

Вопросы курортологии, физиотерапии
и лечебной физической культуры,
2020, Т. 97, №4, с. 74–83
<https://doi.org/10.17116/kurort20209704174>

Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy=
Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kultury
2020, Vol. 97, no 4, pp. 74–83
<https://doi.org/10.17116/kurort20209704174>

Орнитинзависимые механизмы коррекции мышечного утомления и восстановления после физических нагрузок

© С.В. ОКОВИТЫЙ¹, Е.Б. ШУСТОВ²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФБГУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В статье анализируются данные литературы, характеризующие современные представления о механизмах мышечного утомления и метаболических особенностях процессов восстановления после истощающих нагрузок. Показана значимость транзиторной гипераммониемии в формировании развернутого комплекса проявлений утомления в центральном и периферическом звене моторных единиц, ее патогенетических связей с кислородным долгом, лактатацидозом, нарушением ресинтеза аденозинтрифосфата, дефицитом энергодающих субстратов в работающих скелетных мышцах, повреждением структур мышечного волокна, дисфункцией различных отделов ЦНС. Подтверждена необходимость коррекции сопряженной с физической нагрузкой гипераммониемии для снижения скорости формирования и выраженности чувства усталости, снижения рисков развития состояний переутомления и перетренированности у спортсменов и эффективного протекания процессов восстановления после истощающих физических нагрузок. Выявлено, что орнитинсодержащие препараты могут быть использованы для коррекции постнагрузочной гипераммониемии и ускорения процессов восстановления. Представлены данные, характеризующие высокую эффективность L-орнитин-L-аспартата в практике спортивной медицины.

Ключевые слова: физическое утомление, гипераммониемия, постнагрузочное восстановление, орнитин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Оковитый С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>; eLibrary SPIN: 7922-6882; e-mail: okovityy@mail.ru*

Шустов Е.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>; eLibrary SPIN: 9665-6670

* — автор, ответственный за переписку

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Оковитый С.В., Шустов Е.Б. Орнитинзависимые механизмы коррекции мышечного утомления и восстановления после физических нагрузок. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020;97(4):74–83.

<https://doi.org/10.17116/kurort20209704174>

Ornithine-dependent mechanisms of muscle fatigue correction and recovery from physical activity

© S.V. OKOVITYI¹, E.B. SHUSTOV²

¹Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;

²Institute of Toxicology FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia

Abstract

The article analyzes the literature data characterizing modern concepts of the mechanisms of muscle fatigue and metabolic features of recovery processes after exhausting loads. The significance of transient hyperammonium in the formation of the developed complex of fatigue manifestations in the central and peripheral links of motor units, its pathogenetic links with oxygen debt, lactic acidosis, violation of ATP resynthesis, deficiency of energy-supplying substrates in working skeletal muscles, damage to muscle fibre structures, and dysfunction of various parts of the CNS is shown. The necessity of correction of hyperammonemia associated with physical activity has been confirmed to reduce the speed of formation and expression of fatigue feeling, to reduce the risks of development of fatigue and overtraining states in sportsmen and to ensure effective course of recovery processes after exhausting physical activity. It was revealed that ornithine-containing preparations can be used for correction of post-load hyperammonium and acceleration of recovery processes. The data characterizing the high efficiency of L-ornithine-L-aspartate in sports medicine practice are presented.

Keywords: physical fatigue, hyperammonium, post-load recovery, ornithine.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Okovityi S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>; eLibrary SPIN: 7922-6882; e-mail: okovityy@mail.ru*

Shustov E.B. — <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>; eLibrary SPIN: 9665-6670

* — corresponding author

TO CITE THIS ARTICLE:

Okovityi SV, Shustov EB. Ornithine-dependent mechanisms of muscle fatigue correction and recovery from physical activity. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy*. 2020;97(4):74–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort20209704174>

Введение

Интенсивная или длительная работа ведет к развитию утомления, причина которого — недостаточность процессов компенсации физиологических затрат, вызванных работой или ее сочетанием с неблагоприятным влиянием производственных или экстремальных факторов среды. Под утомлением в настоящее время понимается совокупность временных изменений в физиологическом и психическом состоянии человека, развивающихся в результате напряженной или продолжительной деятельности и ведущих к ухудшению количественных и качественных показателей работы, а также возникновение дискоординации физиологических функций, повышающих физиологическую стоимость работы [1]. В общей форме утомление может быть охарактеризовано как обратимое нарушение физиологических и биохимических компонентов гомеостаза, которое компенсируется в послерабочем периоде [2].

Современные представления о механизмах формирования утомления и механизмах восстановления физической работоспособности

Физическая нагрузка в условиях предельной переносимости (выраженное утомление) сопровождается резким падением тканевого уровня макроэргических фосфатов (креатинфосфата, аденозинтрифосфата — АТФ), накоплением аммиака и молочной кислоты и появлением сдвигов кислотно-основного равновесия в сторону ацидоза, а также рядом других взаимосвязанных биохимических и патофизиологических изменений, существенно ограничивающих работоспособность организма человека. Происходит угнетение реакций энергетического и пластического обмена из-за снижения активности некоторых ферментов. В частности, высокой чувствительностью к утомлению обладают такие ферменты цикла Кребса, как малат- и изоцитратдегидрогеназы, рибосомальные ферменты протеинсинтеза. Необходимость продолжения выполнения физических нагрузок в условиях утомления сопровождается резкой активацией катаболизма белков, в том числе и мышечных [3]. Во время работы высокой интенсивности усталость может быть обусловлена как истощением субстратов для производства АТФ, так и нарушением образования энергии из-за изменений во внутренней среде мышечных волокон [4]. Такие изменения могут возникать из-за изменений рН (вследствие повышения концентрации лактата в мышцах),

температуры или накопления продуктов энергетического обмена, которые могут препятствовать метаболическим процессам [5, 6].

Если роль лактата, изменения рН и дефицита пула макроэргов в развитии утомления и снижения физической работоспособности известна уже достаточно давно, то изучение роли аммиака в этих процессах еще только происходит. Установлено, что концентрация аммиака достоверно возрастает пропорционально увеличению мощности нагрузки. Был сделан вывод о том, что степень увеличения концентрации аммиака в крови во время упражнений определяется энергетическими потребностями для выполнения полного объема работы и индивидуальным откликом на аэробную нагрузку [7, 8].

Транзиторная гипераммониемия снижает силу мышечных сокращений и увеличивает скорость наступления утомления. При этом имеется явная корреляция между концентрациями аммиака в плазме и скелетных мышцах ($r=0,94$; $p<0,01$), а также выраженная обратная корреляция ($r=-0,90$; $p<0,002$) между концентрацией аммиака в крови и силой мышечного сокращения. Схожим образом концентрация аммиака в мышцах обратно коррелирует с силой мышечного сокращения ($r=-0,91$; $p<0,01$) [9].

В работе E. Banister и соавт. (1983) представлены результаты динамических исследований содержания аммиака и молочной кислоты в венозной крови спортсменов в ходе выполнения велоэргометрического теста возрастающей мощности до отказа и в первые несколько минут периода восстановления [10]. В графическом варианте они отражены на **рис. 1**.

Так как концентрация аммиака в крови достоверно коррелирует с содержанием в ней лактата, то это позволяет предположить, что продукция аммиака и лактата в мышцах может быть связана с общим процессом краткосрочного обеспечения энергией. Локальное повышение уровня аммиака и лактата лежат в основе метаболических нарушений при мышечной утомляемости. Анализ **рис. 1** показывает, что нарастание содержания аммиака в венозной крови в ходе выполнения нагрузок опережает нарастание лактата и может выступать фактором, усиливающим образованием молочной кислоты. Избыток аммиака стимулирует гликолиз, подавляет аэробное использование пирувата и блокирует глюконеогенез, что приводит к избыточному образованию лактата.

Эти результаты согласуются с данными исследования, в котором у здоровых добровольцев, занимав-

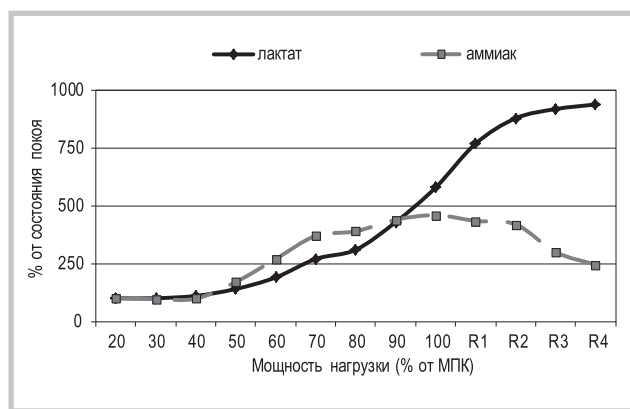


Рис. 1. Динамика содержания лактата и аммиака в венозной крови спортсменов в процессе выполнения велоэргометрического теста возрастающей мощности и в первые минуты отдыха (R1—R4) (адаптировано из [10]).

Fig. 1. Dynamics of lactate and ammonia content in athletes' venous blood during a cycling ergometer test of increasing power and in the first minutes of rest (R1-R4) (adapted [10]).

шихся на велоэргометре в трех режимах (35, 55 и 80% от максимального потребления кислорода) по 15 мин каждый, было установлено, что имеется линейная взаимосвязь между уровнем аммиака в крови и концентрацией лактата ($r=0,85; p<0,001$) [11].

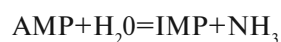
Известно прямое взаимодействие между уровнем аммиака и окислительным декарбоксилированием пирувата и альфа-кетоглутарата, а также ингибирующее влияние иона аммония на окисление пирувата, цитрата и изоцитрата. Карбоксилирование пирувата, первая реакция глюконеогенеза, также подавляется в присутствии аммиака. Изоцитратдегидрогеназа, которая катализирует конверсию цитрата в кетоглутарат в ходе реакций цикла Кребса, специфически подавляется аммиаком, так же как и митохондриальная пируватдекарбоксилаза, обеспечивающая образование ацетилкоэнзима А в цикле трикарбоновых кислот. Все это ведет к угнетению митохондриального дыхания и генерации АТФ. Специфическое влияние аммиака на метаболические процессы (стимуляция гликолиза, подавление цикла трикарбоновых кислот и митохондриального окисления, подавление глюконеогенеза из пирувата) ведет к накоплению пирувата и его конверсии в лактат [12].

Накопление молочной кислоты и ацидоз подавляют энергопродукцию, формируя энергодефицит, являющийся наиболее важным фактором снижения физической работоспособности [13, 14]. На фоне утомления установлено снижение активности физиологической антиоксидантной системы, что способствует активации процессов перекисного и свободнорадикального окисления и вторичным метаболическим нарушениям, которые будут снижать метаболическую резистентность организма к гипоксии, гипертермии, интенсивным физическим нагрузкам.

Поскольку аммиак проходит через гематоэнцефалический барьер, то его высокий циркулирующий уровень может оказывать негативное воздействие на метаболизм нейромедиаторов (глутамат, ГАМК), передачу нервных импульсов, а также мозговой метаболизм, что, в свою очередь, может привести к центральному утомлению [15]. Увеличенный церебральный захват аммиака наблюдался в течение как длительной, так и предельной тренировки [10]. Гипераммониемия, развивающаяся в ходе физической нагрузки различной интенсивности, вызывает нарушения функционирования ЦНС, которые могут проявляться в виде моторных нарушений, атаксии и ступора. Предполагается, что это может быть одним из важных центральных механизмов развития утомления.

Периоду восстановления соответствуют постепенное исчезновение проявлений утомления, возвращение функционального состояния организма и его работоспособности к исходному уровню или превышение исходного уровня. Выделяют два типа восстановительных процессов: срочное и отставленное. Срочное восстановление распространяется на первые 0,5—1,5 ч отдыха после работы и сводится к устранению накопившихся за период работы продуктов анаэробного распада и погашению кислородного долга. Отставленное восстановление проявляется усилением пластических процессов, нормализацией энергетических запасов, ионного состава, вегетативного и эндокринного статуса организма [16].

Необходимо отметить, что в срочной фазе постнагрузочного восстановления окислительное фосфорилирование не играет ключевой роли в ресинтезе АТФ. Более значимым (особенно при истощающих нагрузках, выраженном утомлении и переутомлении, перетренированности) является алактатный путь, использующий продукты деградации АТФ, такие как аденозиндифосфат (АДФ) и аденозинмонофосфат (АМФ). Он реализуется по механизму аденилаткиназной реакции, в ходе которой две молекулы АДФ превращаются в одну молекулу АТФ и одну молекулу АМФ. В мышечной ткани эту реакцию катализирует особая форма аденилаткиназы — миокиназа, поэтому ресинтез АТФ в мышцах по этому механизму иногда называют миокиназным механизмом. Этот механизм запускается высоким уровнем концентрации АДФ в мышцах, который может возникнуть, когда исчерпаны иные пути ресинтеза АТФ. Для обеспечения высокой скорости протекания миокиназной реакции необходимы быстрая дальнейшая деградация АМФ и вывод из скелетных мышц ее метаболита — инозинмонофосфата (ИМФ). Именно этот процесс и сопряжен с генерацией аммиака активно работающими скелетными мышцами [7]:



(реакция катализируется аденилатдеаминазой);

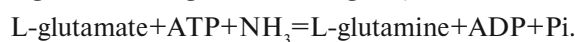
$\text{IMP} + \text{аспартат} + \text{GTP} = \text{аденилосукцинат} + \text{GDP} + \text{P}_i$
(реакция катализируется аденилосукцинатсинтазой);
аденилосукцинат = $\text{AMP} + \text{фумарат}$

(реакция катализируется аденилосукцинатлиазой).

В совокупности эти три реакции принято называть пуриновым нуклеотидным циклом, в ходе которого происходят деградация и ресинтез АМФ, потребляется аспартат и продуцируется фумарат, который затем поступает в цикл Кребса в качестве субстрата. Предполагается, что первые две реакции (деаминирование АМФ и синтез аденилосукцината) осуществляются преимущественно во время физической нагрузки, а третья реакция (ресинтез АМФ) — во время фазы срочного восстановления [17]. При этом было установлено, что мышечные волокна, богатые митохондриями, продуцируют меньше аммиака, чем волокна с меньшим числом митохондрий, при сопоставимом уровне нагрузок [18].

Во время интенсивных физических нагрузок концентрации аммиака в венозной крови могут превышать 150 ммоль/л, а в капиллярной крови — 120 ммоль/л после максимальных упражнений. Период полувыведения аммиака после тренировки оценивается в 20—30 мин [19]. У здорового человека вне интенсивных физических нагрузок содержание аммиака в крови составляет 50—80 мкмоль/л, и оно косвенно отражает его тканевое содержание [12].

Большая часть аммиака, вырабатываемого в мышечной клетке, фиксируется синтазой глутамина, который затем переносится в кровь, печень и почки:



Молекула аммиака липорастворима и может проходить через клеточные мембраны. Однако в биосредах организма при физиологическом рН 7,3 большая часть аммиака (99%) встречается в виде иона аммония (NH_4^+), который не способен к свободной диффузии и может переноситься только с образованием переносящих его соединений (глутамина, аспарагина).

Учитывая, что в миоцитах отсутствуют специфические переносчики аммонийного иона в кровь, а пассивная диффузия ограничена плохой растворимостью иона в липидах мембраны, количество аммиака, высвобождаемого из сокращающейся мышцы во время тренировки, оценивается в пределах 10—25% от количества аммиака, вырабатываемого в мышце. Таким образом, большая часть аммонийного иона (до 90%) может оставаться в мышцах до завершения физической нагрузки, после чего она начнет постепенно высвобождаться и метаболизироваться в течение фазы восстановления [20, 21].

Процесс восстановления работоспособности после нагрузок протекает по типу постепенно повышающейся затухающей синусоидальной кривой, когда фазы прироста работоспособности (суперкомпенсация) чередуются с фазами повторного ее снижения.

Фазы метаболической суперкомпенсации характеризуются прежде всего сверхвосстановлением энергетического потенциала организма, в частности, содержания гликогена в мышцах и печени, эффективности продукции АТФ митохондриями [22].

Глубоким уровнем резерва в энергообеспечении мышечной деятельности является распад мышечных белков, а также включение аминокислот в процессы образования субстратов цикла Кребса. Он включается при истощении (или невозможности использования) не только углеводного, но и жирового мобилизационного пула. Глицин, серин, цистеин, аланин и аспартат (через промежуточные стадии оксалоацетата и фосфоенолпирувата) в цитозоле клеток способны метаболизироваться в пируват, который затем окисляется пируватдегидрогеназой до ацетил-коэнзима А, который и вступает дальше в реакции цикла Кребса.

Наиболее быстро в энергетический обмен вступают аминокислоты с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин). Во многом это связано с наличием в митохондриальных мембранах специфических переносчиков, обеспечивающих быстрое поступление этих аминокислот внутрь митохондрий без предварительной метаболической трансформации в цитозоле. В митохондриальном матриксе эти аминокислоты быстро окисляются неспецифическими дегидрогеназами. При этом из валина образуется сукцинил-коэнзим А, из изолейцина — ацетил-коэнзим А и сукцинил-коэнзим А, а из лейцина — 3 молекулы ацетил-коэнзима А. Благодаря высокой скорости и мощности включения в ресинтез АТФ, именно экзогенные аминокислоты с разветвленной цепью могут предотвращать катаболизм мышечных белков при энергодефиците из-за предельно переносимых длительных физических нагрузок. Однако катаболизм аминокислот с разветвленными боковыми цепями (ВСАА) в работающей мышце также является источником аммиака [23, 24].

Отсроченная фаза восстановления после интенсивных физических нагрузок замыкается на формировании протеинсинтетических реакций, регуляция которых осуществляется преимущественно гормоном роста, соматомединами и другими факторами роста.

При хронической гипераммониемии отмечают активацию протеолиза скелетных мышц путем аутофагии, усиление экспрессии миостатина, который является мощным ингибитором аутокринной регуляции роста миоцитов, ингибирует рост скелетных мышц и уменьшает мышечную массу при гипераммониемии [25, 26].

Избыточный аммиак деполяризует мембранный потенциал, приводя к сниженной возбудимости мышечных волокон в ответ на электрическую стимуляцию. Также возникает потеря волокон II типа с отсутствием инфильтрации воспалительными клетками или мионекроза [23, 27].

Исследования с применением иммунопреципитации показали нитрирование тяжелой цепи миозина при гипераммониемии, приводящее к нарушениям актин-миозиновых взаимодействий. Выявленные посттрансляционные модификации белков могут приводить к нарушенной сократительной функции скелетных мышц при повышенном уровне аммиака в крови [9].

Гипераммониемия непосредственно влияет на метаболизм аминокислот с разветвленной цепью в скелетных мышцах, что приводит к снижению их уровня во внеклеточной жидкости. Этот эффект обусловлен активированием синтеза глутамина, увеличением окисления аминокислот с разветвленной цепью и снижением их содержания в мышцах. Эффект аммиака более выражен в мышцах с высоким содержанием белых волокон, которые выполняют быстрые и высокоинтенсивные нагрузки [27].

Пути и средства снижения уровня аммиака в крови при физических нагрузках

Коррекция гипераммониемии при физической нагрузке может приводить к уменьшению эффектов аммиака, негативно сказывающихся на физической работоспособности. Возможными направлениями воздействия могут быть либо его более быстрая утилизация и выведение, либо снижение выработки в ходе физической нагрузки. Основные физиологические пути элиминации аммиака из организма человека связаны с образованием водорастворимых нетоксичных азотистых соединений (мочевина, конъюгаты глутамин) и выведением их с мочой.

Основной путь обезвреживания аммиака — синтез мочевины. На долю мочевины приходится до 80—85% от всего выводимого из организма азота. Количество выделяемой мочевины зависит от количества белков, поступающих с пищей. Если суточный рацион включает 80—100 г белка, то за сутки образуется и выводится 25—30 г мочевины [28].

Процесс образования мочевины происходит в печени и представляет собой циклический процесс, который называется «орнитиновый цикл» (цикл Кребса-Гензеляйта), который в печени выполняет две функции: превращение азота аминокислот в мочевины, которая затем экскретируется и предотвращает накопление токсичных продуктов, главным образом, аммиака, а также синтез аргинина и пополнение его фонда в организме. В цикле принимают участие две аминокислоты, которые не входят в состав белков (орнитин и цитруллин), и две протеиногенные аминокислоты (аргинин и аспарагиновая кислота). Процесс включает пять реакций: первые две протекают в митохондриях, остальные — в цитозоле гепатоцитов.

Аммиак и бикарбонат (образующийся из углекислого газа в карбоангидразной реакции) конденсируются в митохондриях печени, чтобы выработать карбамоилфосфат, начинающий цикл мочевины — основ-

ной механизм удаления аммония у человека. Данная реакция катализируется митохондриальным ферментом карбамоилфосфатсинтетазой-1, уровень экспрессии которого повышается под влиянием глюкокортикоидов и снижается под влиянием витамина D [29]. Карбамоилфосфат присоединяется к поступающему из цитоплазмы с помощью специализированного транспортера в митохондриальный матрикс орнитину с образованием цитруллина, который затем выходит из митохондрий в цитоплазму гепатоцита. В цитозоле фермент аргининосукцинатсинтетаза-1 конденсирует цитруллин с аспарагиновой кислотой с образованием аргининосукцината. Его расщепление с помощью фермента аргининосукцинатазы ведет к образованию аргинина и fumarовой кислоты. Аргинин расщепляется ферментом аргиназой до орнитина (который затем с помощью специализированного транспортера перемещается в митохондриальный матрикс для завершения цикла) и мочевины, поступающей с кровью в почки для последующего выведения из организма.

Среди фармакологических средств, применяемых для лечения гипераммониемических состояний, основная часть препаратов направлена на коррекцию гипераммониемии кишечного и печеночного происхождения, и только субстратные активаторы цикла образования мочевины (L-аргинин, L-цитруллин, L-орнитин) могут оказывать достаточно выраженный и быстрый эффект снижения уровня аммиака в крови при его усиленной генерации скелетными мышцами при интенсивной физической нагрузке [30].

Снижение уровня аммиака в крови после физических упражнений наблюдается в ходе цикла физических тренировок [10]. Оно также может быть вызвано длительным введением карбоната аммония, солей аспарагиновой и глутаминовой кислот [12, 31—33]. Эти подходы проявляются в повышении емкости цикла образования мочевины и буферизации мочевины в реакции глутамат-глутамин.

L-орнитин и L-орнитин-L-аспартат как средства ускорения постнагрузочного восстановления

В обзоре Е.Ю. Плотниковой и соавт. (2016) представлены сведения о результатах некоторых исследований эффективности L-орнитина и L-орнитин-L-аспартата в интересах спортивной медицины [28]. L-орнитин-L-аспартат является стабильной солью двух естественных заменимых L-аминокислот: орнитина и аспарагиновой кислоты. Низкие дозировки вещества используются как пищевые добавки, высокие дозировки (свыше 5 г/сут) — как лекарственный препарат для снижения концентрации аммиака крови и для купирования симптомов печеночной энцефалопатии, ассоциированной с циррозом печени. Обе аминокислоты играют заметную роль в детоксикации аммиака и в биосинтезе пролина и полиамина [34].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было изучено влияние L-орнитина на пе-

реносимость велоэргометрических тренировок, скорость истощаемости и метаболизм аммиака во время и после тренировки у здоровых волонтеров. Концентрация аммиака в плазме сразу и через 15 мин после дополнительных нагрузок в группе L-орнитина была значительно ниже, чем в группе плацебо [35].

В другом исследовании изучали влияние приема L-орнитина на физическую усталость. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 17 здоровых добровольцев были рандомизированы в группу L-орнитина (2000 мг/сут в течение 7 сут и 6000 мг/сут в течение последнего 8-го дня) или в группу плацебо (8 сут). Утомление индуцировали на велоэргометре при фиксированных нагрузках в течение 2 ч. Прием L-орнитина активировал цикл мочевины, улучшал липидный обмен, уровень кетоновых тел и свободных жирных кислот, а также снижал уровень аммиака в крови. L-орнитин значительно уменьшал субъективное ощущение усталости по сравнению с плацебо ($p < 0,01$) [36].

В рандомизированном двойном слепом исследовании изучалась эффективность перорального приема аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) — лейцина, валина, изолейцина в соотношении 2:1:1 («Олимп Лабз») — совместно с L-орнитин-L-аспартамом (Нера-Merz 3000). В течение одной недели 11 выносливых тренированных мужчин проводили ежедневно по две тренировки с субмаксимальной велоэргометрической нагрузкой на протяжении 90 мин при 60% от максимального потребления кислорода. Добровольцы принимали 16 г BCAA и 12 г орнитина аспартата ежедневно или плацебо. К концу длительной тренировки и в период восстановления концентрация аммиака в плазме в основной группе была ниже, чем в группе плацебо ($p < 0,05$). Прием комплекса аминокислот приводил к улучшению клинических и лабораторных показателей во время физических упражнений высокой интенсивности и ускорению выведения аммиака на стадии восстановления после физических нагрузок [37].

В работе R. Elam и соавт. (1989) представлены результаты изучения влияния совместного применения 1 г L-орнитина и 2 г L-аргинина на выносливость и динамику мышечной массы у здоровых мужчин при силовых нагрузках высокой интенсивности на протяжении 5 нед тренировочного цикла. Дисперсионный анализ показал, что спортсмены, которые принимали L-орнитин и L-аргинин, набрали значительно более высокий объем мышечной массы ($p < 0,05$), были более выносливы ($p < 0,05$) и имели более низкий уровень гидроксипролина мочи ($p < 0,05$), чем волонтеры из группы плацебо. Авторами работы был сделан вывод о том, что прием этих аминокислот в сочетании с программой силовых тренировок высокой интенсивности увеличивает выносливость и объем мышечной массы в относительно короткий период времени [38]. В другом исследовании прием

комплекса 2,2 г L-орнитина и 3 г L-аргинина 2 раза в день в дополнение к питанию штангистов и бодибилдеров привел к повышению в плазме крови концентрации гормона роста и уровня инсулинподобного фактора роста 1 (ИФР-1) [39].

Орнитин может способствовать синтезу мочевины в большей степени, чем какой-либо источник аммиака. Применение орнитина аспартата в больших дозировках снижает высокий уровень аммиака крови, вызванный употреблением аммония хлорида или белка или существующий как клиническое осложнение цирроза. В норме и при соответствующей диете L-орнитин и L-аспарат синтезируются *de novo* в достаточных количествах, однако при заболевании, повреждении ткани, органной недостаточности, чрезмерной метаболической потребности, в периоды активного роста или беременности, при недостаточной активности или генетически обусловленном дефиците ферментов цикла мочевины эти аминокислоты необходимо добавлять к пище. При условном дефиците орнитина ежедневное добавление орнитина аспартата в дозах около 1 г/сут безопасно и должно быть достаточным для насыщения тканей орнитином для предотвращения постпрандиальной гипераммониемии и для стимуляции регенерации тканей [40]. Глутаминсинтазная реакция активизируется под действием L-орнитина-L-аспартата не только в печени, но и в мышцах.

Показано, что однократное употребление лабораторными животными орнитина (0,5—0,7%) совместно с высокобелковым рационом (20% казеина) приводит к повышению через 3 ч уровня соматотропного гормона (СТГ) в крови (рис. 2) [41].

При 10-дневном кормлении животных экспериментальной диетой с содержанием орнитина 0,7% было показано, что дополнительное введение этой аминокислоты не приводит к изменению массы тела животных и потребления пищи, массы отдельных тканей (печень, икроножная мышца, кора головного мозга, мозжечок, гиппокамп) и содержания белка в них [41].

По скорости фиксации радиоактивного фенилаланина было выявлено, что добавление к белковой диете орнитина сопровождается повышением скорости синтеза белка в печени, скелетной мышце, коре головного мозга, мозжечке и гиппокампе. Эти эффекты были связаны с повышением активности (но не количества) мРНК (рис. 3) [41]. Известно, что активность мРНК опосредуется увеличением инициации мРНК-трансляций, связыванием мРНК с 40S-субъединицей рибосом (регулируется за счет фосфорилирования рибосомального белка) [42]. Корреляционный анализ установил высокую взаимосвязь показателей синтеза белка и активности РНК ($r = 0,974—0,995$), которая позволяет предположить, что орнитин может контролировать активность мРНК и быть одним из факторов, влияющих на синтез белка.

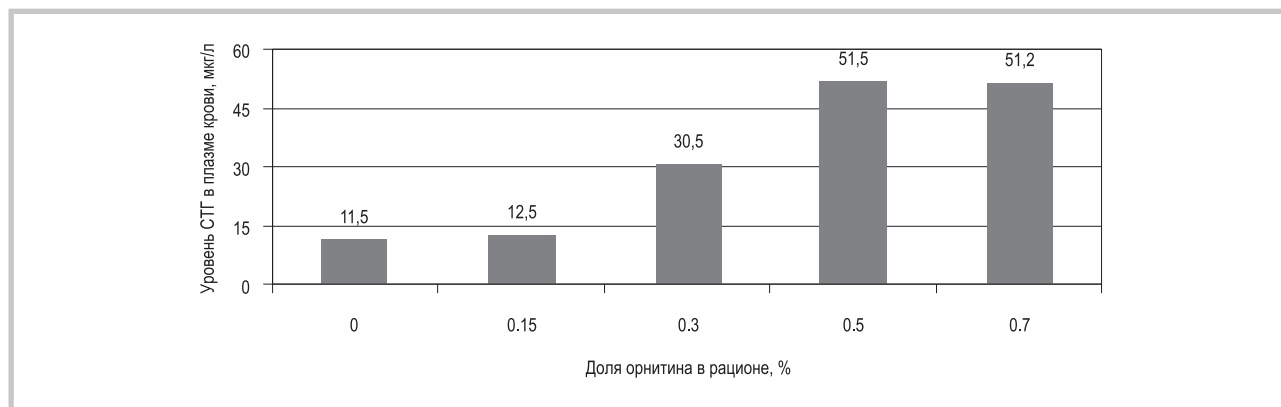


Рис. 2. Влияние орнитина на уровень СТГ в плазме крови лабораторных животных (адаптировано из [41]).

Fig. 2. Influence of ornithine on CTS level in plasma of laboratory animals (adapted from [41]).

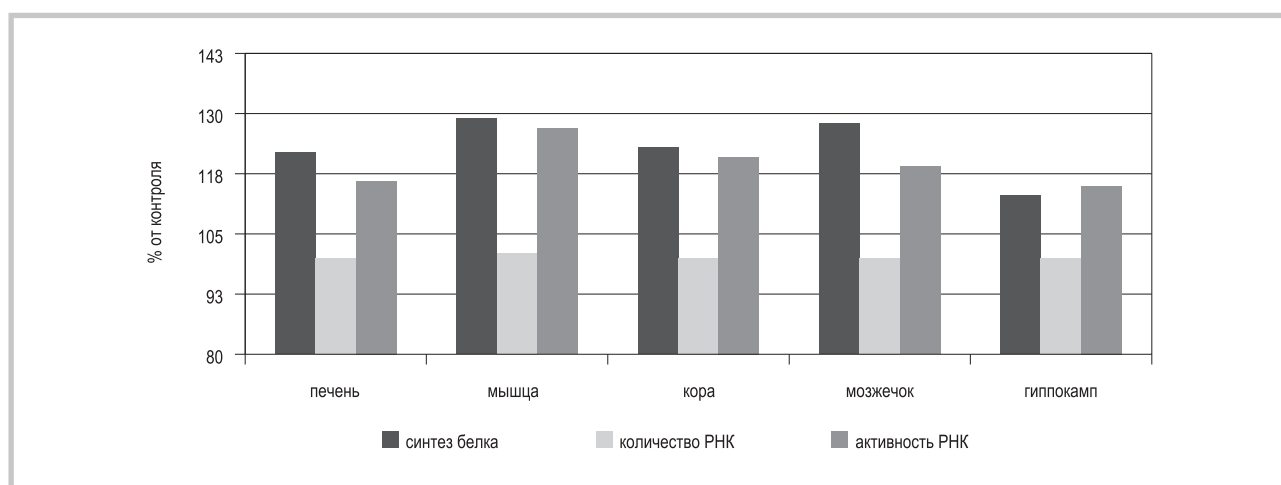


Рис. 3. Влияние 10-дневного курсового приема орнитина (0,7%) в составе высокобелкового пищевого рациона на синтез белка в тканях лабораторных животных (адаптировано из [41]).

Fig. 3. Influence of 10-day course intake of ornithine (0,7%) in high-protein food diet on protein synthesis in tissues of laboratory animals (adapted according to [41]).

Анализ представленных в этом исследовании данных показывает, что увеличение скорости синтеза белка в тканях не коррелирует с увеличением их массы. Следовательно, можно предположить, что под влиянием приема орнитина происходит усиление синтеза короткоживущих, функционально индуцированных белков, а не структурных. В то же время СТГ контролирует синтез в большей степени структурных белков. Способность орнитина повышать уровень СТГ будет полезной на фоне тренировочного процесса, а возможность орнитина индуцировать трансляцию мРНК поможет в процессах восстановления и адаптации к нагрузкам.

В ряде исследований [43] также отмечалось повышение уровня СТГ в плазме крови у бодибилдеров после приема орнитина в дозе 170 мг/кг. В другом исследовании изменение уровня плазменного уровня гормона роста на 45-й и 90-й минутах после интенсивных анаэробных нагрузок было значительно вы-

ше у лиц, принимавших 2 г орнитина гидрохлорида, чем в группе плацебо ($p=0,044$). Было показано, что L-орнитин стимулирует выработку гормона роста человека, ИФР-1, ИФР-связывающего белка-3, тестостерона, кортизола и инсулина [44].

В работе С.В. Оковитого и соавт. (2017) оценивалось влияние двух режимов применения L-орнитин-L-аспартата (до и после тренировочных нагрузок) на эффективность тренировочного процесса у лабораторных животных. Методика оценки работоспособности — вынужденное (предельное) плавание животных (белые мыши) с грузом до отказа. Тренирующая нагрузка — вес груза 10%, плавательная нагрузка 3 раза в неделю через день на протяжении 6 нед. Тестирующая нагрузка — груз 7,5% в конце каждой недели тренировок и 2 нед восстановительного периода [45].

У животных контрольной группы тренировочный режим вызывал тенденцию к повышению физической работоспособности в среднем на 17%. Эффек-

тивность тренировочного процесса была низкой — 2,9 отн.ед. В группе животных, получавших орнитина аспартат (2 г/кг) за 30 мин до тренировки, к 4-й неделе исследуемый показатель увеличился в 1,32 раза по отношению к исходному и в 1,25 раза по отношению к соответствующему показателю контрольной группы ($p>0,05$). К 6-й неделе тренировочного периода уровень работоспособности животных поднялся до 144% от исходного уровня. Эффективность тренировки составила 7,3 отн.ед. В модели тренировочного процесса с введением препарата сразу после завершения нагрузки отмечались более высокий рост показателя работоспособности к концу тренировочного периода (+54%) и более высокая эффективность тренировок (9 отн.ед) [45].

Обращает на себя внимание тот факт, что более выраженное последствие тренировки сохраняется именно для животных, которым орнитина аспартат вводился после тренирующих нагрузок. Это может быть связано с тем, что в случае его введения после тренировок он преимущественно ускорял восстановление физической работоспособности и, таким образом, способствовал более быстрой физиологической адаптации, которая сохранилась дольше. Возможно также, что при применении орнитина аспартата после тренировки он может выступать в роли пластического агента, а в группе, получавшей препарат до тренировки, — преимущественно как гипоаммониемический.

Отмеченные эффекты орнитина аспартата могут быть обусловлены различными механизмами. Так, установлено, что применение орнитина аспартата при гипераммониемии сопровождается синхронным повышением в плазме крови некоторых аминокислот (глутамат, ГАМК, таурин, аланин), в том числе аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин). Плазменные концентрации глутамина при использовании препарата увеличивались в 2 раза, параллельно повышению синтеза мышечного глутамина. Такое возрастание уровня глутамата после применения орнитина аспартата обеспечивает субстратом глутаминсинтетазу, ответственную за реализацию основного механизма удаления аммиака. Прямое измерение активности глутаминсинтетазы показало ее двукратное увеличение после введения этого средства [46].

Пластический эффект, проявляющийся формированием более выраженного структурного следа адаптации к физическим нагрузкам, может быть связан с повышением под влиянием орнитина аспартата уровня СТГ в крови.

Близкие результаты были получены в работе П.В. Родичкина и соавт. (2019) [47]. В проведенном контролируемом исследовании приняли участие 30 спортсменов разного пола, возраста, спортивной направленности, квалификации и стажа. Все спортсмены проходили силовые тренировки с мощностью 60—

80% от максимума в анаэробном режиме, позволяющие в наибольшей степени задействовать мышечные волокна типа ПВ и типа ПА (или быстрые и промежуточные), активно вовлекающиеся в процессы миофибриллярной гипертрофии. Участники исследования были рандомизированы на две равные группы, одна из которых получала L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) по 6,0 до и после тренировки, а вторая служила контролем. Частота тренировок у спортсменов составляла $4,8\pm 0,2$ раза в неделю в течение 3 нед. У всех испытуемых исходно и по окончании тренировок проводили антропометрические измерения, нагрузочные и функциональные пробы, а также определяли уровни СТГ и ИФР-1.

В результате было установлено, что наиболее чувствительным к условиям исследования показателем в недифференцированной группе спортсменов является комплексный силовой показатель (КСП), равный сумме тестируемых силовых элементов (сгибание и разгибание рук в упоре лежа, подтягивания, приседания), выполняемых в быстром темпе. Он является интегральной характеристикой силовой подготовленности спортсменов. В контрольной группе КСП в ходе тренировок существенно возрастал (+11%; с $115,0\pm 7,0$ до $127,3\pm 7,2$, $p=0,0005$). Это был единственный показатель, по которому было отмечено достоверное изменение после цикла тренировок.

В группе пациентов, получавших L-орнитин-L-аспартат, эффект развивался через 2 нед курсового применения и характеризовался статистически значимым приростом комплексного силового показателя, который качественно сохранялся к 3-й неделе. При анализе динамики показателя КСП в зависимости от исходного уровня силовой подготовленности было установлено, что наиболее отчетливо и статистически значимо L-орнитин-L-аспартат влиял на эффективность тренировочного процесса в группе спортсменов со средним уровнем исходного КСП: в 1-ю неделю прирост составил 15%, ($p=0,03$), во 2-ю неделю — 19% ($p=0,02$), в 3-ю неделю — 17% ($p=0,05$).

В этом исследовании курсовое применение L-орнитина-L-аспартата не сопровождалось статистически значимым изменением в крови уровня ИФР-1, а повышение СТГ достигло только уровня тенденции. Это могло быть обусловлено тем, что в большинстве исследований, продемонстрировавших увеличение этих гормонов на фоне L-орнитина, кровь забирали непосредственно после нагрузки, в то время как в описываемом исследовании это происходило спустя несколько часов. Кроме того, этот факт свидетельствует о том, что применение препарата достаточно безопасно, так как повышение концентрации СТГ и ИФР-1 в крови на фоне препарата происходит только при физической нагрузке и быстро приходит к исходному уровню после ее прекращения. Также курсовое применение препарата не приводило к сдвигам гемодинамики и вегетативной регуляции.

Одним из эргогенных компонентов, обеспечивающих повышение физической работоспособности спортсменов, является комплекс аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин) (ВСАА). Известно, что даже однократное поступление этих аминокислот в оптимальном соотношении (2:1:1) стимулирует синтез протеинов и ресинтез гликогена, отодвигает начало формирования выраженного утомления, помогает поддерживать необходимый уровень психических функций при длительных аэробных психических нагрузках, снижает риск развития состояний переутомления и перетренированности [48]. Однако ряд исследований показал, что прием ВСАА и длительные тренировки сами по себе могут увеличивать уровень циркулирующего и захватываемого мозгом аммиака [15]. Выявлено, что увеличение аммиака плазмы в процессе физической нагрузки значительно выше у спортсменов, применявших ВСАА, чем в группе с добавлением тирозина или плацебо [49]. Повышенная концентрация аммиака является результатом как увеличенного катаболизма аминокислот, так и дезаминирования пуриновых нуклеотидов в пределах работающих мышц [50, 51].

Поскольку в большинстве экспериментальных исследований наибольший эффект в снижении уровня аммиака был достигнут за счет применения L-орнитина-L-аспартата, то, очевидно, прием внутрь ВСАА вместе с орнитина аспартатом может дополнительно снизить накопление и церебральную абсорбцию аммиака и вследствие этого отсрочить наступление признаков утомления [40].

Для некоторых видов спорта (тяжелая атлетика, бодибилдинг, пауэрлифтинг, метание молота, толкание ядра, единоборства в тяжелых весовых категориях и подобных им) для достижения нужного спортивного результата, связанного с ростом мышечной массы, типичным является употребление спортсменами избыточного белкового питания.

Однако суточное потребление 60 г белка и более сопровождается достоверным повышением уровня аммиака в крови с пиком через 2 ч. Нейтрализация избыточно образующегося при этом аммиака требует также дополнительного приема L-орнитина-L-аспартата [52].

Заключение

Представленные в обзоре данные свидетельствуют, что L-орнитина-L-аспартат является эффективным регулятором процессов утомления и восстановления организма спортсменов после истощающих физических нагрузок. Препарат проявляет способность снижать выраженность аммиак-индуцированных проявлений утомления и повреждения скелетных мышц. При этом существенно повышается эффективность различных механизмов утилизации аммиака как в реакциях амидирования, так и в процессе синтеза мочевины. Для процессов постнагрузочного восстановления важным является способность орнитина аспартата индуцировать формирование структурного следа адаптации и фазы суперкомпенсации тренировочного процесса. Этот эффект частично может быть опосредован повышением уровня СТГ, соматомединов, инсулина и других ростовых факторов, а также повышать активность РНК-трансляций в синтезе короткоживущих регуляторных белков.

Орнитина аспартат способен оптимизировать действие аминокислот с разветвленной цепью (лейцина, изолейцина, валина) и L-аргинина в энергетическом и пластическом обмене скелетных мышц, оказывать профилактическое действие в отношении транзиторной гипераммониемии при высокобелковом рационе питания спортсменов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Болотова В.Ц. *Работоспособность. Утомление. Коррекция*. М.: КноРус; 2019. Okovityi SV, Shustov EB, Bolotova VC. *Rabotosposobnost. Utomlenie. Korrektsiya*. М.: КноРус; 2019. (In Russ.).
2. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф., Лосев С.С., Смирнов А.В. *Фармакологическая коррекция утомления*. М.: Медицина; 1984. Bobkov JuG, Vinogradov VM, Katkov VF, Losev SS, Smirnov AV. *Farماكologicheskaya korrektsiya utomleniya*. М.: Meditsina; 1984. (In Russ.).
3. Максимов В.А. Изменения белкового обмена при длительной гипокинезии. *Военно-медицинский журнал*. 1978;2:73-75. Maximov VA. *Izmeneniya belkovogo obmena pri dlitelnoy gipokinezii*. *Voенno-Meditsinskiy Zhurnal*. 1978;2:73-75. (In Russ.).
4. Snow DH, Harris RC, Gash SP. Metabolic response of equine muscle to intermittent maximal exercise. *J Appl Physiol*. 1985;58(5):1689-1697.
5. McGowan CM, Golland LC, Evans DL, et al. Effects of prolonged training, overtraining and detraining on skeletal muscle metabolites and enzymes. *Equine Vet J*. 2002;34(suppl):257-263.
6. Sahlin K, Ren JM. Relationship of contraction capacity to metabolic changes during recovery from fatiguing contraction. *J Appl Physiol*. 1989;67(2):648-654.
7. Banister EW, Cameron BJC. Exercise-induced hyperammonemia: peripheral and central effects. *Int J Sports Med*. 1990;11(suppl 2):129-142.
8. Lo PY, Dudley GA. Endurance training reduces the magnitude of exercise induced hyperammonemia in humans. *J Appl Physiol*. 1987;62(3):1277-1230.
9. McDaniel G, Davaluri G, Hill EE, et al. Hyperammonemia results in reduced muscle function independent of muscle mass. *Am J Physiology: Physiology of the gastrointestinal tract and liver*. 2016;310(3):163-170.
10. Banister EW, Allen ME, Mekjavic IB, et al. The time course of ammonia and lactate accumulation in blood during bicycle exercise. *Eur J Appl Physiol*. 1983;51(2):195-202.
11. Eriksson LS, Broberg S, Bjorkman O. Ammonia metabolism during exercise in man. *Clin Physiol*. 1985;5(4):325-336.
12. Mutch BJC, Banister EW. Ammonia metabolism in exercise and fatigue: a review. *Med Sci Sports Exerc*. 1983;15(1):41-50.

13. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Оковитый С.В. *Очерки спортивной фармакологии. Т.2. Векторы фармакопротекции.* Под ред. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В. М.—СПб.: Айсинг; 2014.
- Karkishchenko NN, Uyba VV, Karkishchenko VN, Shustov EB, Kotenko KV, Okovityi SV. *Ocherki sportivnoy farmakologii. Vol.2. Vektory farmakoproteksii.* Ed. by Karkishchenko N N, Uyba V V. M.—SPb.: Ising; 2014. (In Russ.).
14. Никулин Б.А., Родионова И.И. *Биохимический контроль в спорте.* М.: Советский спорт; 2011.
- Nikulin BA, Rodionova II. *Biokhimicheskiy kontrol v sporte.* M.: Sovetskiy sport; 2011. (In Russ.).
15. Ament W, Huizenga JR, Kort E, et al. Respiratory ammonia output and blood ammonia concentration during incremental exercise. *Int J Sports Med.* 1999;20(2):71-77.
16. Мирзоев О.М. *Восстановительные средства в системе подготовки спортсменов.* М.: Физкультура и спорт; 2005.
- Mirzoev OM. *Vosstanovitelnye sredstva v sisteme podgotovki sportsmenov.* M.: Fizkultura i Sport; 2005. (In Russ.).
17. Meyer RA, Terjung RL. AMP deamination and IMP reamination in working skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1980;239(1):32-38.
18. Meyer RA, Terjung RL. Differences in ammonia and adenylate metabolism in contracting fast and slow muscle. *Am J Physiol.* 1979;237(3):111-118.
19. Huizenga R, Gips CH, Tangernan A. The contribution of various organs to ammonia formation: a review of factors determining the arterial ammonia concentration. *Ann Clin Biochem.* 1996;33(1):23-30.
20. Graham TE, Bangsbo J, Gollnick PD, et al. Ammonia metabolism during intense dynamic exercise and recovery in humans. *Am J Physiol.* 1990;259(2 Pt 1):170-176.
21. Katz A, Broberg S, Sahlin K, et al. Muscle ammonia and amino acid metabolism during dynamic exercise in man. *Clin Physiol.* 1986;6(4):365-379.
22. Brooks GA, Brauner KE, Cassens RG. Glycogen synthesis and metabolism of lactic acid after exercise. *Am J Physiol.* 1973;224(5):1162-1168.
23. Wilkinson DJ, Smeeton NJ, Watt PW. Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link. *Progr Neurobiol.* 2010;91(3):200-219.
24. van Hall G, van der Vusse GJ, Soderlund K, et al. Deamination of amino acids as a source for ammonia production in human skeletal muscle during prolonged exercise. *J Physiol.* 1995;489(1):251-261.
25. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(45):18162-18167.
26. Stern RA, Mozdziaik PE. Differential ammonia metabolism and toxicity between avian and mammalian species, and effect of ammonia on skeletal muscle: A comparative review. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2019;103(3):774-785.
27. Holeccek M, Kandarl R, Sispera L, et al. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids.* 2011;40(2):575-584.
28. Плотникова Е.Ю., Макарова М.Р., Грачева Т.Ю. Возможности применения L-орнитина в спортивной медицине. *Спортивная медицина: наука и практика.* 2016;4:28-35.
- Plotnikova EYu, Makarova MR, Gracheva TYu. Possibilities of application of L-ornithine in sports medicine. *Sports medicine: research and practice.* 2016;4:28-35. (In Russ.).
29. Adeva MM, Souto G, Blanco N, et al. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism.* 2012;61(11):1495-1511.
30. Liu J, Lkhagva E, Chung HJ, et al. The pharmabiotic approach to treat hyperammonemia. *Nutrients.* 2018;10(2):140.
31. Ahlborg B, Ekelund LG, Nilsson CG. Effects of potassium magnesium aspartate on the capacity for prolonged exercise in man. *Acta Physiol Scand.* 1968;74(1):238-245.
32. Barnes RH, Labadan BA, Siyamoglu B. Effects of exercise and administration aspartic acid on blood ammonia in the rat. *Am J Physiol.* 1964;207(6):1242-1246.
33. Brodan V, Kuhn E, Pechar J, et al. Effects of sodium glutamate infusion on ammonia formation during intense physical exercise in man. *Nutr Rep Int.* 1974;9(3):223-232.
34. Плотникова Е.Ю. Роль L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013;2:41-50.
- Plotnikova EYu. L-ornithine-L-aspartate in complex treatment of patients with hyperammonemia. *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology.* 2013;2:41-50. (In Russ.).
35. Demura S, Yamada T, Yamaji S, et al. The effect of L-ornithine hydrochloride ingestion on performance during incremental exhaustive ergometer bicycle exercise and ammonia metabolism during and after exercise. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(10):1166-1171.
36. Sugino T, Shirai T, Kajimoto Y, et al. L-Ornithine supplementation attenuates physical fatigue in healthy volunteers by modulating lipid and amino acid metabolism. *Nutr Res.* 2008;28(11):738-743.
37. Mikulskiy T, Dabrovskiy J, Hilger V, et al. Effects of supplements containing amino acids with branched chain and ornithine aspartate, on plasma ammonia levels and central fatigue during exercise in healthy men. *Folia Neuropathol.* 2015;53(4):377-386.
38. Elam RP, Hardin DH, Sutton RA, et al. Effects of arginine and ornithine on strength, lean body mass and urinary hydroxyproline in adult males. *J Sports Med Phys Fitness.* 1989;29(1):52-56.
39. Zajac A, Poprzecki S, Zebrowska A, et al. Arginine and ornithine supplementation increases growth hormone and insulin-like growth factor-1 serum levels after heavy-resistance exercise in strength-trained athletes. *J Strength Cond Res.* 2010;24(4):1082-1090.
40. Sikorska H, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Physiological functions of L-ornithine and L-aspartate in the body and the efficacy of administration on L-ornithine-L-aspartate in conditions of relative deficiency. *Pol Merkur Lekarski.* 2010;28(168):490-495.
41. Tujioka K, Yamada T, Aoki M, et al. Dietary ornithine affects the tissue protein synthesis rate in young rats. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2012;58(4):297-302.
42. Yoshizawa F, Kimball SR, Vary TC, et al. Effect of dietary protein on translation initiation in rat skeletal muscle and liver. *Am J Physiol.* 1998;275(5):814-820.
43. Bucci L, Hickson JF, Pivarnik JN, et al. Ornithine ingestion and growth hormone release in bodybuilders. *Nutr Res.* 1990;10(3):239-245.
44. Demura S, Yamada T, Yamaji S, et al. The effect of L-ornithine hydrochloride ingestion on human growth hormone secretion after strength training. *Adv Biosci Biotechnol.* 2010;1(1):7-11.
45. Оковитый С.В., Радько С.В., Краснова М.В. Экспериментальная оценка влияния L-орнитина L-аспартата на физическую работоспособность. *Лечебная физкультура и спортивная медицина.* 2017;4:25-33.
- Okovityi SV, Radko SV, Krasnova MV. experimental assessment of influence of L-ornithine-L-aspartate on physical performance. *Lechebnaya Fizkultura i Sportivnaya Meditsina.* 2017;4:25-33. (In Russ.).
46. Rose C, Michalak A, Rao KV, et al. L-ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology.* 1999;30(3):636-640.
47. Родичкин П.В., Пономарев Г.Н., Пупков П.В., Орлов А.С. Оптимизация силовой подготовленности спортсменов с применением гепатопротекторов. *Теория и практика физической культуры.* 2019;11:85-90.
- Rodichkin PV, Ponomarev GN, Pupkov PV, Orlov AS. Hepatoprotectors to build strength in athletes. *Teoriya I Praktika Fizicheskoy Kultury.* 2019;11:85-90. (In Russ.).
48. Дмитриев А.В., Гунина Л.М. *Основы спортивной нутрициологии.* СПб.: Русский ювелир; 2018.
- Dmitriev AV, Gunina LM. *Osnovy sportivnoy nutritsiologii.* SPb.: Russkiy Juvelir; 2018. (In Russ.).
49. Strüder HK, Hollmann W, Platen P, et al. Influence of paroxetine, branched-chain amino acids and tyrosine on neuroendocrine system responses and fatigue in humans. *Horm Metab Res.* 1998;30(4):188-194.
50. Hellsten Y, Richter EA, Kiens B, et al. AMP deamination and purine exchange in human skeletal muscle during and after intense exercise. *J Physiol.* 1999;520(3):909-920.
51. Pitkanen H, Nykanen T, Knuutinen J, et al. Free amino acid pool and muscle protein balance after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(5):784-792.
52. Spacek LA, Strzepka A, Saha S, et al. Repeated measures of blood and breath ammonia in response to control, moderate and high protein dose in healthy men. *Sci Rep.* 2018;8(1):2554-2558.

Получена 20.05.2020

Received 20.05.2020

Принята в печать 25.05.2020

Accepted 25.05.2020