективных жалоб у спортсменов во время приема препарата.

Из лабораторных параметров определяли, в первую очередь, стандартные показатели гематологического и биохимического гомеостаза. Гематологический анализ с помощью автоматического анализатора "ERMA-210" (ERMA, Япония) включал измерение количества лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов, содержания гемоглобина, величины гематокрита, эритроцитарных характеристик, включая среднее абсолютное содержание и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах, среднего объема эритроцитов, анизоцитоза эритроцитов. Комплексный биохимический анализ крови, проведенный на анализаторе "Humalyzer-

3000" (Human GmbH, Германия), включал исследование содержания общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина и триглицеридов, калия, натрия, кальция ионизированного, магния и фосфора, активности маркерных ферментов функционального состояния печени, поджелудочной железы, желчевыводящих путей – аланинаминотрансферазы (АлТ), аспартатаминотрансферазы (АсТ), γ -глутамилтрансаминазы (ГГТ), α -амилазы, щелочной фосфатазы, а также оценку параметров обмена железа, в том числе, уровень железа в сыворотке крови, общую железосвязывающую способность сыворотки и насыщение железом трансферрина. Из показателей системы гемостаза на коагулографе "TS-4000" (НТИ, США-Германия) изучали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), являющееся маркером эффективности "внутреннего" и общего пути свертывания крови. Все контрольные и диагностические материалы, использованные при проведении лабораторных исследований, были аутентичны.

Кроме того, для оценки влияния тивортин аспартата на выраженность окислительного стресса оценивали прооксидантно-антиоксидантное равновесие (ПАР) на мембранном уровне ("тени" эритроцитов) со спектрофотометрическим исследованием на фотометре "Becton PU-65" (Becton Dickinson, США) содержания малонового диальдегида [1] и восстановленного глутатиона [22]; как результирующий показатель ПАР рассчитывали прооксидантно-антиоксидантный коэффициент $K_{\text{па}}$ [4] по формуле:

$$K_{\text{па}} = \frac{\text{содержание МДА}}{\text{содержание GSH}},$$

где МДА – концентрация малонового диальдегида, $\text{нмоль} \times 10^{-6} \text{ эр.}$; GSH – концентрация восстановленного глутатиона, $10^{12} \text{ ммоль} \times \text{эр.}^{-1}$.

Для оценки изменения параметров работоспособности спортсменам проводили педагогические и психофизиологические (выраженность стресса) исследования. При педагогических исследованиях оценивали изменения под влиянием тивортин аспартата общепринятых показателей физической работоспособности: у бегунов на средние дистанции – аэробную работоспособность по тесту PWC170 [11] и время прохождения смоделированных соревновательных дистанций 800 и 1500 м [17, 21]. Исследование аэробной работоспособности спортсмена проводили по тесту аэробной мощности PWC170 с использованием велоэргометра "Kettler E-3" ("KETTLER", Германия). Время

проходження легкоатлетами смоделированных соревновательных дистанций 800 и 1500 м регистрировалось электронным хронометром.

У тяжелоатлетов определяли высоту прыжка со штангой с места и высоту поднятия штанги в рывке (см), а также время выполнения упражнений (с) [9] с помощью модифицированного устройства В.М. Абалакова [18]. Измерения проводились перед тренировкой без выполнения разминки в стандартных условиях.

Поскольку психофизиологический стресс является одним из существенных факторов снижения эффективности соревновательной деятельности, у спортсменов проводили оценку изменений его выраженности под влиянием препарата, на основе модифицированного нами [5] распространенного теста В. Иванченко [10]. Для этого из опросника В. Иванченко отбирались 10 вопросов для определения психологического компонента стресса и 10 вопросов для определения физиологического компонента стресса у спортсмена. В результате выполнения теста определяли следующие показатели: сумма баллов выраженности психологического стресса, сумма баллов выраженности физиологического стресса, общая сумма баллов (выраженность психофизиологического стресса). Общая сумма баллов, более низкая, чем 15, указывает на недостаточный уровень возбуждения нервной системы при преобладании как психологического, так и физиологического компонента стресса, что приводит к возникновению предстартовой апатии, уменьшению взрывной силы и негативно сказывается на результатах соревновательной деятельности. Нормой (оптимальным уровнем выраженности психофизиологического стресса), согласно данным [5], считается количество баллов от 15 до 23. Наличие значительных суммарных показателей выраженности стресса (> 23 баллов) указывает на его глубокий психосоматический негативный характер. При преобладании физиологического компонента стресса наблюдается состояние предстартовой лихорадки, которая носит компульсивный характер (непродуктивная гиперактивность, ухудшение легочной вентиляции), что является фактором ухудшения соревновательного результата. При преобладании психологического компонента стресса он носит обсессивный характер (преобладание интенсивности ментальных действий над двигательной активностью), что сопровождается снижением умственной работоспособности и тоже приводит к ухудшению результатов соревновательной деятельности.

Кроме того, рассчитывали коэффициент психофизиологического стресса ($K_{пф.}$). Расчет этого коэффициента обычно применяют при прохождении

спортсменом текущих исследований для определения степени его готовности к соревнованиям. $K_{пф.}$ определяли как отношение суммы баллов выраженности психологического стресса к сумме баллов выраженности физиологического стресса по формуле:

$$K_{пф.} = \frac{\sum_{п.}}{\sum_{ф.}},$$

где $K_{пф.}$ – коэффициент психофизиологического стресса; $\sum_{п.}$ – сумма баллов по вопросам психологического стресса; $\sum_{ф.}$ – сумма баллов по вопросам физиологического стресса.

Оценка безопасности и переносимости препарата осуществлялась на протяжении всего периода его применения у представителей основных подгрупп и оценивалась на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых спортсменом, и объективных данных (физикальное обследование, артериальное давление, ЧСС, а также результаты лабораторной диагностики, в первую очередь резкое, в ≥ 3 раза по сравнению с верхней границей референтных значений, повышение активности трансаминаз; выраженное, до $150 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, повышение содержания креатинина в сыворотке крови), полученных в процессе применения исследуемых препаратов в динамике тренировочного процесса спортсменов. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций.

Полученные данные были статистически обработаны с помощью лицензионной программы GraphPadInStat (США) с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Соответствие (или несоответствие) нормальному распределению проверяли с помощью тестов Шапиро-Уилка и Левеню, а сравнение выборок проводилось с использованием критерия Стьюдента или двухвыборочного критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Определяли значение средней арифметической и ее ошибки ($M \pm m$), медиану, минимальные и максимальные значения показателей, при этом различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для оценки результатов применялась двусторонняя критическая область. При проведении корреляционного анализа использовали ранговую корреляцию и показатель корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение.

Объективное исследование спортсменов производилось при физикальном осмотре спортсменов с измерением физиологических показателей. При врачебном контроле оценивалась частота сердечных сокращений, артериальное давление,

состояние кожи и видимых слизистых и др. За время исследования важнейшие показатели гемодинамики в основной и контрольной подгруппах легкоатлетов оставались стабильными (табл. 1).

Аналогичная картина наблюдалась и у тяжелоатлетов, что указывает на отсутствие негативного влияния препарата. Следует отметить, что цифры ЧСС являются референтными для спортсменов, у которых брадикардия относится к приспособительным реакциям тренировочного процесса и указывает на экономизацию работы сердца, что известно достаточно давно [11] и подтверждается современными данными с использованием новых технологий в эксперименте [43] и у спортсменов [56]. Полученные результаты исследования показали высокий профиль клинической безопасности и переносимости тивортин аспартата, основанный, в первую очередь, на отсутствии отрицательной динамики основных параметров сердечно-сосудистой системы.

Высокий профиль безопасности препарата базируется также на отсутствии негативных сдвигов показателей биохимического гомеостаза в условиях напряженной мышечной деятельности. Оценивая влияние на изученные параметры биохимического гомеостаза легкоатлетов и тяжелоатлетов, следует отметить, что негативных, против референтных значений для спортсменов, изменений, обусловленных курсовым приемом тивортин аспартата, не отмечено.

Напротив, в основных подгруппах у спортсменов при исходно повышенной активности маркерных печеночных ферментов – аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы –

зарегистрировано ее (активности – прим. авторов) снижение до референтных значений, что указывает на нормализацию функционального состояния печени и, соответственно, ускорение восстановительных процессов. Установленное крайне незначительное повышение активности маркерного фермента поджелудочной железы – α -амилазы – находилось в пределах ошибки определения и не являлось значимым, практически совпадая с показателем в контрольных подгруппах. Показано также уменьшение в сыворотке крови содержания креатинина и мочевины, что свидетельствует об улучшении протекания дезинтоксикационных процессов в организме и благоприятно сказывается на скорости восстановительных реакций у спортсменов [47]. Недавно было установлено, что использование фармакологических средств, содержащих L-аргинин, приводит к ускорению протекания процессов восстановления после тренировочного занятия и снижению постнагрузочных повреждений сарколеммы более чем в два раза, что сопровождается уменьшением потери содержания десмина в мышцах на 25 % и уменьшением регуляции мРНК μ -калпаина [55].

Позитивная динамика среди изученных стандартных лабораторных показателей отмечалась и в отношении АЧТВ – наблюдалось его достоверное ($p < 0,001$) снижение в основных подгруппах – с $29,63 \pm 0,51$ с до $26,25 \pm 0,19$ с у легкоатлетов и с $30,93 \pm 0,80$ с до $25,90 \pm 0,37$ с у тяжелоатлетов, что может указывать на снижение вязкости крови [50, 53] и отражает благоприятное влияние тивортин аспартата на ее агрегатное состояние с соответствующим увеличением скорости кровотока и,

Таблица 1 – Динамическая оценка результатов основных показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы у легкоатлетов

Параметр	Срок исследования	M \pm m	Медиана	Мин.	Макс.	p*
основная подгруппа 1А (n=24)						
ЧСС, уд.·мин ⁻¹	1 день	58,67 \pm 1,84	59,0	47	73	p=0,740
	21 день	58,33 \pm 1,30	59,0	49	68	
АД систолическое, мм рт. ст.	1 день	124,4 \pm 2,35	2,35	108	141	p=0,260
	21 день	122,1 \pm 1,84	1,84	112	135	
АД диастолическое, мм рт. ст.	1 день	76,75 \pm 3,048	75,5	56	95	p=0,542
	21 день	75,58 \pm 2,065	77,0	62	86	
контрольная подгруппа 1К (n=12)						
ЧСС, уд.·мин ⁻¹	1 день	55,67 \pm 1,499	56,5	47,0	62	p=0,822
	21 день	55,92 \pm 0,9249	56,0	51,0	62	
АД систолическое, мм рт. ст.	1 день	123,0 \pm 2,437	124,0	108	138	p=0,178
	21 день	124,7 \pm 2,203	125,5	110	135	
АД диастолическое, мм рт. ст.	1 день	73,00 \pm 3,42	77,5	51,0	90	p=0,627
	21 день	73,67 \pm 2,545	75,0	54,0	84	

Примечание: * – вывод о достоверности различий может быть сделан при $p < 0,05$.

опосредованно, улучшением транспорта кислорода [6, 28].

Отсутствие какой-либо отрицательной динамики отмечается также относительно значений гематокрита, среднего объема эритроцитов, их относительной и абсолютной насыщенности гемоглобином и степени анизоцитоза, а также и тромбоцитов. Полученные с помощью методов описательной статистики данные указывают на отсутствие достоверных различий важнейших показателей общего анализа крови (содержание лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина) в основных и контрольных

подгруппах как у легкоатлетов, так у тяжелоатлетов. Это четко свидетельствует об отсутствии негативной реакции со стороны системы крови спортсменов при курсовом использовании препарата тивортин аспаратат.

Ни у одного спортсмена не отмечено ухудшения самочувствия, обусловленного приемом препарата, случаев непереносимости также не отмечено. Побочные явления выявлены лишь у двух спортсменов из 46 (4,34 %) в виде нерезко выраженной аллергической реакции по типу крапивницы, которая была купирована в течение

Таблица 2 – Динамика показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия у легкоатлетов и тяжелоатлетов при использовании тивортина аспартата

Показатель	Срок исследования	M±m	Медиана	Мин.	Макс.
легкоатлеты подгруппа 1А основная (n=24)					
Малоновый диальдегид, нмоль×10 ⁻⁶ эр.	начало	3,380±0,281	3,350	3,00	3,89
	окончание	2,962±0,038*	2,970	2,90	3,00
Восстановленный глутатион, 10 ⁻¹² ммольхэр. ⁻¹	начало	1,948±0,101	1,965	1,45	2,14
	окончание	2,033±0,037*	2,005	1,93	2,2
K _{па}	начало	1,743±0,286	1,655	1,51	2,51
	окончание	1,455±0,059*	1,475	1,33	1,53
легкоатлеты подгруппа 1К контрольная (n=12)					
Малоновый диальдегид, нмоль×10 ⁻⁶ эр.	начало	3,027±0,071	3,015	2,92	3,12
	окончание	3,433±0,389	3,3	3,1	4,32
Восстановленный глутатион, 10 ⁻¹² ммольхэр. ⁻¹	начало	1,973±0,065	1,955	1,85	2,1
	окончание	1,811±0,167	1,84	1,44	2,02
K _{па}	начало	1,579±0,1137	1,55	1,45	1,86
	окончание	1,812±0,315*	1,70	1,49	2,68
тяжелоатлеты подгруппа 2А основная (n=22)					
Малоновый диальдегид, нмоль×10 ⁻⁶ эр.	начало	3,144±0,076	3,11	2,95	3,76
	окончание	3,345±0,082*	3,35	3,06	3,89
Восстановленный глутатион, 10 ⁻¹² ммольхэр. ⁻¹	начало	1,804±0,051	1,87	1,34	1,91
	окончание	2,265±0,075*	2,31	1,76	2,57
K _{па}	начало	1,744±0,048	1,70	1,57	2,01
	окончание	1,483±0,032*	1,48	1,33	1,74
тяжелоатлеты подгруппа 2К контрольная (n=11)					
Малоновый диальдегид, нмоль×10 ⁻⁶ эр.	начало	3,331±0,113	3,32	3,1	3,86
	окончание	3,578±0,099	3,58	2,97	3,92
Восстановленный глутатион, 10 ⁻¹² ммольхэр. ⁻¹	начало	1,791±0,054	1,76	1,51	2,12
	окончание	1,673±0,088	1,56	1,36	2,17
K _{па}	начало	1,855±0,084	1,05	1,50	2,13
	окончание	2,181±0,113	1,69	1,41	2,68

Примечание: * – изменения достоверны между группами данных до начала и по окончании исследования (p<0,05).

одного-двух дней с помощью дезлоратадина. Полученные данные также свидетельствуют в пользу крайне низкой токсичности препарата и ложатся в основу безопасности его применения при регулярных интенсивных физических нагрузках.

Для оценки эффективности влияния не только непосредственно на параметры специальной физической работоспособности, но и на переменные показателей гомеостаза, которые ее опосредуют, был проведен анализ изменений параметров ПАР на уровне клеточных мембран при использовании "теней" эритроцитов [1, 4, 7]. В противовес практическому отсутствию изменений стандартных лабораторных показателей, в динамике курсового применения тивортин аспартата в нашем исследовании обнаружены существенные положительные сдвиги ПАР на мембранном уровне у представителей обоих видов спорта (табл. 2).

Поскольку разности преимущественно были распределены нормально, то сравнение значений изучаемых параметров в каждой группе и внутри подгрупп для сроков исследования $T_{\text{начало}}$ и $T_{\text{окончание}}$ выполнялось при помощи парного критерия Стьюдента (табл. 3).

В результате проведенного статистического анализа полученных данных с использованием параметрических (Стьюдента) и непараметрических (Вилкоксона-Манна-Уитни) критериев, также показаны значимые позитивные изменения показателей ПАР в основных подгруппах 1А и 2А в отличие от контрольных значений в соответствующих подгруппах легкоатлетов и тяжелоатлетов. Что касается отсутствия достоверного прироста в кле-

точных мембранах содержания природного антиоксиданта восстановленного глутатиона в основной подгруппе 1А у легкоатлетов, то, следует отметить, что определяющим параметром влияния на ПАР является преимущественное снижение содержание малонового диальдегида, поскольку исследуемый препарат выступает как антиоксидант, т.е. субстанция, в первую очередь, ограничивающая выраженность прооксидантных реакций [25, 31, 32] и, следовательно, повышающая толерантность к физической работе циклического характера [38]. Наблюдаемое у представителей тяжелой атлетики отсутствие достоверных изменений в динамике исследования (между данными в $T_{\text{начало}}$ и $T_{\text{окончание}}$) изучаемых параметров ПАР в контрольной подгруппе лишь подтверждает существенное ограничивающее действие препарата на основе L-аргинина на баланс прооксидантных и антиоксидантных факторов при преимущественно лактатном гликолитическом типе энергообеспечения мышечной деятельности [45, 51]. Можно также говорить о нормализации ПАР в мембранах эритроцитов как о факторе, нормализующем структурно-функциональное состояние этих клеток и опосредованно улучшающем скорость переноса кислорода [4, 6, 7] при соответствующем снижении вязкости крови, что в целом позитивно влияет на кислородтранспортную функцию крови, являющуюся одним из важнейших факторов реализации аэробных возможностей спортсмена в циклических видах спорта [12, 14, 16, 17]. Эти данные свидетельствуют об эффективности влияния препарата тивортин аспартат на параметры окислительного

Таблица 3 – Результаты сравнения при помощи парного критерия Стьюдента параметров прооксидантно-антиоксидантного равновесия для подгрупп легкоатлетов и тяжелоатлетов

Изучаемый параметр	Подгруппа	t-статистика	p (двустор.)	Значимые отличия
легкоатлеты				
Малоновый диальдегид, нмоль $\times 10^{-6}$ эр.	основная 1А	5,24 (t-S)	p<0,001	*
	контрольная 1К	3,65 (t-S)	p=0,004	*
Восстановленный глутатион, 10^{-12} ммоль \times эр. $^{-1}$	основная 1А	20,00 (t-W)	p=0,278	нет
	контрольная 1К	3,41 (t-S)	p=0,006	*
$K_{\text{па}}$	основная 1А	78,00 (t-W)	p<0,001	*
	контрольная 1К	1,00 (t-W)	p=0,002	*
тяжелоатлеты				
Малоновый диальдегид, нмоль $\times 10^{-6}$ эр.	основная 1А	1,00 (t-W)	p=0,002	*
	контрольная 1К	1,89 (t-S)	p=0,088	нет
Восстановленный глутатион, 10^{-12} ммоль \times эр. $^{-1}$	основная 1А	1,00 (t-W)	p=0,002	*
	контрольная 1К	1,78 (t-S)	p=0,105	нет
$K_{\text{па}}$	основная 1А	4,54 (t-S)	p=0,001	*
	контрольная 1К	2,12 (t-S)	p=0,113	нет

Примечания: 1. * – вывод о достоверности различий сделан при уровне значимости p<0,05; 2. (t-S) – сравнение проведено с использованием критерия Стьюдента; 3. (t-W) – сравнение проведено с использованием критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

стресса, ограничивающего формирование эргогенных свойств организма и, следовательно, специальной и общей физической работоспособности [35].

Выраженный антиоксидантный эффект фармакологических субстанций на основе L-аргинина, который базируется на уменьшении проявлений окислительного стресса за счет активизации функции антиоксидантных мембраноассоциированных ферментов, имеет чрезвычайно важное значение для проявления эргогенного действия тивортин аспартата, что подтверждено и самими последними исследованиями зарубежных авторов [55]. Таким образом, одна из важнейших переменных, которые определяют степень влияния практически любого фармакологического средства на работоспособность спортсменов – выраженность окислительного стресса, соответствующая степени нарушений/улучшений параметров ПАР, прямо указывает на высокую эффективность исследуемого препарата в группах представителей разных видов спорта – легкой и тяжелой атлетики, поскольку снижается K_{pa} как результирующий параметр сдвигов окислительных и антиоксидантных факторов в организме, в первую очередь, на мембранном уровне. Снижение величины прооксидантно-антиоксидантного коэффициента четко указывает на нормализацию баланса окислительных, связанных с накоплением активных радикалов кислорода, и антиоксидантных, в первую очередь, неферментативных, факторов в организме спортсмена при использовании тивортин аспар-

тата на фоне интенсивных регулярных физических нагрузок.

Наблюдаемое под влиянием тивортин аспартата снижение выраженности психофизиологического стресса, а также отдельно его составляющих, как одного из важных факторов, определяющих эффективность тренировочной и соревновательной деятельности, также в значительной степени может быть связана с нормализацией параметров ПАР (табл. 4).

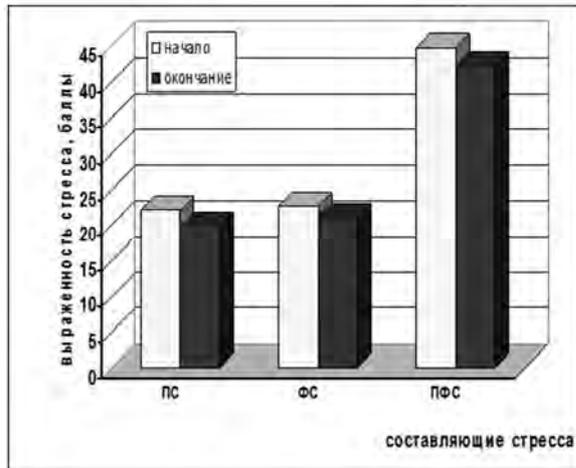
Как видно из данных **таблицы 4**, у легкоатлетов основной подгруппы 1А наблюдаются достоверные изменения выраженности психофизиологического стресса и его составляющих в сторону уменьшения. В контрольной подгруппе 1К, у спортсменов, не имевших никакой фармакологической поддержки в динамике тренировочного процесса, напротив, отмечается увеличение проявлений психофизиологического стресса и его составляющих, что вполне объяснимо с точки зрения нарастания психологической напряженности к концу изученного предсоревновательного мезоцикла подготовки [10, 17].

У тяжелоатлетов основной подгруппы в целом отмечается достоверное снижение выраженности психофизиологического стресса и обеих его составляющих при курсовом применении тивортин аспартата (**рис. 2**). В контрольной подгруппе тяжелоатлетов, получавших плацебо, значимых позитивных изменений не зарегистрировано, напротив, выраженность психофизиологического стресса и его составляющих, хотя и не очень

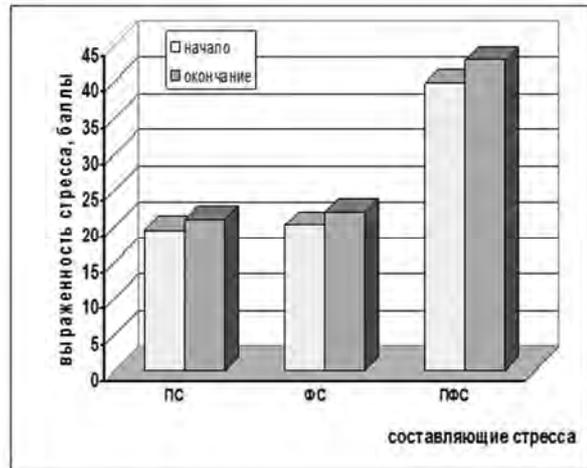
Таблица 4 – Изменения выраженности психофизиологического стресса и его составляющих под влиянием тивортин аспартата у легкоатлетов

Параметр	Срок исследования	M±m	Медиана	Мин.	Макс.	p
легкоатлеты основная подгруппа 1А (n=24)						
Психологический стресс, баллы	начало	25,00±0,4606	131	22	28	p<0,001
	окончание	20,08±0,5568	122	16	23*	
Физиологический стресс, баллы	начало	23,67±0,466	23,5	21	26	p<0,001
	окончание	19,08±0,6332	19,0	16	23*	
Психофизиологический стресс, баллы	начало	48,67±0,6999	49,0	45	52	p<0,001
	окончание	39,17±1,0650	40,5	33	44*	
легкоатлеты контрольная подгруппа 1К (n=12)						
Психологический стресс, баллы	начало	19,33±0,86	19,0	15	26	p<0,009
	окончание	21,00±0,94	20,5	17	28	
Физиологический стресс, баллы	начало	18,75±0,73	19,0	14	23	p<0,017
	окончание	20,67±0,87	20,5	16	25	
Психофизиологический стресс, баллы	начало	38,08±1,38	39,0	37	44	p<0,113
	окончание	41,67±1,71	42,5	36	48*	

Примечание: * – изменения достоверны между группами данных до начала и по окончании исследования (p<0,05); использованы непараметрические критерии.



Основная подгруппа 2А (n=22)



Контрольная подгруппа 2К (n=11)

Рис. 2. Изменения выраженности психофизиологического стресса и его составляющих под влиянием тивортин аспартата у тяжелоатлетов

значительно, но возросла. Можно полагать, что спортсменов подгруппы 2К, не получавших фармакологической поддержки, увеличение выраженности психофизиологического стресса в динамике исследуемого мезоцикла подготовки длительностью 21 день в дальнейшем может явиться фактором снижения не только физической работоспособности, но и самого соревновательного результата.

Важным и у легкоатлетов, и у тяжелоатлетов является не только абсолютное снижение проявлений выраженности психофизиологического стресса, но и переход из стадии стресса "высокий" в стадию "средний", что увеличивает уровень психологической стабильности спортсмена, готовящегося к соревнованиям [5, 8, 10]. Таким образом, наблюдаемое снижение выраженности психофизиологического стресса под влиянием препарата тивортин аспарат свидетельствует о его выраженном нейропротекторном эффекте у квалифицированных спортсменов в условиях реального тренировочного процесса, что имеет свое экспериментальное подтверждение при использовании пищевых добавок на основе L-аргинина [49]. Полученные данные относительно снижения выраженности психофизиологического стресса создают предпосылки для обоснованного применения тивортин аспартата у спортсменов в качестве разрешенного средства стимуляции умственной работоспособности, особенно на этапе непосредственной подготовки к соревнованиям, когда психофизические нарушения у спортсменов выражены максимально.

Оценка эффективности применения исследуемого препарата базировалась на положении относительно прироста параметров физической рабо-

тоспособности (и, соответственно, в дальнейшем – соревновательных результатов). Исходя из результатов анализа данных, полученных при использовании тивортин аспартата у легкоатлетов, можно сделать вывод о том, что общий показатель аэробной работоспособности PWC170 достоверно увеличивается относительно данных в контроле на 21,8 %. Прирост значений PWC170 на 9,62 % в контрольной подгруппе спортсменов обусловлен лишь улучшением адаптационных возможностей под влиянием рационально спланированного тренировочного процесса. При этом время прохождения смоделированной соревновательной дистанции 800 м достоверно уменьшается у спортсменов при приеме тивортин аспартата (112,65 с в контроле и 108,91 с – в основной подгруппе); время уменьшения прохождения дистанции 1500 м соответственно снижается практически на 4 с – 215,32 в контроле против 211,18 с в основной подгруппе. При регистрации времени электронным хронометром установленное снижение времени прохождения дистанций считается существенным повышением соревновательного результата [12, 20].

Что же касается результатов оценки эффективности препарата тивортин аспарат у тяжелоатлетов (рис. 3), то по отношению к параметрам физической работоспособности спортсменов контрольной подгруппы (в процентном отношении) можно отметить незначительный, но достоверный прирост значений высоты прыжка с места со штангой и высоты подъема штанги в рывке у спортсменов, принимавших препарат, при одновременном снижении времени выполнения упражнений. Это указывает на улучшение специальной физической работоспособности представителей силовых

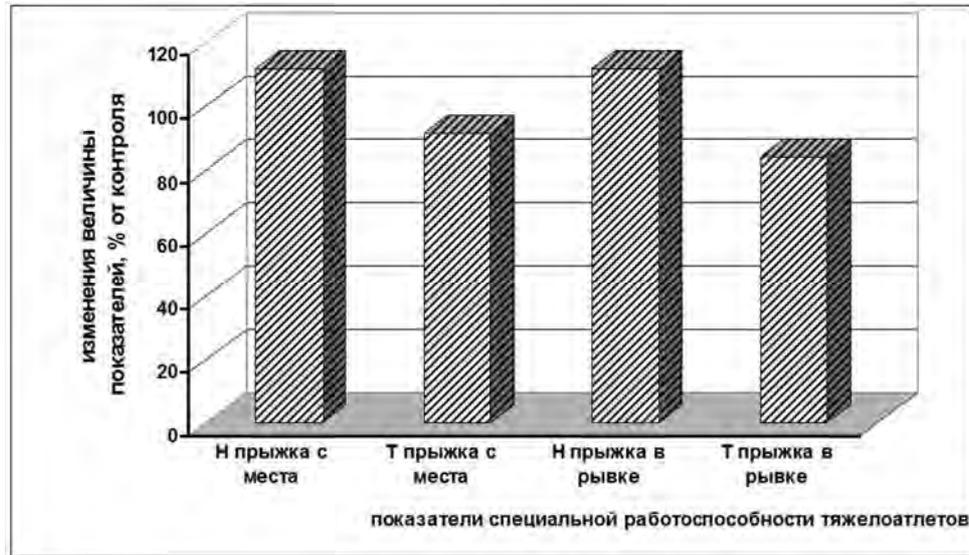


Рис. 3. Динамика показателей специальной способности тяжелоатлетов под влиянием применения тивортин аспарата к концу исследования:
 Н – высота подъема штанги в прыжке с места и рывке; Т – время выполнения упражнений

видов спорта при наличии использованного фармакологического сопровождения.

Объяснение неоднозначному по степени выраженности проявлению эргогенного действия исследуемого препарата на основе L-аргинина по сравнению с контролем лежит в плоскости механизмов энергообеспечения двигательной активности представителей разных видов спорта – циклических и силовых [41, 55], к которым относятся легкоатлеты-бегуны и тяжелоатлеты соответственно. В первом случае (у легкоатлетов) механизм энергообеспечения – преимущественно аэробный, что требует увеличения кислородтранспортной функции крови в условиях интенсивной сократительной работы скелетной мускулатуры [36]. Влияние тивортин аспарата, структурной основой которого является L-аргинин, обладающий способностью не только увеличивать донацию оксида азота, но и способствовать ускорению процессов физиологического ангиогенеза, в первую очередь, в скелетных мышцах и миокарде [27, 52, 59, 60], потому и проявляется в достоверном улучшении аэробной выносливости при пробегании дистанций 800 м и 1500 м. Известно, что в беговых дисциплинах легкой атлетики именно сердечно-сосудистая и мышечная системы являются системами, лимитирующими или, напротив, обеспечивающими прирост физической работоспособности спортсменов [7, 16]. Что же касается параметра PWC170, то он, хотя и является общепринятым при оценке работоспособности представителей разных видов спорта, однако не носит специфического характера и в данном случае не рассчитывается на едини-

цу роста и массы тела, от которых в значительной степени зависит беговая выносливость [2].

Важной компонентой, влияющей на физическую работоспособность бегунов на средние дистанции, особенно на 1500 м, где механизм энергообеспечения мышечной деятельности аэробный, являются функциональные возможности скелетной мускулатуры. И здесь в действие вступают механизмы активации процессов ангиогенеза вследствие усиленного образования оксида азота под влиянием L-аргинина [30], что существенно улучшает функциональную возможность кислородтранспортной функции крови, т.е. в данном случае реализация эргогенного действия препарата может носить поликомпонентный характер.

У тяжелоатлетов прирост специальной физической работоспособности преимущественно лежит не в плоскости улучшения анаэробного механизма энергообеспечения [15]. Очень важными для представителей этого вида спорта являются также межмышечные и нервно-мышечные взаимодействия [8, 39]. В данном случае обеспечение прироста высота прыжка с места со штангой и высоты подъема штанги в рывке в значительной степени связано с направленным влиянием L-аргинина [58], а, следовательно, и препарата на его основе – тивортин аспарата – на процессы в центральной и автономной нервной системах. Улучшение психофизиологических характеристик спортсменов при курсовом приеме этого препарата является одним из опосредованных механизмов улучшения соревновательного результатов у представителей тяжелой атлетики [13, 18], что обуславливает

целесообразность применения тивортин аспартата в практике подготовки спортсменов.

Выводы

1. В ходе исследования на основе отсутствия значимых сдвигов со стороны сердечно-сосудистой системы, данных объективного осмотра спортсменов, опроса спортсменов на предмет проявлений непереносимости и объективной регистрации побочных эффектов, изучения стандартных лабораторных гематологических и биохимических показателей показана безопасность курсового применения тивортин аспартата в терапевтической дозе 40 мл в сутки (в виде раствора для перорального применения) в условиях реального тренировочного процесса квалифицированных спортсменов.
2. Данные относительно прироста показателей общей и специальной работоспособности представителей разных видов спорта – циклических и силовых – при курсовом применении тивортин аспартата указывают на его четко выраженное эргогенное действие.
3. Составляющей формирования эргогенных характеристик спортсменов под влиянием тивортин аспартата является существенное улучшение ПАР в клеточных мембранах (на примере эритроцитарных) со снижением содержания малонового диальдегида и накоплением одного из

основных природных антиоксидантов – восстановленного глутатиона.

4. Выраженность психофизиологического стресса и его составляющих – психологического и физиологического стресса, проявления которых усугубляются на этапе непосредственной подготовки к соревнованиям и являются одним из факторов снижения эффективности соревновательной деятельности, под влиянием курсового приема тивортин аспартата существенно уменьшаются, что указывает на нейропротективные свойства препарата.
5. Полученные результаты рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования убедительно обосновывают как безопасность, так и эффективность применения препарата тивортин аспартат в качестве разрешенного эргогенного средства в практике подготовки атлетов разной квалификации и специализирующихся в разных видах спорта.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в изучении других тонких механизмов влияния тивортин аспартата – кардиопротективном действии, реактивности иммунной системы, насыщении крови кислородом, процессов обмена оксида азота, интенсификации процессов ангиогенеза и др. – на работоспособность в динамике подготовки спортсменов.

References

1. Bankova VV, Prischepova NF, Avratinskiy OI. [A method for assessing the pathological changes in the plasma membrane in children with various diseases]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 1987; 3: 78-81. [Russian].
2. Vinogradov VE. *Stimulation of efficiency and recovery processes in the training and competitive activities of qualified athletes*: monograph. Kiev: PNP "Slavutich-Delfin"; 2009. 367 s. [Russian].
3. Gunina Larisa. [Anabolic agents in sports: the mechanism of doping and side effects]. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2015; 4: 41-8. [Russian].
4. Gunina LM, Oliynik SA, Ivanov SV. [Changes in blood indices and prooxidant-antioxidant balance in erythrocyte membranes under the influence of Rithmokor with intense physical activity]. *Medichna himiya*. 2007; 9 (1): 95-9. [Ukrainian].
5. Gunina LM, Visochina NL. [Methodology for correction of stress in athletes]. *Proceedings of the 8-th International Scientific and Practical Conference "Achievements of Higher School-2013"*. Sofiya, Bolgariya; 2013. s. 61-3. [Ukrainian].
6. Gunina LM. [Interconnection of aggregation properties of erythrocytes, structural and functional state of their membranes and physical performance of athletes for oxidative stress]. *Krovoobig ta gemostaz*. 2010; 3: 15-8. [Ukrainian].
7. Gunina LM, Olishevsky SV, Cherednichenko OO, Golovashchenko RV, Bezugla VV. [Rationale for the possibility of using the "Cardonat" metabolic drug for high-skilled angling]. *Sportivna meditsina*. 2010; 1-2: 92-7. [Russian].
8. Gunina LM, Konyushok SO, Palamarchuk OP, Dzhurenko NY, Grek GP. [One of the aspects of the mechanism of the Chinese lemongrass is the indicators of the special trained weightlifters]. *Sportivna meditsina*. 2008; 2: 102-7. [Russian].
9. Evdokimov BS. *Evaluation of the level of special physical fitness of a weightlifter*. *Weightlifting: a collection of articles*. Moskva: Fizkultura i sport; 1971. s. 118-22. [Russian].
10. Ivanchenko VA, Ivanchenko AM, Ivanchenko TP. *Supersatisfaction and success in business for everyone*. SPb: Komplekt; 1994. 262 s. [Russian].
11. Karpman VL, Belotserkovsky ZB, Gudkov IA. *Testing in sports medicine*. Moskva: Fizkultura i sport; 1988. 208 s. [Russian].

12. Kuramshin SF. [The construction of a stage of direct precompetitive training (ENPP) of highly qualified athletes to the main competitions of the season]. *Physical culture as a kind of culture: a collection of scientific papers*. Voronezh: Izdatelstvo VGPU; 2003. s. 173-7. [Russian].
13. Makarova GA. *Pharmacological support of sports activities: real effectiveness and controversial issues*. Moskva: Sovetskiy sport; 2013. 231 s. [Russian].
14. Markelova IA, Balykova LA, Ivanskiy SA. [The use of metabolic therapy to optimize the tolerance of young athletes to physical activity]. *Pediatrics*. 2008; 87 (2): 51-5. [Russian].
15. Mikheev AA. *Theory and methodology of vibration training in sports (biological and pedagogical justification of dosed vibro-training)*: monograph. Moskva: Sovetskiy sport; 2011. 615 s. [Russian].
16. Mohan R, Glesson M, Greenhaff PL. *Biochemistry of muscular activity and physical training*. Kiev: Olimpiyskaya literatura; 2001. 296 s. [Russian].
17. Mutaeva IS, Kuznetsov AS, Konovalov IE, Khalikov GZ. [Evaluation of the functional readiness of athletes training for endurance]. *Fundamental Research*. 2013; 6 (2): 440-4. [Russian].
18. Oleshko VG. Modeling the process of training and selection of athletes in power sports. Kiev: DMP "Polimed"; 2005. 254 s. [Ukrainian].
19. Platonov Vladimir. [Overtraining in sports]. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2015; 1: 19-34. [Russian].
20. Sokunova SF, Konovalova LV, Vavilov VV. [The use of interval hypoxic training in seasonal training of runners at medium distances]. *Uchenye zapiski universiteta imeni PF Lesgafta*. 2009; 5: 86-9. [Russian].
21. Solodkov AS. [Physical fitness athletes and general principles of its correction]. *Uchenye zapiski universiteta imeni PF Lesgafta*. 2014; 3 (109): 148-57. [Russian].
22. Shvets NI, Davydov VV. [Age features of changes in the glutathione system in the heart of rats with immobilization stress]. *Ukrayinskiy biohimichniy zhurnal*. 2008; 80 (6): 74-8. [Ukrainian].
23. Aguiar AF, Balvedi MC, Buzzachera CF, Altimari LR, Lozovoy MA, Bigliassi M, Januário RS, et al. L-Arginine supplementation does not enhance blood flow and muscle performance in healthy and physically active older women. *Eur J Nutr*. 2016; 55 (6): 2053-62. doi: 10.1007/s00394-015-1019-6.
24. Alvares TS, Conte-Junior CA, Silva JT, Paschoalin VM. L-arginine does not improve biochemical and hormonal response in trained runners after 4 weeks of supplementation. *Nutr Res*. 2014; 34 (1): 31-9. doi: 10.1016/j.nutres.2013.10.006.
25. Álvares TS, Meirelles CM, Bhambhani YN, Paschoalin VM, Gomes PS. L-Arginine as a potential ergogenic aid in healthy subjects. *Sports Med*. 2011; 41 (3): 233-48. doi: 10.2165/11538590-000000000-00000.
26. Arsic A, Vucic V, Glibetic M, Popovic T, Debeljak-Martacic J, Cubrilo D, Ahmetovic Z, et al. Redox balance in elite female athletes: differences based on sport types. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016; 56 (1-2): 1-8.
27. Bohdanovs'ka NV, Kotsiuruba AV, Malikov MV. Nitric oxide synthesis during different stages of competition period in well-trained athletes. *Fiziol J*. 2011; 57 (4): 82-9.
28. Brun JF, Varlet-Marie E, Raynaud de Mauverger E. Hematocrit and hematocrit viscosity ratio during exercise in athletes: Even closer to predicted optimal values? *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016; 64 (4): 777-87. doi: 10.3233/CH-168012.
29. Busardò FP, Frati P, Sanzo MD, Napoletano S, Pinchi E, Zaami S, Fineschi V. The impact of nandrolone decanoate on the central nervous system. *Curr Neuropharmacol*. 2015; 13 (1): 122-31. doi: 10.2174/1570159X13666141210225822.
30. Chang CY, Wang MC, Miyagawa T, Chen ZY, Lin FH, Chen KH, Liu GS, Tseng CL. Preparation of arginine-glycine-aspartic acid-modified biopolymeric nanoparticles containing epigallocatechin-3-gallate for targeting vascular endothelial cells to inhibit corneal neovascularization. *Int J Nanomedicine*. 2016; 12: 279-94. doi: 10.2147/IJN.S114754.
31. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2010; 48 (6): 749-62. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022.
32. Djordjevic D, Cubrilo D, Macura M, Barudzic N, Djuric D, Jakovljevic V. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players. *Mol Cell Biochem*. 2011; 351 (1-2): 251-9. doi: 10.1007/s11010-011-0732-6.
33. Esposito S, Deventer K, Geldof L, Van Eenoo P. In vitro models for metabolic studies of small peptide hormones in sport drug testing. *J Pept Sci*. 2015; 21 (1): 1-9. doi: 10.1002/psc.2710
34. Forbes SC, Harber V, Bell GJ. The acute effects of L-arginine on hormonal and metabolic responses during submaximal exercise in trained cyclists. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2013; 23 (4): 369-77.
35. Fukuda S, Nojima J, Motoki Y, Yamaguti K, Nakatomi Y, Okawa N, Fujiwara K, et al. A potential biomarker for fatigue: Oxidative stress and anti-oxidative activity. *Biol Psychol*. 2016; 118: 88-93. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.05.005.
36. Goto C, Nishioka K, Umemura T, Jitsuiki D, Sakagutchi A, Kawamura M, Chayama K, et al. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans. *Am J Hypertens*. 2007; 20 (8): 825-30. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.02.014.
37. Ikeda T, Yoshitomi Y, Saito H, Shimasaki T, Yamaya H, Kobata T, Ishigaki Y, et al. Regulation of soluble Flt-1 (VEGFR-1) production by hnRNP D and protein arginine methylation. *Mol Cell Biochem*. 2016; 413 (1-2): 155-64. doi: 10.1007/s11010-015-2649-y.

38. Jones AM, Vanhatalo A, Bailey SJ. Influence of dietary nitrate supplementation on exercise tolerance and performance. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2013; 75: 27-40. doi: 10.1159/000345815.
39. Khanmohammadi N, Movahedin M, Safari M, Sameni HR, Yousefi B, Jafari B, Zarbakhsh S. Effect of L-carnitine on in vitro developmental rate, the zona pellucida and hatching of blastocysts and their cell numbers in mouse embryos. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016; 14 (10): 649-56.
40. Little JP, Forbes SC, Candow DG, Cornish SM, Chilibeck PD. Creatine, arginine alpha-ketoglutarate, amino acids, and medium-chain triglycerides and endurance and performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2008; 18 (5): 493-508.
41. Lomonosova YN, Shenkman BS, Kalamkarov GR, Kostrominova TY, Nemirovskaya TL. L-arginine supplementation protects exercise performance and structural integrity of muscle fibers after a single bout of eccentric exercise in rats. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e94448. doi: 10.1371/journal.pone.0094448.
42. Lorin J, Zeller M, Guillaud JC, Cottin Y, Vergely C, Rochette L. Arginine and nitric oxide synthase: regulatory mechanisms and cardiovascular aspects. *Mol Nutr Food Res.* 2014; 58 (1): 10-6. doi: 10.1002/mnfr.201300033.
43. Matelot D, Schnell F, Khodor N, Endjah N, Kervio G, Carrault G, Thillaye du Boullay N, Carre F. Does Deep Bradycardia Increase the Risk of Arrhythmias and Syncope in Endurance Athletes? *Int J Sports Med.* 2016; 37 (10): 792-8. doi: 10.1055/s-0035-1569348.
44. Maravelias C, Dona A, Stefanidou M, Spiliopoulou C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. *Toxicol Lett.* 2005; 158 (3): 167-75.
45. McConnell AK, Romer LM. Respiratory muscle training in healthy humans: resolving the controversy. *Int J Sports Med.* 2004; 25 (4): 284-93. doi: 10.1055/s-2004-815827.
46. Morton JP, Kayani AC, McArdle A, Drust B. The exercise-induced stress response of skeletal muscle, with specific emphasis on humans. *Sports Med.* 2009; 39 (8): 643-62. doi: 10.2165/00007256-200939080-00003.
47. Mujika I, Pereira da Silveira F, Nosaka K. Blood markers of recovery from Ironman distance races in an elite triathlete. *J Sports Med Phys Fitness.* 2017; 57 (8): 1057-61. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06390-8.
48. Olver TD, Ferguson BS, Laughlin M. Molecular Mechanisms for Exercise Training-Induced Changes in Vascular Structure and Function: Skeletal Muscle, Cardiac Muscle, and the Brain. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015; 135: 227-57. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.017.
49. Ostadhadi S, Khan MI, Norouzi-Javidan A, Chamanara M, Jazaeri F, Zolfaghari S, Dehpour AR. Involvement of NMDA receptors and L-arginine/nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like effects of topiramate in mice forced swimming test. *Brain Res Bull.* 2016; 122: 62-70. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.03.004.
50. Padovani F, Duffy J, Hegner M. Microrheological Coagulation Assay Exploiting Micromechanical Resonators. *Anal Chem.* 2017; 89 (1):751-8. doi: 10.1021/acs.analchem.6b03347.
51. Powers SK, Grinton S, Lawler J, Criswell D, Dodd S. High intensity exercise training-induced metabolic alterations in respiratory muscles. *Respir Physiol.* 1992; 89 (2): 169-77.
52. Ranjbar K, Rahmani-Nia F, Shahabpour E. Aerobic training and L-arginine supplementation promotes rat heart and hindleg muscles arteriogenesis after myocardial infarction. *J Physiol Biochem.* 2016; 72 (3): 393-404.
53. Ranucci M, Laddomada T, Ranucci M, Baryshnikova E. Blood viscosity during coagulation at different shear rates. *Physiol Rep.* 2014; 2 (7): pii: e12065. doi: 10.14814/phy2.12065.
54. Rowlands DC, Nelson AR, Raymond F, Metairon S, Mansourian R, Clarke J, Stellingwerff T, Phillips SM. Protein-leucine ingestion activates a regenerative inflammo-myogenic transcriptome in skeletal muscle following intense endurance exercise. *Physiol Genomics.* 2016; 48 (1): 21-32. doi: 10.1152/physiolgenomics.00068.2015.
55. Silva EPJr, Borges LS, Mendes-da-Silva C, Hirabara SM, Lambertucci RH. L-arginine supplementation improves rats' antioxidant system and exercise performance. *Free Radic Res.* 2017; 51 (3): 281-293. doi: 10.1080/10715762.2017.1301664.
56. Sunaga A, Masuda M, Fujita M, Iida O, Kanda T, Matsuda Y, Morozumi T, et al. Cardiac iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy may be useful to identify pathologic from physiologic sinus bradycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017; 40 (6): 632-37. doi: 10.1111/pace.13078.
57. Sunderland KL, Greer F, Morales J. VO₂max and ventilator threshold of trained cyclists are not affected by 28-day L-arginine supplementation. *J Strength Cond Res.* 2011; 25 (3): 833-7. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181c6a14d.
58. Suzuki J, Reardon C. L-arginine supplementation causes additional effects on exercise-induced angiogenesis and VEGF expression in the heart and hind-leg muscles of middle-aged rats. *J Physiol Sci.* 2006; 56 (1): 39-44. doi: 10.1080/09540261.2016.1190690.
59. Vassilakopoulos T, Deckman G, Kebbewar M, Rallis G, Harfouche R, Hussain SN. Regulation of nitric oxide production in limb and ventilatory muscles during chronic exercise training. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003; 284 (3): L452-7. doi:10.1152/ajplung.00270.2002.
60. Wang S, Qi Y, Yu L, Zhang L, Chao F, Huang W, Huang R, et al. Endogenous nitric oxide regulates blood vessel growth factors, capillaries in the cortex, and memory retention in Sprague-Dawley rats. *Am J Transl Res.* 2016; 8 (12): 5271-85.

*Автори виражають благодарність
професору, доктору наук по фізическому воспитанию и спорту В. Г. Олешко
и доценту, кандидату наук по физическому воспитанию и спорту Р. В. Головащенко
за помощь в проведении исследований показателей работоспособности спортсменов*

УДК 615.275.4+612.766.1:796.01:612

ТІВОРТІН АСПАРТАТ: НОВИЙ БЕЗПЕЧНИЙ І ЕФЕКТИВНИЙ НЕЗАБОРОНЕНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ СПОРТСМЕНІВ

*Гуніна Л. М., Вінничук Ю. Д., Дмитрієв О. В.,
Височина Н. Л., Безугла В. В., Носач О. В.*

Резюме. У статті представлені дані, що свідчать про високий профіль безпеки та ефективності курсового застосування препарату на основі L-аргініну – тівортін аспартату – у представників різних видів спорту на спеціально-підготовчому етапі підготовчого періоду. Встановлено, що використання препарату у вигляді розчину для перорального застосування в терапевтичній дозі 40 мл на добу протягом 21 дня не приводить до негативних змін функціонального стану, параметрів стандартного гематологічного та біохімічного гомеостазу і не супроводжується суб'єктивним погіршенням самопочуття спортсменів. Поряд з підвищенням показників загальної і спеціальної працездатності, типових для зазначених видів спорту, відмічено позитивну динаміку стосовно нормалізації прооксидантно-антиоксидантного балансу в клітинних мембранах, що підтверджується достовірним зниженням результуючого показника прооксидантно-антиоксидантної коефіцієнта на тлі зменшення вмісту малонового діальдегіду та накопичення відновленого глутатіону. У той же час зменшуються і прояви психофізіологічного стресу та його складових, що корелюють зі зростанням параметрів працездатності спортсменів. Отримані дані дають підстави вважати тівортін аспартат не тільки донатором оксиду азоту, а новим ергогенним нетоксичним засобом з полікомпонентною дією, що і створює передумови для його використання у спортсменів в практиці тренувального процесу.

Ключові слова: спорт, фізична працездатність, ергогенні фармакологічні засоби, L-аргінін, тівортін аспартат, окиснювальний гомеостаз, психофізіологічний стрес.

UDC 615.275.4 + 612.766.1: 796.01: 612

Tivortin Aspartate: a New Safe and Effective Non-Prohibited Medical Drug for Stimulation the Performance of Athletes

*Gunina L. M., Vinnichuk Yu. D., Dmitriev A. V.,
Vysochina N. L., Bezuglaya V. V., Nosach E. V.*

Abstract. The need to increase sport achievements in the setting of ever-increasing competition and approximation of the functional capabilities of the human body to the border of reserve mechanisms make us seek new ways to stimulate physical performance and psycho-emotional stability of athletes. One of the most promising areas for improving the results of training and competitive activities of athletes is the use of pharmacological agents which are not prohibited by WADA. At the present time the substances that are on L-arginine based, in the form of food supplements firmly took their place in the pharmacological support of children's and youth sport and high performance sport.

Materials and Methods. Studies of the safety and efficacy of Tivortin aspartate (L-arginine aspartate) were conducted in skilled male athletes aged 18 to 26, represented the different groups of sports – cyclic (track and field athletics, middle distance running) and endurance (weightlifting) ones. The study involved 69 healthy skilled (first-rate and sub-master sportsmen) athletes who were on a special preparatory stage of the preparatory period of the annual macrocycle in the standard training mode. All study participants had no manifestations of any acute respiratory viral infections and the history of diseases of cardio-respiratory, endocrine, digestive, excretory systems with clinical manifestations. The athletes signed Informed Consent, in which they confirmed their voluntary consent to participate in the study after acquaintance with all its features that could affect their free decision. The study was randomized, blind and placebo-controlled. Randomization of the athletes within both groups (Group 1 – 36 track and field athletes, Group 2 – 33 weightlifters) was conducted before the signing the Informed Consent. By simple randomization within the groups, 4 subgroups of athletes (2 main and 2 control) were formed; they did not have statistically significant differences in the initial clinic and anamnestic, anthropologic and demographic, pedagogical, qualification and gender characteristics. Treatment groups included 46 athletes, of them 24 middle distance runners and 22 weightlifters, and 23 athletes as controls (12 runners and 11 weightlifters). Tivortin aspartate as a 20 % oral solution at a daily dose of 40 ml, divided into two 20 ml

administrations, was used immediately after meals for 21 study days. Before and after the study, all athletes underwent complete physical examination by a specialist in sports medicine, including an assessment of the functional state of the cardio-respiratory system; laboratory diagnostics, psychophysiological testing with the calculation of the stress factor and evaluation of the incidence of side effects and subjective complaints in the athletes during the drug administration were conducted as well. Laboratory parameters included standard measures of hematological (white blood cell, platelet and red blood cell counts, hemoglobin content, hematocrit, mean absolute and average hemoglobin concentration in red blood cells, mean volume and anisocytosis of red blood cells) and biochemical homeostasis (total protein, bilirubin, urea, creatinine, glucose, cholesterol and triglycerides, potassium, sodium, ionized calcium, magnesium and phosphorus; activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transaminase, α -amylase, alkaline phosphatase; serum iron content, total iron binding capacity of serum and transferrin saturation; activated partial thromboplastin time). Moreover, prooxidant-antioxidant balance (PAB) in the erythrocyte membranes was studied based on the malonic dialdehyde/reduced glutathione ratio. The special pedagogical performance measures were also studied: for runners – PWC170 and running time for simulated competitive distances of 800 m and 1500 m, for weightlifters – the height of the bar lift in jumping and snatching and the timing of these exercises.

Results. The data obtained clearly indicate the absence of subjective complaints, objective significant shifts in standard laboratory parameters and the functional state of athletes under the influence of the course of taking Tivortin aspartate, which suggests its high safety profile. In this case, the drug has a positive effect on the PAB with a decrease in malonic dialdehyde content in the erythrocyte membranes from 3.380 ± 0.281 to 2.962 ± 0.038 nmol/ 10^{-6} per erythrocyte ($p < 0.05$), and an increase in reduced glutathione content by 16.3% in the controls. Similar figures in weightlifters are 3.345 ± 0.082 vs. 3.144 ± 0.076 nmol/ 10^{-6} for erythrocyte ($p < 0.05$) and 25.5% as compared to controls. Under the influence of Tivortin aspartate, the severity of psychophysiological stress also significantly decreases by 9.5 points, while this measure in the controls increases by 3.59 points ($p < 0.05$) in track and field athletes and changes to 4.52 and 2.86 points, respectively, in weightlifters. At the same time, there is a significant increase in performance measures of athletes: PWC170 in runners increases by 21.8 % vs. controls, in which this measure increases by only 9.62 % at the end of the study; and the time for passing the competitive distances of 800 m and 1500 m is reduced by 3.74 and 4.14 sec, respectively, versus the values of the runners of the control group ($p < 0.05$). Similarly, the performance measures of weightlifters are changed.

Conclusions. We believe that the rise in the performance of runners in the course of administration of Tivortin aspartate is primarily achieved by increasing the oxygen transport function of the blood by reducing its viscosity and improving the structural and functional state of erythrocytes. In weightlifters, the observed increase in performance is caused mainly by increasing the height of the bar lift and reducing the time of exercise and by the optimization of intermuscular and neuromuscular interaction during the normalization of lipid peroxidation processes in the membranes of nerve cells under the influence of L-arginine.

Keywords: sport, work capacity, ergogenic medical drugs, L-arginine, Tivortin aspartate, oxidative homeostasis, psychophysiological stress.

Стаття надійшла 07.07.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування