

РОЛЬ L-АРГИНИНА В МЕТАБОЛИЗМЕ ЖИВОТНЫХ (обзор)

Унжаков А.Р.¹, Чернобровкина Н.П.², Робонен Е.В.²

¹Институт биологии Карельского научного центра РАН, Петрозаводск; ²Институт леса Карельского научного центра РАН, Петрозаводск, Российская Федерация.

Проанализированы данные литературы о значении условно незаменимой аминокислоты – L-аргинина в метаболизме млекопитающих. В организме животных аргинин – одна из самых универсальных аминокислот в клетках животных, является предшественником для синтеза не только белков, но и оксида азота, цитруллина, пролина, глутамат и агматина. Оксид азота (NO), многофункциональная сигнальная молекула, играющая ключевую роль в различных физиологических процессах, синтезируется из L-аргинина NO-синтазами (NOS). Важная роль аргинину отводится в процессе синтеза полиаминов, он является источником аминных групп при образовании креатина, макроэргического соединения креатинфосфата и в процессах регенерации АТФ в мышечной ткани. Аргинин в повышенных дозах обладает тимотропным и секретогенным действием в отношении гормонов, контролирующих рост и обмен веществ в организме животных. Существуют доказательства того, что аргинин регулирует энергетический метаболизм и функцию многих органов, исполняет роль сигнальной молекулы. Жвачные животные, кролики, крысы, имеют относительно низкую потребность в аргинине, в то время как плотоядные животные, рыбы, домашняя птица, с низкой способностью к эндогенному синтезу аргинина или отсутствием таковой отличаются высокой потребностью в нем. Он является важной аминокислотой для поддержания сперматогенеза, сохранности эмбрионов, высокой интенсивности роста новорожденных животных. Дополнительное введение аргинина в рацион улучшает фертильность у самцов и самок у половозрелых видов сельскохозяйственных животных. Аргинин, выступая в качестве предшественника для синтеза оксида азота, полиаминов и других молекул, имеющих биологическое значение, играет ключевую роль в беременности и развитии плода. Предлагается использовать как источник аргинина хвойные растения, которые способны накапливать аминокислоту при регуляции минерального питания.

Ключевые слова: млекопитающие, аргинин, метаболизм, онтогенез, воспроизводство

Проблемы биологии продуктивных животных, 2021, 2: 38-51

Введение

Для развития фундаментальной физиологии сельскохозяйственных животных и для практики большое значение в настоящее время приобретают разработки в области инновационных биотехнологий. Вместе с тем, остаются недостаточно изученными многие аспекты, касающиеся вопросов питания и состояния обменных процессов в организме продуктивных животных.

Современная концепция белкового питания животных предусматривает балансирование рационов по белку, доступному для усвоения организмом, с учётом обеспечения потребности в незаменимых аминокислотах (Черепанов, Кальницкий, 2013). Имеется обширная информация о влиянии белка и добавок аминокислот в рационе на продуктивность и обменные процессы у продуктивных животных – свиней (Ниязов, 2009; Обвинцева и др., 2010; Черюканов и др., 2012), крупного рогатого скота (Еримбетов и др., 2012) и с/х птицы (Яушева и др., 2016).

Особый научный интерес к уникальной аминокислоте – аргинину (АРГ) у авторов этого обзора, работающих в одной области знаний – физиологии и биохимии, но изучающих различные объекты: млекопитающих и хвойные растения, обусловлен следующими предпосылками. С одной стороны, имеется информация о влиянии АРГ и его метаболитов на различные физиологические функции организма животных; так, при его недостатке в организме нарушается ряд функций, включая производство инсулина и липидный обмен в печени (Затирахин и др., 2006; Харитонов и др., 2007). АРГ используется как иммуностимулятор при лечении фасциолеза коров (Дахно, 2000). С другой

стороны, давно известно о ценных питательных качествах и высоком содержании биологически активных веществ в хвое, а также возможности её использования в кормлении сельскохозяйственных животных (Волнин и др., 2019), однако, экономически обоснованным данное направление стало относительно недавно, с появлением новых эффективных технологий для получения кормовых средств. В частности, наш метод переработки хвои связан с феноменом «аргининового» накопления в зелени хвойных деревьев. Известно, что многие хвойные растения, в частности, ель европейская (*Picea abies* L.), и сосна обыкновенная (*Pinus sylvestris* L.) содержат большое количество этой аминокислоты. Кроме того, наши предыдущие исследования показали, что содержание АРГ в хвое ели и сосны можно увеличить в десятки раз, применяя специальную схему азотного и борного питания (Чернобровкина, 2001; Чернобровкина и др., 2008, 2010, 2013; Робонен и др., 2012, 2019). Таким образом, появилась предпосылка получения методом биотехнологии хвойного препарата, обогащенного АРГ и использования его в кормлении и коррекции физиологического состояния животных (Чернобровкина и др., 2015; Унжаков и др., 2014, 2015, 2017).

Метаболизм аргинина в организме млекопитающих

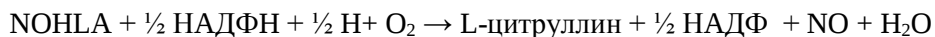
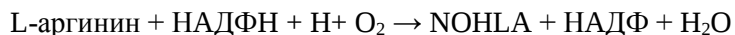
Аргинин, поступающий с пищей, захватывается клетками эпителия кишечника и переносится через плазматическую мембрану с помощью y^+ системы катионных аминокислотных транспортеров (Closs et al., 2004). Концентрация аминокислоты в плазме крови у человека составляет 80-120 мкМ. Кроме того, АРГ синтезируется в организме и высвобождается из клеточных белков. Ранее существовало представление, согласно которому АРГ образуется в печени млекопитающих. Однако позже было показано, что в гепатоцитах практически отсутствует синтез АРГ, так как выяснилось, что в этом органе наблюдается весьма высокая активность аргиназы, участвующей в процессе гидролиза АРГ в мочевины и орнитин (Morris, 2007). Установлено, что концентрация АРГ в гепатоцитах очень низкая – 0,03-0,1 мМ по сравнению с другими аминокислотами – 0,5-10 мМ (Li et al., 2009). В митохондриях энтероцитов тонкого кишечника из глутамина, глутамата, пролина синтезируется цитруллин, который необходим для выработки АРГ. Показано, что в организме свиней почти 100% цитруллина и 90% АРГ вырабатывается в слизистой тонкого кишечника (Wu et al., 2009). Ключевыми регуляторными ферментами, катализирующими синтез цитруллина в кишечнике, являются пирролин-5-карбоксилат-синтаза (P5K-синтаза), пролин-оксидаза и N-ацетилглутаматсинтаза. Показано, что у животных именно в энтероцитах экспрессируются все три этих фермента, что указывает на основную роль тонкого кишечника в гомеостазе цитруллина и АРГ в организме высших позвоночных (Flynn, Wu, 1996; Wu et al., 2009). Важную роль в регуляции выработки цитруллина энтероцитами выполняет N-ацетилглутамат, поскольку он является аллостерическим активатором P5K-синтазы. Внутри клеток превращение цитруллина в АРГ происходит с помощью аргининсукцинат-синтазы и аргининсукцинат-лиазы (Wu, Morris, 1998). Из-за отсутствия P5K-синтазы в энтероцитах цыплят, кошек и хорьков, у них в организме не происходит образование цитруллина из глутамина и глутамата (Wu, Morris, 1998). Эндогенный синтез цитруллина с участием P5K-синтазы ограничен и у рыб (Li et al., 2009). Кроме того, у птиц и хищных млекопитающих неизвестен путь превращения пролина в цитруллин (Flynn et al., 2002). Поэтому, для этих видов АРГ является незаменимой аминокислотой. При этом период полувыведения АРГ у млекопитающих весьма короткий и составляет, например, для взрослых, супоросных свиноматок и новорожденных поросят 1,06, 0,75 и 0,65 ч соответственно (Li et al., 2001).

Аргинин содержит положительно заряженную R-группу и в больших количествах входит в состав основных белков. Среди них ядерные белки протамины и гистоны, играющие исключительную роль в формировании структуры и регуляции функции генов, а также пептиды, такие как тафцин — тетрапептид с выраженным иммуномодуляторным действием.

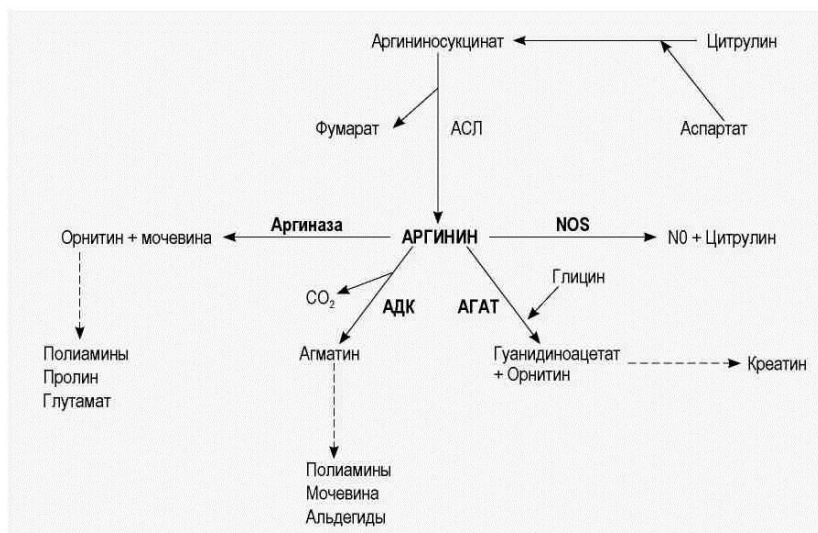
Известно, что внутри клетки существует несколько путей метаболизма АРГ: в оксид азота, орнитин, креатин, агматин, полиамины и мочевины (см. рис.).

В литературе имеется огромное количество сообщений о влиянии на организм животных и человека оксида азота (NO), в образовании которого уникальную роль играет L-аргинин. Оксид азота

образуется из АРГ двумя путями: ферментативным (благодаря NO-синтазе) и неферментативным (путем окисления гуанидиновой группы аргинина перекисью водорода). Оксид азота, первоначально известный как эндотелиальный сосудорасширяющий фактор, катализируется ферментом NO-синтазой (NO-synthase, NOS) из АРГ при участии O_2 и НАДФ с образованием NO и L-цитруллина:



NO является высокореактивным свободным радикалом, способным выступать как в роли окислителя, так и в роли восстановителя. Оксид азота у животных служит ключевым вторичным посредником и играет важную роль в межклеточной и внутриклеточной передаче сигналов и, как следствие, – во множестве биологических процессов. Эффект NO реализуется через активацию растворимой гуанилатциклазы и нитрозирование тиоловых групп. Активация растворимой гуанилатциклазы приводит к увеличению уровня циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ), изменению уровня кальция и функционирования ряда Ca^{2+} -зависимых белков (Lucas et al., 2000). Эффект NO связывают с реакциями нитрозирования. Нитрозирование тиоловых групп приводит к образованию нитрозотиолов: $R-SH + NO \rightarrow RSNO$, где R – это любое соединение с тиоловой группой.



Упрощенная схема метаболизма аргинина в организме животных

АДК – аргининдекарбоксилаза; АГАТ – аргинин:глицинаминотрансфераза; АСЛ – аргининосукцинат-лиаза; NO – оксид азота; NOS – NO-синтаза (из Raber et al., 2012 с изменениями).

Основным низкомолекулярным метаболитом АРГ в организме животных является L-орнитин. Скорость его образования составляет 184 мкМ/ч на 1 кг массы тела и значительно превышает продукцию оксида азота (0,9 мкМ/ч на 1 кг массы тела). Орнитин образуется у млекопитающих из АРГ под действием аргиназ двух типов. Аргиназа I типа преобладает в гепатоцитах (Morris, 2007), и в небольшом количестве она содержится в других клетках. Напротив, аргиназа II типа практически отсутствует в гепатоцитах, но широко представлена во всех митохондриях у большинства типов клеток, в том числе, в нейронах, почках, сосудах и миоцитах (Odenlund et al., 2008). Аргиназы I и II типа кодируются двумя различными генами и различаются по своим биохимическим и иммунологическим свойствам (Morris, 2007).

В ряде исследований показано, что активность аргиназы является лимитирующим фактором для синтеза полиаминов и пролиферации в эндотелиальных клетках (Li et al., 2002) и клетках гладкой мускулатуры (Wei et al., 2001). Интересно отметить, что активность аргиназ очень низкая как в плаценте свиньи, так и в энтероцитах поросят-сосунов (Wu et al., 2005). Благодаря такой

метаболической стратегии мобилизируются поставки АРГ из организма матери в плод, затем из материнского молока у новорожденных животных в большой круг кровообращения. В обоих типах клеток роль аргиназ выполняют пролин-оксидазы, участвующие в реакции образования орнитина, который в свою очередь, перенаправляется для синтеза полиаминов, необходимых для обеспечения высокого уровня синтеза белка и пролиферации клеток (Wu et al., 2008a).

В противоположность этой видовой особенности, у других видов, например, у овцы в плаценте обнаружена высокая активность аргиназы (Kwon et al., 2003). Эти отчетливо выраженные видовые различия в активности плацентарных аргиназ отражаются в содержании АРГ в аллантаоисных жидкостях плода – весьма высокое у свиньи – 4-6 mM на 40-е сутки беременности и низкое – 0,82 mM на 60-й день беременности у овцы (Kwon et al., 2003). Следует отметить, что в аллантаоидной жидкости овцы необычно высок уровень цитруллина (до 10 mM на 60-й день беременности), который является предшественником образования АРГ в эмбриональный период онтогенеза (Kwon et al., 2003).

Сопутствующим продуктом реакции образования орнитина является мочевины. Важная роль АРГ заключается в том, что он способен, не изменяя уровень мочевины, увеличить скорость утилизации аммиака и снизить гипераммониемию (Goncalves et al., 2012). Содержание аммиака в крови обычно варьирует в пределах 20-100 мкМ, но при интенсивных физических нагрузках возникает гипераммониемия, и норма может быть превышена более чем в три раза (Goncalves et al., 2012). Свободный аммиак оказывает разрушительное воздействие на многие органы и системы, особенно на ЦНС, в острых состояниях вызывает энцефалопатию.

Достаточно большое количество АРГ в организме расходуется на синтез креатина, например, у свиньи с массой тела 2,5 кг – 0,17 г в сутки. Этот процесс осуществляется чаще в почках, реже - в поджелудочной железе, печени и скелетных мышцах (Brosnan, 2007). Синтез креатина происходит с участием трёх аминокислот (L-аргинина, глицина и метионина) и ферментов – L-аргинин-глицин амидинотрансферазы (АГАТ) и гуанидинацетат метилтрансферазы – ГАМТ (Campbell et al., 2004; Hristina et al., 2014). В почках из L-аргинина и глицина с участием энзима АГАТ образуется гуанидинацетат, который через кровь поступает в печень, где метилируется с участием метионина и ГАМТ, в результате чего образуется креатин. Показано, что креатин необходим для образования в мышцах креатинфосфата (Wyss, Kaddurah-Daouk, 2000), а также он снижает воспалительный процесс (Bassit et al., 2008) и увеличивает толерантность к глюкозе (Gualano et al., 2008).

В процессе декарбоксилирования АРГ образуется агматин (Molderings, Haenisch, 2012). Показано, что агматин может быть нейромедиатором: он синтезируется в мозге, сохраняется в синаптических везикулах нейронов. У млекопитающих, подверженных стрессу в результате переохлаждения, как в клетках коры головного мозга (от 15.3 до 57.4 нг/г), так и в плазме (от 6.8 до 58.1 нг/мл) наблюдается увеличение концентрации агматина, т.е. фермент аргининдекарбоксилаза чувствителен к стрессу. Такая реакция, вероятно, является защитной реакцией агматина на стресс (Molderings, Haenisch, 2012). Повышенная активность аргининдекарбоксилазы отмечается и при гипоксии.

Аргинин участвует также в синтезе полиаминов (путресцина, спермина, спермидина, агматина и др.), присутствующих во всех клетках в относительно больших, зачастую миллимолярных концентрациях. В настоящее время считается, что полиамины содействуют пролиферации и дифференцировке, ингибируют апоптоз клеток, что, возможно, связано со способностью этих соединений активировать растворимую гуанилатциклазу и повышать уровень цГМФ. Показано влияние полиаминов на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы организма. С одной стороны, полиамины проявляют антиоксидантную активность, перехватывая радикалы и способствуя экспрессии соответствующих протекторных белков за счет взаимодействия с ДНК, а с другой — окисление полиаминов приводит к образованию избытка перекиси водорода, который приводит к развитию оксидативного стресса.

Таким образом, существует сложная сеть путей метаболизма АРГ в организме. Введение в рацион дополнительного АРГ может быть необходимо для поддержания оптимального гомеостаза этой аминокислоты при определенных физиологических и патологических состояниях в зависимости от вида и возраста животных.

Регуляция метаболизма аргинина

Метаболизм АРГ регулируется несколькими факторами, которые включают пищевые компоненты (например, лизин, марганец, жирные кислоты), гормоны (глюкокортикоиды, гормон роста и лептин), цитокины, эндотоксины и метаболиты эндогенного происхождения – креатин, лактат, орнитин, метиларгинины (Wu et al., 2009). При поступлении в клетки лизин конкурирует с АРГ, а также ингибирует активность аргиназы (Wu, Morris 1998). Соотношение аргинин/лизин в рационе является одним из важнейших факторов, влияющих на эффект дополнительного введения АРГ. При полноценном питании животных, общее содержание АРГ в рационе не должно превышать 150% от количества лизина (аргинин / лизин ≤ 2.5).

Глюкокортикоиды играют важную роль в позитивной регуляции метаболизма АРГ через воздействие на аргиназы в гепатоцитах и энтероцитах (Flynn et al., 1999). Напротив, эти гормоны ингибируют генерацию NO, подавляя экспрессию NOS. Повышение уровня глюкокортикоидов в период после отсадки поросят от свиноматки индуцирует экспрессию кишечной формы P5K синтазы и аргиназы, приводит к повышению выработки цитруллина, гидролиза АРГ и синтеза полиаминов (Flynn et al., 1999; Wu et al., 2000). Интересно отметить, что высокий уровень кортизола в плодах свиней в конце беременности и у новорожденных не вызывает изменения активности аргиназы в слизистой тонкого кишечника (Wu et al., 2004). Вероятно, экспрессия кишечной формы аргиназы не реагирует на «всплеск» кортизола во время развития плода и в ранний неонатальный период из-за ограниченной экспрессии глюкокортикоидных рецепторов.

Цитокины (интерлейкин-4 и интерферон- γ) и липополисахариды могут значительно активировать экспрессию аргиназ I и II типов во многих типах клеток (Morris 2007). Эти вещества активируют метаболизм АРГ в синтезе мочевины, орнитина, пролина, полиаминов и NO, специфичным для конкретных клеток способом. Например, в ответ на внутрибрюшинное введение липополисахаридов, на уровне всего организма выработка NO возрастает в 10 – 20 раз в течение 24 часов. Концентрация аргинина в плазме крови значительно снижается в ответ на внедрение инфекции в организм или при воспалении (Li et al., 2007). Лактат, напротив, снижает синтез цитруллина и АРГ в кишечнике путем ингибирования пролин-оксидазы через неконкурентный механизм (Dillon et al., 1999). Нарушение синтеза аргинина из пролина в энтероцитах приводит к дефициту АРГ и цитруллина у новорожденных и взрослых людей с врожденным повышенным содержанием лактата в крови, например, при гиперлактатацидемии (Dillon, 1999).

Разностороннее участие АРГ в метаболизме, определяет широкий спектр его действия на физиологическое состояние организма, и, следовательно, эффективность его использования в составе препаратов (Дмитренко и др., 2014). Аргинин, а также богатые им пептиды и белки, снижают рост патогенной микрофлоры, что связано с высоким положительным зарядом его боковой цепи и отрицательным зарядом внешней стенки бактерий, который значительно превышает подобный заряд в мембранах млекопитающих. Являясь предшественником важных компонентов соединительной ткани: пролина и оксипролина, аргинин способствует заживлению ран, в том числе гнойных. Регулируя тонус гладкой мускулатуры, проницаемость и микроциркуляцию сосудов, аргинин снижает кровяное давление и ускоряет кровоток, что облегчает доставку кислорода к миокарду, головному мозгу, конечностям и др. органам. Аргинин противодействует тромбообразованию, снижает уровень холестерина в крови и предупреждает развитие атеросклероза. У людей с гиперхолестеринемией, атеросклерозом и различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемический инсульт, а также животных, у которых моделировались эти состояния, длительное пероральное поступление или периодические инфузии L-аргинина существенно улучшают функцию эндотелия и клиническую симптоматику. Аргинин участвует в коммуникации между нервными клетками и улучшает память, снижает депрессию, укрепляет иммунитет, повышает резистентность к инфекционным заболеваниям и ранним стадиям канцерогенеза, скорость заживления ран, а также повышает потенцию и стимулирует сперматогенез. Через превращение в орнотиновом цикле аргинин участвует в обезвреживании аммиака в организме. Он снижает частоту апоптоза у клеток, подвергнутых повреждающим воздействиям. Потребности в аргинине возрастают при физических нагрузках и при старении организма.

За последнее время появились многочисленные сообщения о том, что аминокислоты, в том числе АРГ, являясь основным пластическим материалом при синтезе белков, могут также модифицировать экспрессию генов-мишеней, т.е. исполнять роль сигнальных молекул. Имеются данные о влиянии АРГ на процессы клеточной пролиферации и апоптоза. Показано, что апоптоз-индуцирующее действие АРГ (Philip et al., 2003) в культуре клеток сетчатки глаза крыс. Гладкомышечные клетки сосудов также реагируют на АРГ, при этом увеличивается экспрессия гена *Fas* (Trulsson et al., 2004).

Роль L-аргинина в воспроизводстве животных

Показано, что аргинин оказывает существенное влияние на фертильность, т.е. способность половозрелого организма производить жизнеспособное потомство. Еще в 40-е годы XX века Холт и Альбанезе (Holt, Albanese, 1944) сообщили, что у мужчин, которые находились в течение 9 дней на рационе, дефицитном по АРГ, к концу эксперимента в семенной жидкости снизилось количество сперматозоидов на 90%. Это открытие подчеркнуло важную роль этой аминокислоты в процессе сперматогенеза. В семенной жидкости прослеживается высокая концентрация полиаминов (путресцины, спермидины и спермины), поликатионных производных катаболизма АРГ, необходимых для роста и дифференцировки клеток. Так, уровень полиаминов достаточно высок в сперме хряков (около 90 μM) по сравнению с плазмой крови (3-5 μM). Введение в рацион дополнительно 1% р-ра хлорида АРГ половозрелым хрякам в течение 30 дней значительно увеличивало концентрацию АРГ, пролина, орнитина и полиаминов в сперме на 43, 41 56 и 63%, соответственно, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, после приема этой аминокислоты у животных в семенной жидкости увеличилось количество сперматозоидов на 18%. Благоприятное воздействие АРГ на фертильность животных происходит через увеличение синтеза полиаминов в клетках спермы, и (2) регуляторную роль NO в увеличении подвижности сперматозоидов (Balercia et al., 2004). За счет дополнительного введения АРГ в рацион сельскохозяйственных животных повышается фертильность у половозрелых самцов и самок.

Аномальный (недостаточный или чрезмерный) рост плода остается основной причиной перинатальной патологии и смертности, он связан и с риском развития неинфекционных заболеваний в более позднем возрасте. В 2020 году команда голландских ученых во главе Ф. Терстаппен (Terstappen et al., 2020) опубликовала систематический обзор, в котором проанализированы результаты 22-х исследований на человеке и 89-ти работ на различных видах животных – мышах, крысах, морских свинках, кроликах, овцах, свиньях. Целью обзора было выяснить, может ли прием аминокислот (АК) в пренатальный период быть перспективным для обеспечения нормального роста плода. Для проведения мета-анализа на основе поиска в библиотеках PubMed, Embase и Cochrane были отобраны научные публикации, в которых во время беременности у женщин и животных изучались эффекты перорального приема следующих групп АК: (1) семейство аргининов; (2) АК с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин); (3) АК – доноры метильной группы (метионин, цистеин, холин). Выбранным результатом была масса тела при рождении. Семейство аргининов, и особенно сам аргинин, были изучены лучше всего. Так, в большинстве из 64-х статей из условной группы АК семейства АРГ добавляли аргинин (n=47), за которым следовал глутамат (n=10), цитруллин (n=3), глутамин (n=2), пролин (n=1) и аспарагиновая кислота (n=1). Мета-анализ показал положительное влияние аргинина, но не аспарагиновой кислоты и цитруллина на массу тела при рождении. Однако при включении изонитрогенного контроля о каких-либо эффектах не сообщалось. Кроме того, добавки АК семейства аргининов, в частности аргинина, улучшают рост плода при осложненных беременностях. Добавка АК других групп в рацион матерей не повлияла на массу тела при рождении. Прежде чем исключать в рацион матерей конкретные добавки АК или отдавать предпочтение аргинину перед другими АК, авторы делают вывод, что необходимо провести дополнительные исследования, особенно, при случаях осложненных беременностей (Terstappen et al., 2020).

В эксперименте с использованием свиней, Гао и соавторы проверили гипотезу о том, что добавка L-аргинина в рацион во время беременности может улучшить исходы беременности за счет усиления роста плаценты и/или регуляции гормональной секреции (Gao et al., 2012). Подопытные беременные свиньи (порода Йоркшир $\times$ ландрас, n = 108) были разделены на две рандомизированные

группы. В период от 22 до 114 суток беременности опытная группа получала с рационом добавку с 1,0% L-аргинином, а контрольная – 1,7% L-аланина (изонитрогенный контроль). Образцы крови брали из ушной вены на 22, 40, 70 и 90 сутки беременности. Обнаружено, что на 40, 70 и 90 сутки беременности концентрации эстрадиола в плазме были выше у свиноматок с добавлением в рацион аргинина, чем у контрольных свиноматок (Gao et al., 2012). Более того, добавка аргинина увеличивала в плазме крови не только концентрацию аргинина, но и пролина и орнитина, однако содержание мочевины или прогестерона в плазме не различалось между двумя группами свиноматок. В группе с добавкой аргинина по сравнению с контролем в помете увеличилось общее количество поросят, количество живорожденных поросят в помёте; масса тела при рождении у всех поросят и масса живорожденных поросят. Кроме того, добавка аргинина увеличила массу плаценты. Эти результаты показывают, что добавка аргинина в рацион благотворно улучшает рост плаценты и репродуктивную способность свиноматок (Gao et al., 2012).

При беременности у животных АРГ, полиамины и оксид азота имеют особое значение для развития матки и плаценты (Wu et al., 2008b). Пищевые добавки АРГ в виде 0,2-2% водного раствора у беременных крыс предотвращали у них задержку развития плода, индуцированную гипоксией (Vosatka et al., 1998). Содержание крыс на безаргининовой диете или ингибирование синтеза NO приводит к увеличению резорбции эмбрионов, задержке внутриутробного развития, снижению количества при рождении живых детенышей (Greenberg et al., 1997). Включение пищевых добавок АРГ во время беременности свиньям и крысам, содержащихся на обычном рационе повышало массу тела новорожденных поросят и крысят на 24 и 30%, соответственно (Матео et al., 2007). Показано, что парентеральное введение аргинина многоплодным беременным овцам приводит к снижению задержки роста плодов и процента мертворождений ягнят и повышению массы тела при рождении (Lassala et al. 2011). Улучшение этих показателей воспроизводства происходило на фоне увеличения содержания АРГ, орнитина, цистеина, пролина при одновременном снижении уровней аммиака и β -гидроксibuтирата, циркулирующих в плазме крови матерей. Эндогенный синтез АРГ является недостаточным для беременных самок, и он должен поступать с рационом для нормального развития плода.

Аргинин, выступая в качестве предшественника для синтеза оксида азота, полиаминов и других молекул, имеющих биологическое значение, играет ключевую роль в беременности и развитии плода (Hsu, Tain, 2019). Добавки аргинина – это потенциальная терапия для многих заболеваний человека. Нарушение метаболического пути аргинина во время беременности может привести к долгосрочным морфологическим или функциональным изменениям у потомства, а именно к программированию развития, повышающему уязвимость к развитию различных неинфекционных заболеваний (НИЗ) в более позднем возрасте (Hsu, Tain, 2019).

На протяжении многих лет усилия генетиков-селекционеров, работающих в области свиноводства, направлены на повышение многоплодия и массы тела при рождении поросят. Тем не менее, эмбриональная смертность и задержка в развитии плода остаются насущными проблемами. Поступление недостаточного количества питательных веществ в матку часто приводит к гибели плода или к его замедленному развитию. Положение усугубляется ещё и введением новых систем нормирования питания, снижающих калорийность для супоросных свиноматок (Куевда, 2011). Свиноматки, которых содержат на низкокалорийном рационе, недополучают аргинин, необходимый для отложения белка в тканях плода и молочных желез (Mateo et al., 2007). Однако уровень смертности у эмбрионов можно снизить, если в рацион животных вводить кукурузу и соевые бобы, содержащие 0.83% АРГ на 30-114 день супоросности. Показатель воспроизводства у свиноматок, содержащихся на таких рационах, возрастает на 24% по сравнению с контролем (Mateo et al., 2007).

По мере созревания организма и при некоторых патологиях развития (например, при гипотрофии) увеличивается потребность организма в заменимых аминокислотах (Wu, 2010; Шейбак, 2015) и, в зависимости от стадии онтогенеза, происходит перевод некоторых из них в разряд незаменимых (аргинин, глицин, пролин и таурин). Наиболее интенсивное их включение в состав белков происходит в неонатальный период индивидуального развития. Максимальная скорость биосинтеза белка, например, в нервной системе наблюдается в первые недели постнатальной жизни (Шейбак, 2015).

Считается, что при молочном вскармливании обеспечивается поступление адекватного количества аминокислот для новорожденного. Аминокислоты молока представлены в белках и пептидах, а также, в небольшом количестве, в виде свободных аминокислот и глюкозаминов. Результаты последних исследований показали, что в молоке содержится менее 50% аргинина, необходимого для синтеза белка, и, соответственно, пищевая его недостаточность может являться фактором, ограничивающим рост. Известно, что у человека 40% пищевого аргинина катаболизируется в тонком кишечнике (Wu, 2009, 2010). При этом аргинин является одной из важнейших аминокислот для клеток кишечника. Являясь предшественником NO, АРГ усиливает кровоток, повышает клеточную миграцию и синтез полиаминов. Аргинин стимулирует биосинтез белка, воздействуя на сигнальные механизмы с участием mTOR, митоген-активируемую про теинкиназу (МАРК) и рибосомальную киназу, оптимизирует структуру и функцию эпителиальных клеток кишечника. Особенно важен экзогенный аргинин для недоношенных новорожденных и новорожденных, получающих парентеральное питание. Дефицит данной аминокислоты способствует увеличению проницаемости кишечного барьера и повышает частоту развития некротического энтероколита (Rhoads, Wu, 2009).

Следует отметить, что пероральный путь поступления аргинина в организм является менее эффективным в сравнении, например, с инфузиями; так как эта высокополярная аминокислота плохо всасывается в кишечнике, ее значительная часть легко метаболизируется микрофлорой кишечника и не поступает в кровяное русло. Всасывание аргинина из пищеварительной системы особенно снижается при различных дисбактериозах, сопровождающихся уменьшением pH. Поэтому в последнее время для перорального потребления аргинина предлагаются различные комплексные соединения, которые почти полностью всасываются в кровяное русло (Дмитренко и др., 2014). Так, показано положительное влияние селирана – комплексного иммуностимулятора, содержащего АРГ, микроэлементы Se, Zn, на сохранность и интенсивность роста поросят-сосунов в ранний постнатальный период их развития (Иванова-Сальникова, 2014). Оптимальная доза препарата, изготовленного на основе растительного масла, составляла 1.5 мл/кг живой массы тела поросят два раза в сутки: на 3-5 день после рождения и на 3-7 день перед отъемом от свиноматки. Селиран способствовал активизации эритропоэза: содержание гемоглобина повышалось на 12,5 %, количество эритроцитов – на 19,6%. В сыворотке крови установлено повышение общего белка, глобулинов, активности АЛАТ и АСАТ. Применение препарата, содержащего L-аргинин, обусловило увеличение количества Т-клеток и В-лимфоцитов. Установлено повышение интенсивности роста молодняка свиней, а их сохранность составила не ниже 95% (Иванова-Сальникова, 2014).

Известно, что расстройства желудочно-кишечного тракта, инфекции и диареи в послеотъемный период являются комплексной проблемой и вызывают большие экономические потери в промышленном свиноводстве (Lallès, 2008; Крюков, Зиновьев, 2016). Для преодоления дефицита аминокислот иногда в период отъема в престартере повышают содержание белка выше рекомендуемых норм. Однако часто этим осложняют ситуацию, поскольку при недостатке ферментов большее потребление протеина ведёт к увеличению доли непереваримых остатков, которые перемещаются в нижние отделы кишечника, где способствуют активному росту патогенной микрофлоры, которая является причиной диареи у молодняка (Крюков, Зиновьев, 2016). Потребление корма у поросят после отъема начинает нарастать, раньше, чем активность протеолитических ферментов. Частичный перевод поросят на растительные корма не решает проблему: часто вызывает у них энтеротоксикоз, обусловленный неполным перевариванием питательных веществ комбикорма, повышением уровня недоокисленных продуктов в крови. В результате снижается естественная резистентность и регистрируется иммунодефицитное состояние у поросят до 60-дневного возраста. Таким образом, достижению высокой скорости роста поросят в послеотъемный период препятствуют низкая его переваримость в связи с ограниченной секрецией пищеварительных ферментов (Zuo et al., 2015). Поэтому введение в рацион не цельного белка, а отдельных аминокислот, в частности АРГ, может улучшить физиологическое состояние молодняка в послеотъемный период.

Показана роль АРГ не только как ростостимулирующего агента, но и в качестве иммуномодулятора у новорожденных телят (Харитонов и др., 2007). Обнаружено, что пероральное введение водного раствора аргинина с дозой 0,5 г три раза в день через 10-15 минут после кормления молозивом увеличивает концентрацию иммуноглобулинов в крови новорожденных телят на 21,2% по

сравнению с контролем. Введение смеси аргинина и глутаминовой кислоты (1: 1) с той же схемой вызывало увеличение числа Т- и В-лимфоцитов и показателей естественной резистентности: бактерицидной активности на 35-89% и фагоцитарной активности лейкоцитов на 47-32 отн.% в 14 и 21 день соответственно по сравнению с контролем. Среднесуточный прирост живой массы в первые три месяца был увеличен на 13% (Харитонов и др., 2007).

Известно, что нередко наблюдаемая гипотрофия молодняка характеризуется нарушением обменных процессов, недоразвитостью органов и тканей, замедленным ростом и развитием организма. Это патологическое состояние может быть результатом несбалансированного кормления самок во время беременности и сопровождается дистрофическими изменениями в тканях, а также гипогликемией, анемией и другими патологическими изменениями в организме. В целях профилактики гипотрофии молодняка норок изучалось эффективность хвойного экстракта с повышенным содержанием L-аргинина (ХЭСА) (Унжаков и др., 2015, 2017). Из числа гипотрофичных щенков норок стандартного темно-коричневого окраса в возрасте 2 месяцев сформировали контрольную и опытную группы по 10 голов в каждой. Молодняку норок опытной группы, начиная с 5-го дня после отсадки от самок, в течение 14 дней в основной рацион вводили по 5 мл препарата ХЭСА, содержащего L-аргинин в дозе 7,5 мг/кг массы тела. Введение в рацион препарата ХЭСА с оптимальной дозой L-аргинина обусловило высокую сохранность щенков (50–60%) по сравнению с контролем (30%). Подопытные щенки, получавшие экстракт, обладали лучшими показателями по приросту живой массы. В сыворотке крови в опытной группе обнаружено снижение активности АСАТ и, АЛАТ по сравнению с контролем. Активность щелочной фосфатазы у норок, получавших хвойный экстракт с повышенным содержанием L-аргинина, была на уровне контрольной группы. Снижение уровня ферментов трансаминаз АСАТ и, АЛАТ свидетельствует об улучшении функционального состояния печени. На основании результатов исследования получен патент РФ (Чернобровкина и др., 2015).

Установлено что наиболее выраженным эффектом в действии хвойной добавки были изменения в уровне микроэлементов – повышение концентрации цинка, меди и селена в сыворотке крови. Заключение, что применение добавки хвойного экстракта оказывает разностороннее влияние на минеральный обмен у растущих бычков (Волнин и др., 2019). С учётом данных, полученных в других исследованиях, исследованную кормовую добавку можно рекомендовать для применения в качестве дополнительного источника микроэлементов и биологически активных веществ в рационе молодняка крупного рогатого скота (Волнин и др., 2019).

Таким образом, молодняк животных характеризуются повышенной чувствительностью к воздействию различных стресс-факторов, в том числе, к отъему от матерей. Обеспечение щенков аминокислотами, витаминами, микроэлементами, особенно в критические периоды развития, имеет особое значение для повышения их адаптивной способности, профилактики метаболических нарушений и высокой продуктивности.

Заключение

Аргинин является составной частью тканевых белков и жидкостей организма животных и человека. Эта аминокислота выполняет разнообразные биологические функции, участвует в ряде метаболических процессов: синтез белка, оксида азота, L-орнитина, креатина, агматина, полиаминов. Аргинин считается незаменимой аминокислотой для всех млекопитающих в эмбриональный и ранний постнатальный период, а для некоторых видов животных – хорьков, кошек, птиц и рыб на протяжении всего жизненного цикла, а также в процессе размножения и при определенных патологических состояниях. Аргинин является функциональной аминокислотой и может быть полезным "нутрицевтиком" в рационе сельскохозяйственных животных. Хвойные препараты с высоким содержанием АРГ являются натуральными продуктами, и производятся из отходов лесопромышленного комплекса. Использование хвойных препаратов, полученных из обогащенной АРГ древесной зелени хвойных растений весьма перспективно в кормлении продуктивных животных и в ветеринарной практике.

Финансовое обеспечение исследования осуществлялось из средств Федерального бюджета на выполнение государственного задания темы НИР №№ 0221-2017-0052 и 0221-2014-0037, 0218-2019-0073.

Список литературы

1. Волнин А.А., Боголюбова Н.В., Рыков Р.А. Влияние кормовой добавки хвойного экстракта на содержание микроэлементов в крови у бычков в период дорастивания. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2019. № 1. С.85-94.
2. Дахно И.С. Влияние иммуностимуляторов L-аргинина и РНК на иммунный статус коров при фасциолезе. // Вісник Полтавського державного сільськогосподарського інституту. 2000. № 5. С. 32-34.
3. Дмитренко Н.П., Кішко Т.О., Шандренко С.Г. Аргинин: биологическое действие, влияние на синтез оксида азота. // Український Хіміотерапевтичний журнал. 2008. Т. 22. №1-2. С. 137-140.
4. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Лазаренко В.П., Алиева З.М. Влияние уровня обменного белка и доступных для обмена незаменимых аминокислот на метаболизм азотистых веществ и продуктивность у растущих бычков. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2012. № 3. С. 75-86.
5. Затирахин В.Н., Иванов И.С., Урсол А.Ю., Тормосина Т.Т. Влияние однократной инъекции комплекса аргинина и аспарагиновой кислоты на эффективность роста поросят. // В сб.: Технологические проблемы сельскохозяйственного производства. Ярославль: ЯГСХА, 2006. Ч. 1. С. 212-215.
6. Иванова-Сальникова В.Г. Гигиеническая оценка использования селерана для молодняка свиней. // Международный вестник ветеринарии. 2014. № 1. С. 37-40.
7. Крюков В.С., Зиновьев С.В. Проблемы питания поросят в послеоъемный период // Проблемы биологии продуктивных животных. 2016. № 1. С.26-52.
8. Куевда Н.Н. Влияние нормированного кормления на гематологические показатели при ожирении свиноматок. // Наукові праці Південного філ. "Кримський агротехнол. ун-т" Нац. аграр. ун-ту. 2011. Т. 133. С. 99-106.
9. Ниязов Н.С.-А. Использование низкопротеинового комбикорма с добавками аминокислот у растущих свиней. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2009. № 4. С. 51-57.
10. Обвинцева О.В., Еримбетов К.Т., Ниязов Н.С.-А. Особенности азотистого обмена и роста мышечной ткани у помесных свиней при разном уровне протеина и лимитирующих аминокислот. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2010. № 2. С. 60-72.
11. Робонен Е.В., Чернобровкина Н.П., Чернышенко О.В., Зайцева М.И. Источники получения древесной зелени для производства аргининового иммуностимулятора. // Лесной вестник. 2012. № 3. С. 11-15.
12. Робонен Е.В., Чернобровкина Н.П., Чернышенко О.В., Зайцева М.И., Унжаков А.Р., Егорова А.В. Перспективы биотехнологии обогащения древесной зелени хвойных L-аргинином и ингибиторами его катаболизма. // Химия растительного сырья. 2019. № 1. С.23-37.
13. Унжаков А.Р., Тютюнник Н.Н., Узенбаева Л.Б., Баишникова И.В., Антонова Е.П., Чернобровкина Н.П., Робонен Е.В., Илюха В.А. Физиологическое состояние щенков американской норки (*Mustela vison*) при действии экстракта из обогащенной L-аргинином хвои. // Труды КарНЦ РАН. 2014. № 5. С. 222-227.
14. Унжаков А.Р., Тютюнник Н.Н., Чернобровкина Н.П. Профилактика гипотрофии щенков норок. // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2015. № 2. С.151-152.
15. Унжаков А.Р., Антонова Е.П., Сергина С.Н., Баишникова И.В., Чернобровкина Н.П., Робонен Е.В. Влияние обогащенного L-аргинином хвойного экстракта на биохимические показатели крови щенков-гипотрофиков норок. // Кролиководство и звероводство. 2017. № 3. С. 104-105.
16. Харитонов Л.В., Великанов В.И., Пронькина Е.А., Маслова М.А. Участие аргинина в процессе формирования естественной резистентности у телят. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2007. № 2. С.48-59.
17. Черепанов Г.Г., Кальницкий Б.Д. Проблема взаимосвязи протеина и энергии при оценке потребностей в нутриентах и разработке систем питания продуктивных животных. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2013. № 2. С. 5-35.
18. Чернобровкина Н.П. Экофизиологическая характеристика использования азота сосной обыкновенной. СПб.: Наука, 2001. 175 с.
19. Чернобровкина Н.П., Дорофеева О.С., Ильинова М.К., Робонен Е.В., Верещагин А.Г. Жирнокислотный состав суммарных липидов хвои сеянцев сосны обыкновенной в связи с обеспеченностью бором. // Физиология растений. 2008. Т. 55. № 3. С. 404-411.
20. Чернобровкина Н.П., Дорофеева О.С., Робонен Е.В. Аминокислотный состав хвои сеянцев сосны обыкновенной в связи с обеспеченностью бором. // Лесной вестник. 2009. Т. 13. № 3. С. 56-62.

21. Чернобровкина Н.П., Робонен Е.В., Зайцева М.И. Накопление L-аргинина в хвое сосны обыкновенной при регуляции азотного и борного обеспечения. // Химия растительного сырья. 2010. № 3. С. 71-75.
22. Чернобровкина Н.П., Робонен Е.В., Морозов А.К., Макарова Т.Н. Накопление L-аргинина в хвое ели европейской при регуляции азотного и борного обеспечения. // Труды Карельского научного центра РАН. 2013. № 3. С. 159-165.
23. Чернобровкина Н.П., Робонен Е.В., Макарова Т.Н., Унжаков А.Р., Тютюнник Н.Н., Узенбаева Л.Б., Баишникова И.В. Способ кормления пушных зверей: патент РФ. № 2540354. 2015.
24. Черюканов М.М., Ниязов Н.С.-А., Лазаренко В.П. Азотистый обмен и аминокислотный профиль тканей у растущих свиней при скармливании низкопротеиновых рационов с разными уровнями аминокислот. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2012. № 2. С.74-82.
25. Шейбак Л.Н. Особенности обеспечения и потребность в аминокислотах в периоде новорожденности. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015. Т. 14. № 2. С. 23-30.
26. Яушева Е.В., Мирошников С.А., Косян Д.Б., Сизова Е.А. Наночастицы Fe в сочетании с аминокислотами изменяют продуктивные и иммунологические показатели у цыплят-бройлеров. // Сельскохозяйственная биология. 2016. Т. 51. № 6. С. 912-920.
27. Balercia G., Moretti S., Vignini A. Role of nitric oxide concentrations on human sperm motility. // J. Androl. 2004. Vol. 25. P. 245-249.
28. Bassit R.A., Curi R., Costa Rosa L.F. Creatine supplementation reduces plasma levels of pro-inflammatory cytokines and PGE2 after a half-ironman competition. // Amino Acids. 2008. Vol. 35. P. 425-431.
29. Brosnan J.T., Brosnan M.E. Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. // Annu. Rev. Nutr. 2007. Vol. 27. P. 241-261.
30. Campbell B.I., La Bounty P.M., Roberts M. The ergogenic potential of arginine. // J. Int. Soc. Sports Nutr. 2004. Vol. 2. P. 35-38.
31. Closs E.I., Simon A., Vekony N., Rotmann A. Plasma membrane transporters for arginine. // J. Nutr., 2004. Vol. 134. Vol. 134. nr 10. P. 2752-2759. DOI: 10.1093/jn/134.10.2752S.
32. Dillon E.L., Knabe D.A., Wu G. Lactate inhibits citrulline and arginine synthesis from proline in pig enterocytes. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 1999. Vol. 276. P. G1079-G1086.
33. Flynn N.E., Meininger C.J., Haynes T.E., Wu G. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. // Biomed. Pharmacother. 2002. Vol. 56. P. 427-438.
34. Flynn N.E., Meininger C.J., Kelly K., Ing N.H., Morris S.M.Jr., Wu G. Glucocorticoids mediate the enhanced expression of intestinal type II arginase and argininosuccinate lyase in postweaning pigs. // J. Nutr. 1999. Vol. 129. P. 799-803.
35. Gao K., Jiang Z., Lin Y., Zheng C. et al. Dietary L-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows. // Amino Acids. 2012. Vol. 42. nr 6. P. 2207-14. DOI: 10.1007/s00726-011-0960-9.
36. Goncalves L.C., Bessa A., Freitas-Dias R., Luzes R., Werneck-de-Castro J.P., Bassini A., Cameron L.C. A sportomics strategy to analyze the ability of arginine to modulate both ammonia and lymphocyte levels in blood after high-intensity exercise. // J. Int. Soc. Sports Nutr. 2012. Vol. 9. nr 1. P. 30-48.
37. Greenberg S.S., Lancaster J.R., Xie J.T., Sarphe G., Freeman T., Kapusta D.R., Giles T.D., Powers D.R. Effects of NO synthase inhibitors, arginine-deficient diet, and amiloride in pregnant rats. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 1997. Vol. 273. P. R1031-R1045.
38. Gualano B., Novaes R.B., Artioli G.G. Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. // Amino Acids. 2008. Vol. 34. P. 245-250.
39. Holt L.E. Jr., Albanese A.A. Observations on amino acid deficiencies in man. // Trans. Assoc. Am. Physicians. 1944. Vol. 58. P. 143-156.
40. Hristina K., Langerholc T., Trapecar M. Novel metabolic roles of L-arginine in body energy metabolism and possible clinical applications. // J. Nutr., Health. Aging. 2014. Vol. 18. nr 2. P. 213-218.
41. Hsu C.N., Tain Y.L. Impact of arginine nutrition and metabolism during pregnancy on offspring outcomes. // Nutrients. 2019. Vol. 11. nr 7. P. 1452. DOI: 10.3390/nu11071452.
42. Kwon H., Spencer T.E., Bazer F.W., Wu G. Developmental changes of amino acids in ovine fetal fluids. // Biol. Reprod. 2003. Vol. 68. P. 1813-1820.
43. Lallès J.-P. Nutrition and gut health of the young pig around weaning: what news? // Archiva Zootechnica. 2008. Vol. 11. P. 5-15.
44. Lassala A., Bazer F.W., Cudd T.A., Datta S., Keisler D.H., Satterfield M.C., Spencer T.E., Wu G. Parenteral administration of L-arginine enhances fetal survival and growth in sheep carrying multiple fetuses. // J. Nutr. 2011. Vol. 141. P. 849-855.

45. Li H., Meininger C.J., Hawker J.R. Jr., Haynes T.E., Kepka-Lenhart D., Mistry S.K., Morris S.M. Jr., Wu G. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline syntheses in endothelial cells. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 280. P. E75-E82.
46. Li H., Meininger C.J., Kelly K.A., Hawker J.R. Jr., Haynes T.E., Morris S.M. Jr., Wu G. Activities of arginase I and II are limiting for endothelial cell proliferation. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. Vol. 282. P. R64-R69..
47. Li P., Kim S.W., Li X.L., Datta S., Pond W.S. Dietary supplementation with cholesterol and docosahexaenoic acid affects concentrations of amino acids in tissues of young pigs. // *Amino Acids.* 2009. Vol. 37. P. 709-716..
48. Li P., Yin Y.L., Li D.F. Amino acids and immune function. // *Br. J. Nutr.* – 2007. – Vol. 98. – P. 237-252.
49. Lucas K.A., Pitari G.M., Kazerounian S. et al. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. // *Pharmacol. Rev.* 2000. Vol. 52. P. 375-414.
50. Mateo R.D., Wu G., Bazer F.W., Park J.C., Shinzato I., Kim S.W. Dietary L-arginine supplementation enhances the reproductive performance of gilts. // *J. Nutr.* 2007. Vol. 137. P. 652-656.
51. Molderings G.J., Haenisch B. Agmatine (decarboxylated L-arginine): Physiological role and therapeutic potential. // *Pharmacology & Therapeutics.* 2012. Vol. 133. P. 351-365.
52. Morris S.M.Jr. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge. // *J. Nutr.* 2007. Vol. 137. P. 1602S-1609S.
53. Odenlund M., Holmqvist B., Baldetorp B., Hellstrand P., Nilsson B.O. Polyamine synthesis inhibition induces S phase cell cycle arrest in vascular smooth muscle cells. // *Amino Acids.* 2008. Vol. 36. P. 273-282.
54. Raber P., Ochoa A.C., Rodriguez P.C. Metabolism of L-arginine by myeloid-derived suppressor cells in cancer: mechanisms of t cell suppression and therapeutic perspectives. // *Immunol. Invest.* 2012. Vol. 41. nr 6-7. P. 614-634.
55. Rhoads M.J., Wu G. Glutamine, arginine, and leucine signaling in the intestine. // *Amino Acids.* 2009. Vol. 37. P. 111-122.
56. Terstappen F., Tol A.J.C., Gremmels H., Wever K.E. et al. Prenatal amino acid supplementation to improve fetal growth: a systematic review and meta-analysis. // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. nr 9. P 2535. DOI: 10.3390/nu12092535.
57. Trulsson L., Sandstrom P., Sundqvist T. The Influence of a load of L-arginine on serum amino acids and pancreatic apoptosis/proliferation and ATP levels in the rat. // *Pancreas.* 2004. Vol. 29. P. 113-120.
58. Vosatka R.J., Hassoun P.M., Harvey-Wilkes K.B. Dietary L-arginine prevents fetal growth restriction in rats. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 178. P. 242-246.
59. Wei L.H., Wu G., Morris S.M. Jr., Ignarro L.J. Elevated arginase I expression in rat aortic smooth muscle cells increases cell proliferation. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. P. 9260-9264.
60. Wu G. Functional amino acids in growth, reproduction, and health. // *Adv. Nutr.* 2010. Vol. 1. P. 31-37.
61. Wu G., Bazer F.W., Datta S. Intrauterine growth retardation in livestock: implications, mechanisms and solutions. // *Arch. Fur Tierzucht-Arch Anim. Breed.* 2008. Vol. 51. nr 1. P. 4-10.
62. Wu G., Bazer F.W., Davis T.A., Kim S.W., Li P., Rhoads J.M., Satterfield M.C., Smith S.B., Spencer T.E., Yin Y. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. // *Amino Acids.* 2009. Vol. 37 P. 153-168.
63. Wu G., Bazer F.W., Hu J., Johnson G.A., Spencer T.E. Polyamine synthesis from proline in the developing porcine placenta. // *Biol. Reprod.* 2005. Vol. 72. P. 842-850.
64. Wu G., Jaeger L.A., Bazer F.W., Rhoads J.M. Arginine deficiency in premature infants: biochemical mechanisms and nutritional implications. // *J. Nutr. Biochem.* 2004. Vol. 15. P. 442-451.
65. Wu G., Meininger C.J., Kelly K., Watford M., Morris S.M. A cortisol surge mediates the enhanced expression of pig intestinal pyrroline-5-carboxylate synthase during weaning. // *J. Nutr.* 2000. Vol. 130. P. 1914-1919.
66. Wu G., Bazer F.W., Davis T.A., Kim S.W., Li P., Rhoads J.M. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. // *Amino Acids.* 2009. Vol. 37. P. 153-168.
67. Wyss M., Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. // *Physiol. Rev.* 2000. Vol. 80. P. 1107-1213.

References (for publications in Russian)

1. Volnin A.A., Bogolyubova N.V., Rykov R.A. [Influence of feed additives of coniferous extract on the content of trace elements in the blood of bulls during the rearing period]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology.* 2019. 1: 85-94.
2. Dakhno I.S. [Effect of immunostimulants L-arginine and RNA on the immune status of cows with fascioliasis]. *Bulletin of Poltava Sovereign Rural Institute.* 2000. 5: 32-34.
3. Dmitrenko N.P., Kishko T.O., Shandrenko S.G. [Arginine: biological action, influence on the synthesis of nitric oxide]. *Ukrainian Chemotherapy Journal.* 2008. 22(1-2): 137-140.
4. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Lazarenko V.P., Alieva Z.M. [Effect of the level of metabolizable protein and essential amino acids available for metabolism on the metabolism of nitrogenous substances and productivity in growing bulls]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology.* 2012. 3: 75-86.

5. Zatrakhin V.N., Ivanov I.S., Ursol A.Yu., Tormosina T.T. [Effect of a single injection of an arginine-aspartic acid complex on piglet growth efficiency]. *Tekhnologicheskie problemy sel'skokhozyaistvennogo proizvodstva - Technological problems of agricultural production*. Yaroslavl. 2006. 1: 212-215.
6. Ivanova-Salnikova V.G. Hygienic assessment of the use of selenium for young pigs. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii - International Veterinary Bulletin*. 2014. 1: 37-40.
7. Kryukov V.S., Zinoviev S.V. [Piglet nutritional problems in the postweaning period]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2016. 1: 26-52.
8. Kuevda N.N. [Influence of normalized feeding on hematological parameters in obesity of sows]. Scientific works of the Southern Phil. "Crimean agrotechnol. Univ." Nat. agrarian university. 2011. 133: 99-106.
9. Niyazov N.S.-A. The use of low-protein feed with amino acid supplements in growing pigs]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2009. 4: 51-57.
10. Obvintseva O.V., Erimbetov K.T., Niyazov N.S.-A. [Features of nitrogen metabolism and muscle tissue growth in domestic pigs at different levels of protein and limiting amino acids]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2010. 2: 60-72. *Lesnoi vestnik*
11. Robonen E.V., Chernobrovkina N.P., Chernyshenko O.V., Zaitseva M.I. [Sources of wood greens for the production of arginine immunostimulant]. *Lesnoi vestnik - Forest Bulletin*. 2012. 3: 11-15.
12. Unzhakov A.R., Tyutyunnik N.N., Uzenbaeva L.B., Baishnikova I.V., Antonova E.P., Chernobrovkina N.P., Robonen E.V., Ilyukha V.A. [Physiological state of American mink (*Mustela vison*) puppies under the action of an extract from needles enriched with L-arginine]. *Trudy KarNTs RAN - Transactions of Karelian Research Center of Russian Academy of Science*. 2014. 5: 222-227.
13. Unzhakov A.R., Tyutyunnik N.N., Chernobrovkina N.P. [Prevention of hypotrophy of mink puppies]. *Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii - Issues of legal regulation in veterinary medicine*. 2015. 2: 151-152.
14. Unzhakov A.R., Antonova E.P., Sergina S.N., Baishnikova I.V., Chernobrovkina N.P., Robonen E.V. [Influence of coniferous extract enriched with L-arginine on the biochemical parameters of the blood of hypotrophic mink puppies]. *Krolikovodstvo i zverovodstv - Rabbit breeding and fur farming*. 2017. 3. 104-105.
15. Kharitonov L.V., Velikanov V.I., Pronkina E.A., Maslova M.A. [Arginine involvement in the formation of natural resistance in calves]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2007. 2: 48-59.
16. Cherepanov G.G., Kalnitsky B.D. [The problem of the relationship between protein and energy in assessing nutrient needs and developing nutritional systems for productive animal]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology* 2013. 2: 5-35.
17. Chernobrovkina N.P. *Ekofiziologicheskaya kharakteristika ispol'zovaniya azota sosnoi obyknovЕННОй*. [Ecophysiological characteristics of the use of nitrogen in Scots pine]. St. Petersburg: Nauka Publ., 2001. 175 p.
18. Chernobrovkina N.P., Dorofeeva O.S., Ilyinova M.K., Robonen E.V., Vereshchagin A.G. [Fatty acid composition of total lipids of Scots pine seedlings needles in connection with boron supply]. *Fiziologiya rastenii - Plant Fiziology*. 2008. 55(3): 404-411.
19. Chernobrovkina N.P., Dorofeeva O.S., Robonen E.V. [Amino acid composition of the needles of Scots pine seedlings in connection with the availability of boron]. // *Lesnoi vestnik - Forest Gazette*. 2009. 3: 56-62.
20. Chernobrovkina N.P., Robonen E.V., Zaitseva M.I. Accumulation of L-arginine in the needles of Scots pine during the regulation of nitrogen and boric supply]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya - Chemistry of vegetable raw materials*. 2010. 3: 71-75.
21. Chernobrovkina N.P., Robonen E.V., Morozov A.K., Makarova T.N. [Accumulation of L-arginine in the needles of European spruce during the regulation of nitrogen and boric supply]. *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra RAN - Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2013. 3: 159-165.
22. Chernobrovkina N.P., Robonen E.V., Makarova T.N., Unzhakov A.R., Tyutyunnik N.N., Uzenbaeva L.B., Baishnikova I.V. *Sposob kormleniya pushnykh zverei: patent RF* (Method of feeding fur animals: RF patent). nr 2540354. 2015.
23. Robonen E.V., Chernobrovkina N.P., Chernyshenko O.V., Zaitseva M.I., Unzhakov A.R., Egorova A.V. [Prospects of biotechnology for enrichment of coniferous greenery with L-arginine and inhibitors of its catabolism]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya - Chemistry of vegetable raw materials*. 2019, 1: 23-37.
24. Cheryukanov M.M., Niyazov N.S.-A., Lazarenko V.P. [Nitrogen metabolism and amino acid profile of tissues in growing pigs fed with low-protein diets with different levels of amino acids]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2012. 2: 74-82.
25. Sheybak L.N. [Features of the provision and the need for amino acids in the neonatal period]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta - Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2015. 14(2): 23-30.

Yausheva E.V., Miroshnikov S.A., Kosyan D.B., Sizova E.A. Fe nanoparticles in combination with amino acids change productive and immunological parameters in broiler chickens // *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya - Agricultural biology*. 2016. 51(6): 912-920.

DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2021.2.38-51

Role of L-arginin in animal's metabolism: a review

Unzhakov A.R., Chernobrovkina N., Robonen E.

¹*Institute of Biology, Karelian Research Centre, RAS, Petrozavodsk;*

²*Forest Research Institute of Karelian Research Centre RAS, Petrozavodsk, Russia Federation*

ABSTRACT: The literature data on the value of the conditionally indispensable amino acid L-arginine in the metabolism of mammals are analyzed. In the animal body, arginine is one of the most universal amino acids in animal cells, it is a precursor for the synthesis of not only proteins, but also nitric oxide, citrulline, proline, glutamate and agmatine. Arginine is an indispensable amino acid in the process of ammonia detoxification in the synthesis of urea. An important role is played by arginine in the synthesis of polyamines, it is the source of amine groups in the formation of creatine, a macroergic compound of creatine phosphate and in the processes of regeneration of ATP in muscle tissue. Arginine in high doses has a thymotropic and secretory effect on hormones that control the growth and metabolism of animals. There is evidence that arginine regulates energy metabolism and the function of many organs. Ruminants, rabbits, rats have a relatively low need for arginine, while carnivores, fish, poultry, with low capacity for endogenous synthesis of arginine or lack thereof have a high need for it. It is an important amino acid for maintaining spermatogenesis, preservation of embryos and high intensity of growth in newborn animals. The additional introduction of arginine into the diet improves fertility in males and females in sexually mature species of farm animals. By serving as a precursor for the synthesis of nitric oxide, polyamines, and other molecules with biological importance, arginine plays a key role in pregnancy and fetal development. It is proposed to use as a source of arginine conifers, which are able to accumulate an amino acid when regulating mineral nutrition.

Keywords: mammals, L-arginine, metabolism, reproduction, ontogenesis

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2021, 2: 38-51

Поступило в редакцию: 25.05.2021

Получено после доработки: 16.06.2021

Унжаков Алексей Рудольфович, н.с., к.б.н.; al.unzhakov@yandex.ru;

Чернобровкина Надежда Петровна, в.н.с., д.б.н.; chernobr@krc.karelia.ru;

Робонен Елена Вильямовна, вед. физик.; er51@bk.ru