

Оценка эффективности применения комплексов фармакологических средств, показанных к применению для профилактики утомления

Голобородько Е.В.

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Резюме

В настоящее время актуальной задачей является формирование научных подходов к созданию системы оценки эффективности медицинских технологий в спортивной медицине с учетом повышенных требований не только при оценке их безопасности, но также с обязательным анализом их влияния на параметры функциональной готовности спортсмена. Данное исследование проведено с использованием разработанного авторами комплексного методического подхода с точки зрения возможности его применения при монофакторном воздействии (средства фармакологической поддержки).

Цель. Определить эффективность применения комплексов фармакологических средств, показанных к применению для профилактики утомления, по их влиянию на физическую работоспособность и психоэмоциональное состояние лиц, профессионально занимающихся спортом.

Материал и методы. Проводился ретроспективный анализ данных обследования 30 спортсменов, занимающихся лыжными видами спорта (биатлон, лыжные гонки, лыжероллерный спорт). Оценивалась эффективность применения двух сочетаний фармакологических средств, не включенных в запрещенный перечень ВАДА, показанных для профилактики утомления, по сравнению с плацебо. Исходно, на 7 и 15 дни оценивалось функциональное состояние спортсменов по параметрам нагрузочного тестирования бег на лыжероллерах на тредбане по «Норвежскому» протоколу «до отказа», 5 ступеней нагрузки; учитывалось психоэмоциональное состояние (аппаратно-программный комплекс «Диамед-МБС»); психологический статус (тест Люшера, САН, СМОЛ). Анализировалась динамика показателей общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи.

Результаты и обсуждение. Время выполнения нагрузки «до отказа» – основной показатель, характеризующий успешность профессиональной деятельности спортсмена, во всех трех группах не отличался при тестировании фоновых значений, на 7 и 15 дни исследований, но последовательно возрастал от начала к концу эксперимента. На 15 день время выполнения специфической нагрузки «до отказа» во всех трех группах отличалось от соответствующих фоновых значений ($p < 0,05$) из-за привыкания к условиям проведения эксперимента. Применение оцениваемых препаратов не влияло на уровень показателя МПК во всех трех группах. Применение препаратов не влияло на психоэмоциональное и психологическое состояние во всех исследуемых группах и во всех точках тестирования.

Заключение. Оценка эффективности технологий спортивной медицины необходимо проводить с учетом требований к их влиянию на функциональную готовность спортсменов, определяющую успешность профессиональной деятельности. В исследованиях не выявлено влияния курсового применения схем фармакологических средств ГКС и ГКМ на фоне стандартной программы тренировок и периодических субмаксимальных физических нагрузок на функциональные возможности организма спортсменов. Показана возможность использования разработанного методического подхода для оценки эффективности технологий спортивной медицины, основанных на монофакторном воздействии, на примере разрешенных фармакологических средств, показанных для снижения утомления.

Ключевые слова: физическая работоспособность, специфическое нагрузочное тестирование, психоэмоциональное состояние, оценка эффективности, спортсмены

Источник финансирования: Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов: Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Goloborodko E.V. Efficacy Evaluation for Application of Pharmacological Complexes with Indications on Fatigue Prevention. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21 (3): 181-188. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-3-181-188>

Для корреспонденции: Голобородько Евгений Владимирович, e-mail: evgeny.goloborodko@gmail.com

Статья получена: 15.04.2022

Поступила после рецензирования: 01.06.2022

Статья принята к печати: 06.06.2022

Efficacy Evaluation for Application of Pharmacological Complexes with Indications on Fatigue Prevention

Evgeniy. V. Goloborodko

Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Abstract

An urgent task today is the formation of scientific approaches to the creation of a system to assess the effectiveness of medical technologies in sports medicine, taking into account the increased requirements not only in assessing their safety, but also with the mandatory analysis of their impact on the parameters of functional readiness of the athlete. We conducted the study using a comprehensive methodological approach developed in terms of the possibility of its application in case of mono-factorial exposure (means of pharmacological support).

Aim. To determine the effectiveness of pharmacological agent's complexes indicated for use in the prevention of fatigue by their effect on physical performance and psycho-emotional state of persons professionally engaged in sports.

Material and methods. We performed a retrospective analysis of 30 athletes involved in skiing sports (biathlon, cross-country skiing and cross-country skiing) and evaluated the efficacy of two combinations of pharmacological agents not included in the WADA banned list, indicated for the prevention of fatigue, compared with placebo. Functional state of the athletes was estimated on the 7th and 15th days according to the parameters of endurance testing on the "Norwegian" protocol "until failure", 5 loading steps, psychoemotional state (hardware-software complex "Diamed-MBS", psychological status (Lusher test, WAM, Mini-Mult) on the 7th and 15th days. We analyzed the dynamics of general and biochemical blood tests, general urinalysis.

Results and discussion. Load time before failure, the main indicator characterizing the success of the athlete's professional activity, did not differ in all three groups when testing the background values, on the 7th and 15th days of the study, but consistently increased from the beginning to the end of the experiment. On the 15th day, 15 the time of specific load "to failure" in all three groups differed from the corresponding background values ($p < 0.05$) due to the training effect. Application of the evaluated drugs had no effect on the level of IPC index in all three groups, but it tended to increase by the end of the experiment due to the trained athletes. The use of the drugs had no effect on the psycho-emotional and psychological state in all groups under study and at all testing points.

Conclusion. Evaluation of the sports medicine technologies effectiveness should be carried out taking into account the requirements for their impact on the functional readiness of athletes, determining the success of professional activity. The studies have revealed no influence of the course application of the schemes of pharmacological agents of GCS and GCM against the background of the standard training program and periodic submaximal physical activity on the functional capabilities of the athletes' organisms. The possibility of using the developed methodological approach to evaluate the effectiveness of sports medicine technologies based on monofactorial effects is shown, using the example of approved pharmacological agents indicated for reducing fatigue.

Keywords: physical performance, specific stress testing, psycho-emotional state, performance evaluation, athletes

Acknowledgments: The study had no sponsorship.

Disclosure of Interest: The author declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Goloborodko E.V. Efficacy Evaluation for Application of Pharmacological Complexes with Indications on Fatigue Prevention. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21 (3): 181-188. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-3-181-188>

For correspondence: Evgeniy. V. Goloborodko, e-mail: evgeny.goloborodko@gmail.com

Received: Apr 15, 2022

Revised: Jun 01, 2022

Accepted: Jun 06, 2022

Введение

В настоящее время актуальной задачей является формирование научных подходов к созданию системы оценки эффективности медицинских технологий в спортивной медицине с учетом повышенных требований не только при оценке их безопасности, но также с обязательным анализом их влияния на параметры функциональной готовности спортсмена [1-3]. Функциональная готовность – комплекс факторов, влияющих на успешность профессиональной деятельности спортсмена, на результативность его выступления на соревнованиях, эффективность участия в учебно-тренировочных сборах [4-7].

Ранее автором была разработана и научно обоснована система оценки эффективности новых технологий спортивной медицины, включающая отбор подходящих групп исследования (пол, возраст, уровень спортивного мастерства), определение параметров физической

работоспособности при проведении специфического нагрузочного тестирования «до отказа», оценку психоэмоционального состояния, а также состояния обеспечивающих систем организма (нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем и системы кроветворения) [8-12]. Данное исследование проводили с использованием разработанного комплексного методического подхода с точки зрения возможности его применения при монофакторном воздействии (средства фармакологической поддержки) [13-15].

Цель исследования

Определить эффективность применения комплексов фармакологических средств, показанных к применению для профилактики утомления, по их влиянию на физическую работоспособность и психоэмоциональное состояние лиц, профессионально занимающихся спортом.

Материал и методы

Проводился ретроспективный анализ данных обследования 30 спортсменов, занимающихся лыжными видами спорта (биатлон, лыжные гонки, лыжероллеры). Оценивалась эффективность применения двух сочетаний фармакологических средств, не включённых в запрещенный перечень ВАДА, показанных для профилактики утомления, по сравнению с плацебо.

ГКС: «гипоксен» (полидигидроксибензентиосульфат натрия) – суточная доза – 2,25 г; «кудесан» (убидекаренон) – суточная доза 67,5 мг; «стимол» (цитруллин малат) – суточная доза 3 г. ГKM: «гипоксен» (полидигидроксибензентиосульфат натрия) – суточная доза – 2,25 г; «кудесан» (убидекаренон) – суточная доза 67,5 мг; «метапрот» (этилтиобензимидазола гидробромида моногидрат) – суточная доза 0,5 г. Длительность применения – 14 дней. Выбор применяемых средств был обусловлен представлением об общих механизмах патогенеза развития различных экстремальных состояний, связанных с фосфорилирующим митохондриальным окислением, истощением резервов регуляторных систем, дефицитом субстратов и кофакторов энергетического и пластического обменов [16].

«Гипоксен» относится к классу антигипоксантов и антиоксидантов, которые снижают потребление кислорода и увеличивают работоспособность организма в экстремальных ситуациях. «Кудесан» – антиоксидантное средство, оказывает кардиотоническое, кардиопротекторное, адаптогенное и иммуностимулирующее действие. «Метапрот» – обладает ноотропной, регенеративной, антигипоксической, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью. Механизм действия заключается в активации синтеза ферментов глюконеогенеза, которые обеспечивают утилизацию лактата (фактора, ограничивающего работоспособность) и ресинтез углеводов, что ведет к повышению физической работоспособности. «Стимол» вовлекается в цикл Кребса и глюконеогенез, снижает концентрацию лактата в крови, способствует нормализации обмена веществ, активирует неспецифические защитные факторы организма. Сведения о несовместимости исследуемых препаратов при их одновременном применении отсутствуют.

Прием препаратов проводился методом двойного слепого контроля (название и действие препарата было неизвестно как специалисту, проводящему исследование, так и спортсмену, участвующему в нем).

Спортсмены случайным образом были разделены на три группы по 10 человек (по 8 мужчин и по 2 женщины). Все спортсмены в изучаемых группах по возрасту, полу, уровню спортивного мастерства были статистически однородны.

В группе ГКС мастер спорта – 1 человек, кандидат в мастера спорта – 3 и спортсменов с первым взрослым разрядом – 6. Средний возраст $20,7 \pm 0,2$ года.

В группе ГKM мастеров спорта 4, кандидатов в мастера спорта 2 человека и 4 с первым взрослым разрядом. Средний возраст $22,8 \pm 0,3$ лет.

В группе Плацебо 1 спортсмен – мастер спорта международного класса, 2 мастера спорта, 3 кандидата в мастера спорта, 5 спортсменов с первым взрослым разрядом. Средний возраст $21,9 \pm 0,2$ лет.

Исходно, на 7 и 15 дни оценивали функциональное состояние спортсменов:

- нагрузочное тестирование (бег на лыжероллерах) на лыжероллерном тредбане по «Норвежскому» протоколу «до отказа», 5 ступеней нагрузки;
- ЭКГ;
- компрессионная осциллометрия;
- спирометрия;
- психоэмоциональное состояние (аппаратно-программный комплекс «Диамед»);
- психологический статус (тест Люшера, САН, СМОЛ);
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- анализ мочи.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов вариационной статистики на основании компьютерной программы «STATISTICA 6.0», достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Функциональная готовность – готовность функциональных систем организма спортсмена к реализации максимальных спортивных результатов на учебно-тренировочных сборах, способствующая выведению на пик спортивной формы к соревнованиям. Функциональная готовность имеет тоническую составляющую (базовый уровень активности основных физиологических систем (общий обмен, гормональный статус, соотношение активности парасимпатического и симпатического отделов нервной системы)) и физические компоненты, формирующиеся при необходимости реализации определенных, функционально значимых видов деятельности. В то же время функциональные (адаптационные) резервы организма представляют собой диапазон возможных изменений функциональной активности систем организма, который может быть обеспечен активационными и регуляторными механизмами по поддержанию жизнедеятельности и адаптивных свойств саморегулируемых систем организма.

В связи с этим, самый главный критерий оценки функциональной готовности – успешное выполнение специфической в зависимости от вида спорта тестовой нагрузочной пробы, выполняемой «до отказа».

Особое внимание уделяли подбору групп с учетом таких параметров, как возраст добровольцев-испытателей (не более 25 лет, когда спортсмен находится на пике своей формы), пол, уровень спортивного мастерства – не ниже первого спортивного разряда.

Эффективность исследуемых лекарственных средств оценивали в сравнении с плацебо по параметрам кардиореспираторной системы спортсменов лыжных видов спорта, полученным в результате нагрузочного тестирования на тредбане на лыжероллерах по Норвежскому протоколу с постепенно возрастающей нагрузкой.

При этом регистрировали показатели, отражающие физическую работоспособность спортсмена (время нагрузки «до отказа», максимальное потребление кислорода и др.), аэробную производительность (время наступления анаэробного порога, количество метаболических единиц, скорость потребления

кислорода), состояние сердечно-сосудистой системы (электрокардиограмма, частота сердечных сокращений), состояние дыхательной системы (объем легочной вентиляции, частота дыхания, дыхательный

коэффициент, коэффициент вентиляции для кислорода и др.).

На рисунке 1 представлено сравнение времени выполнения специфической нагрузки «до отказа».

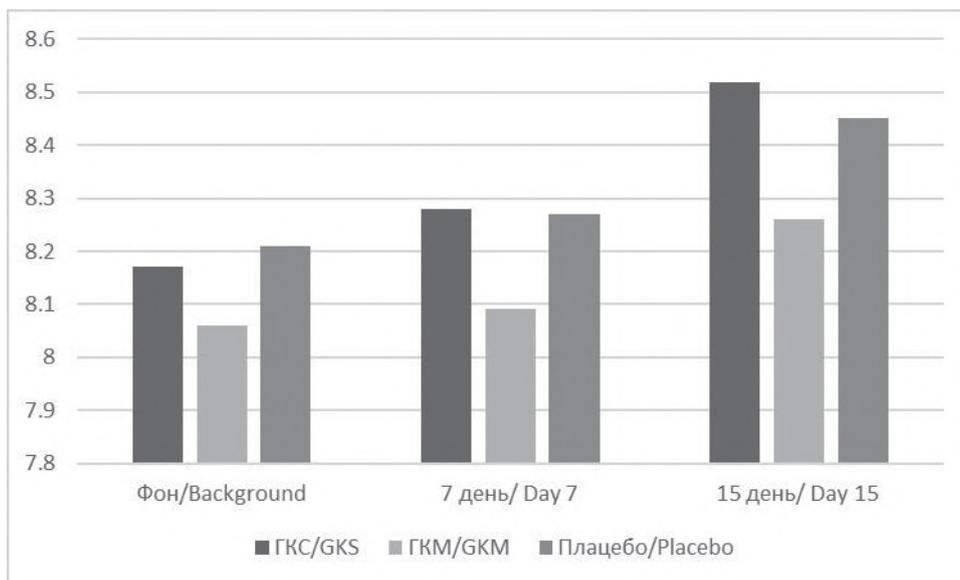


Рис. 1. Сравнительная оценка времени выполнения нагрузки «до отказа» у спортсменов при применении различных схем препаратов, влияющих на работоспособность (* $p < 0,05$)

Fig. 1. Comparative evaluation of time to failure in athletes with different drug regimens affecting performance (* $p < 0,05$)

Время выполнения нагрузки «до отказа», основной показатель, характеризующий успешность профессиональной деятельности спортсмена, во всех трех группах не отличался при тестировании фоновых значений (ГКС: $8,17 \pm 0,31$ мин; ГКМ: $8,06 \pm 0,31$ мин; Плацебо: $8,21 \pm 0,33$ мин), на 7 ($8,28 \pm 0,30$ мин; $8,09 \pm 0,32$ мин; $8,27 \pm 0,26$ мин) и 15 ($8,52 \pm 0,37$ мин; $8,26 \pm 0,30$ мин; $8,45 \pm 0,26$ мин) дни исследований, но последовательно возрастал от начала

к концу эксперимента. На 15 день время выполнения специфической нагрузки «до отказа» во всех трех группах отличалось от соответствующих фоновых значений ($p < 0,05$) из-за привыкания к условиям проведения эксперимента.

На рисунке 2 представлены величины показателя максимального потребления кислорода (МПК) при проведении нагрузочного тестирования «до отказа».

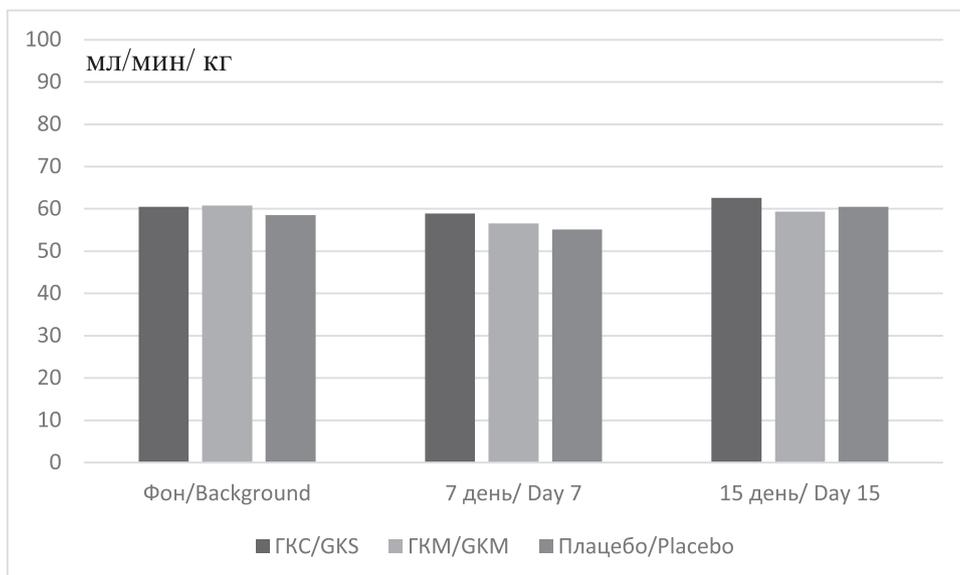


Рис. 2. Сравнительная оценка максимального потребления кислорода у спортсменов при применении различных схем препаратов, влияющих на работоспособность

Fig. 2. Comparative assessment of maximum oxygen consumption in athletes using different drug schemes affecting performance

Применение оцениваемых препаратов не влияло на уровень показателя МПК во всех трех группах. Статистически значимые отличия между группами при фоновом обследовании (ГКС: $60,47 \pm 4,07$ мл/мин/кг; ГКМ:

$60,80 \pm 2,50$ мл/мин/кг; Плацебо: $58,55 \pm 3,09$ мл/мин/кг), на 7 ($58,88 \pm 2,44$ мл/мин/кг; $56,54 \pm 2,26$ мл/мин/кг; $55,15 \pm 2,48$ мл/мин/кг) и 15 ($62,58 \pm 2,34$ мл/мин/кг; $59,35 \pm 2,02$ мл/мин/кг; $60,46 \pm 2,46$ мл/мин/кг) дни эксперимента отсутствовали.

На рисунке 3 представлено сравнение показателей времени наступления порога анаэробного обмена (ПАНО) в исследуемых группах при фоновом обследовании (ГКС: $7,07 \pm 0,44$ мин; ГKM: $6,09 \pm 0,41$ мин;

Плацебо: $6,45 \pm 0,53$ мин), на 7 ($6,22 \pm 0,39$ мин; $6,33 \pm 0,55$ мин; $6,43 \pm 0,45$ мин) и 15 ($7,06 \pm 0,35$ мин; $6,45 \pm 0,39$ мин; $6,48 \pm 0,39$ мин) дни эксперимента.

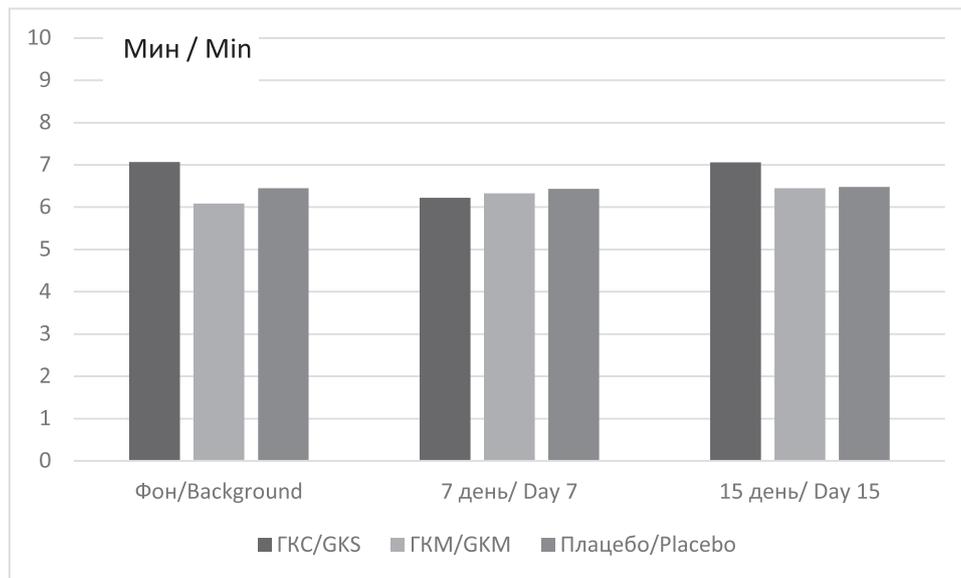


Рис. 3. Сравнительная оценка времени наступления порога анаэробного обмена у спортсменов при применении различных схем препаратов, влияющих на работоспособность

Fig. 3. Comparative assessment of the onset time of anaerobic metabolic threshold in athletes using different performance-enhancing drug regimens

При внутригрупповом анализе динамики изменений показателей в группе спортсменов, принимавших препараты по схеме ГКС, по сравнению с фоновыми значениями, выявлено снижение времени наступления анаэробного порога на 7 день исследования на 12% ($p < 0,05$). На 15 день приема препаратов на 4% – $35 \pm 0,06$ с выросло время нагрузки, что свидетельствует о лучшей переносимости физической работы, способности более длительно поддерживать заданную по протоколу скорость.

Следует отметить, что переносимость нагрузки на 15 день исследования субъективно легче ощущалась спортсменами. «Забитость» мышц нижних и/или верхних конечностей, как основная причина прекращения нагрузки, отмечалась у 55% испытуемых, что на 25% меньше фоновых. При этом чувство «забитости» мышц появлялось у спортсменов несколько раньше по времени (конец второй ступени), чем при фоновом обследовании, но переносилось субъективно легче.

Таким образом, изменения оцениваемых показателей, произошедшие в группе спортсменов, принимавших ГКС, к 15 дню исследования, могут указывать на улучшение транспорта кислорода к активным мышцам, повышение окислительной способности мышц, и, как следствие, лучшее энергообеспечение мышц при высокой физической нагрузке.

В 7 день приема препаратов по схеме ГKM привело к снижению МПК (мл/мин/кг) на 7%, что, возможно, является следствием увеличения предстартовой частоты сердечных сокращений по сравнению с фоном ($92,11 \pm 4,81$ и $83,56 \pm 3,36$ уд/мин, соответственно). В 7-ой день тестирования также отмечено снижение скорости потребления кислорода (VO_2 , мл/мин) на момент наступления АТ(ПАНО) на 13% по сравнению с фоном ($57,40 \pm 2,36$ и $49,75 \pm 2,60$, соответственно) ($p < 0,05$), что

может быть обусловлено снижением среднего значения частоты сердечных сокращений на момент АТ(ПАНО) по сравнению с фоном ($178,78 \pm 3,40$ и $172,44 \pm 5,90$, соответственно).

В группе, принимавшей плацебо, на 7 день исследования достоверных ($p < 0,05$) отличий по сравнению с фоном не выявлено. На 15 день исследования время переносимости нагрузки увеличилось ($p < 0,05$).

Кроме того, в ходе данного исследования было выявлено, что во всех исследуемых группах на различных этапах тестирования отсутствуют статистически значимые отличия в таких показателях, как: ЧСС до, на пике и после нагрузки; объем легочной вентиляции максимальный и на анаэробном пороге; дыхательный коэффициент и коэффициент вентиляции для кислорода (VEO2).

Также межгрупповой анализ не выявил различий в значениях показателей спирометрии ЖЕЛ, ОФВ1, ЖЕЛ/ФВ1 на всех этапах эксперимента.

Проведенный качественный анализ ЭКГ во всех трех группах выявил, что при фоновом обследовании на ЭКГ покоя у 100% спортсменов-испытателей регистрировались признаки «спортивного сердца» (синусовая брадикардия у 48% спортсменов, синусовая аритмия у 89%, снижение амплитуды зубца Р у 38%, увеличение амплитуды зубца R у 48%, неполная блокада правой ножки пучка Гиса у 7%, увеличение амплитуды зубца Т у 52%). При тестовой нагрузке на ЭКГ нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. Наличие признаков «спортивного сердца», зарегистрированное в покое при фоновом обследовании, было отнесено к условной норме.

По нашему мнению, к состоянию организма спортсменов необходимо применять особые требования, связанные со спецификой их профессиональной

деятельности. Так, для спортсменов характерно обязательное участие в соревнованиях, наличие жесткого графика тренировочного процесса (310–330 дней в году), достижение максимального результата в спортивной деятельности.

К особенностям, отличающим спортсменов от лиц, занимающихся физической культурой, относятся:

- отсутствие предъявляемых жалоб даже на фоне ухудшения состояния;
- большая частота пульса при максимальных и субмаксимальных нагрузках в период тренировки (у спортсменов уровень ЧСС МПК 190–210 уд./мин., ЧСС ПАНО 170–180 уд./мин., ЧСС ПАО 125–150 уд./мин., например, у физкультурников физические нагрузки проводятся при уровне ЧСС около 116–130 уд./мин.);
- развитие «спортивного сердца»;
- высокий уровень резервов организма: в частности, для большинства спортсменов-мужчин ЖЭЛ составляет 5,7–6,3 л/мин, тогда как для обычных здоровых мужчин – 4,2–4,5 л/мин;
- ограниченный период реабилитации;
- жесткий режим труда и отдыха;
- высокие психоэмоциональные нагрузки на тренировках и особенно на соревнованиях.

В связи с этим, можно предположить отсутствие эффективности применения у спортсменов лекарственных средств, показанных для лиц, профессионально занимающихся физической культурой. Следует отметить, что использованные в обследовании препараты не оказали действия на оцениваемые параметры электрокардиограммы.

При проведении исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии в группе спортсменов, принимавших препараты по схеме ГКС, наблюдали увеличение ЧСС и пульсового АД в сочетании со снижением ударного индекса, что свидетельствовало о хорошей приспособимости сердечной деятельности к нагрузкам. Повышение ударного АД одновременно со снижением показателя податливости сосудистой системы косвенно свидетельствовало о снижении эластичности и уменьшении кровотока в мелких сосудах. У спортсменов, принимавших препараты по схеме ГКМ, и в группе Плацебо не выявлено достоверно значимых изменений показателей компрессионной осциллометрии.

Показатели общего клинического анализа крови у всех испытуемых, участвовавших в исследовании, находились в пределах нормы, причем на высоком общепопуляционном уровне оказались показатели гемоглобина ($141,4 \pm 3,43$ г/л, при норме 120–160 г/л) и эритроцитов ($4,85 \pm 0,14 \times 10^{12}$ /л, при норме $3,9-5,0 \times 10^{12}$ /л). У спортсменов во всех 3-х группах отмечалась тенденция к незначительному снижению уровня гемоглобина и эритроцитов на протяжении исследования. В биохимическом анализе крови у всех испытуемых вне зависимости от принимаемого препарата наблюдался повышенный уровень креатинфосфокиназы. В анализах мочи у испытуемых всех трех групп достоверных изменений показателей обнаружено не было.

Также в исследовании был проведен анализ показателей психофизиологического состояния спортсменов.

В целом, значимые изменения не были выявлены. Отмечалось статистически незначимое снижение уровня показателя работоспособности во всех трех группах испытуемых, которое может быть связано с напряженным тренировочным процессом, увеличением физических нагрузок, а также психического утомления.

Не выявлено статистически значимых отличий между группами по сравнительной оценке скорости простой сенсомоторной реакции на свет, по показателям латентного, моторного и общего времени простой сенсомоторной реакции. Также отсутствовали различия при проведении сравнительной оценки скорости сложной сенсомоторной реакции, степени концентрации внимания и поведения в стрессовой обстановке проводилась по показателям медианы времени реакции, количества пропущенных и неверных ответов.

Сравнительный анализ полученных данных по всем шкалам методики САН не выявил достоверных различий между группами. Во всех трех группах испытуемых значения показателей находились на достаточно высоком уровне на всем протяжении исследования. Соотношение значений по шкалам позволяет предположить состояние адекватной мобилизации, которое характеризуется полным соответствием степени напряжения функциональных возможностей человека требованиям, предъявляемым конкретными условиями.

При анализе полученных данных по методике Люшера практически значимых изменений не выявлено, также не выявлено различий по параметрам, оцениваемым с учетом опросника СМОЛ. Также была проведена объективная оценка эффективности применения схем препаратов по параметрам variability сердечного ритма, электросоматографии и биоэлектрографии [17–21]. Выявлена общая тенденция к снижению психоэмоциональных показателей на фоне приема фармакологических препаратов. В целом, после проведения комплексного обследования функционального состояния спортсменов методами variability сердечного ритма, биоимпедансометрии и биоэлектрографии не было найдено функциональных различий как внутри групп, так и в сравнении друг с другом.

Заключение

1. Оценку эффективности технологий спортивной медицины необходимо проводить с учетом повышенных требований, включающих как оценку их безопасности, так и эффективности по влиянию на функциональную готовность спортсменов, определяющую успешность их профессиональной деятельности. Определение уровня функциональной готовности должно включать тестирование физической работоспособности с использованием специфических нагрузочных проб, проводимых «до отказа», а также оценку состояния обеспечивающих систем организма. Комплексную оценку психоэмоционального состояния спортсменов следует проводить с использованием объективных методов диагностики [22]. При наборе исследуемых групп следует учитывать возраст спортсменов, их пол и уровень спортивного мастерства.

2. Проведенные исследования не выявили как значительного положительного так и отрицательного влияния применения схем фармакологических средств

ГКС и ГKM при их курсовом применении на фоне стандартной программы тренировок и периодических (четырёхкратное обследование с недельным интервалом) субмаксимальных физических нагрузок на функциональные возможности организма спортсменов по основному показателю физической работоспособности – времени выполнения специфической нагрузки «до отказа», а также по другим прямым и косвенным показателям физической и умственной работоспособности, и по влиянию на клинико-биохимические показатели

организма спортсменов, характеризующие деятельность нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем и системы кроветворения.

3. Показана возможность использования разработанного методического подхода для оценки эффективности технологий спортивной медицины, основанных на монофакторном воздействии, на примере разрешенных фармакологических средств, показанных для снижения утомления.

Список литературы

1. Голобородько Е.В., Разинкин С.М., Самойлов А.С., Петрова В.В., Шулепов П.А., Киш А.А. Оценка физической работоспособности у высококвалифицированных спортсменов различных видов спорта. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018; (2): 42-43.
2. Cruz E.L. Sport medicine at its peak. *British Journal of Sports Medicine*. 2017; (8): 623. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097742>
3. Dynako J., Owens G.W., Loder R.T., Frimpong T., Gerena R.G., Hasnain F., Snyder D., Freiman S., Hart K., Kacena M.A., Whipple E.C. Bibliometric and authorship trends over a 30 year publication history in two representative US sports medicine journals. *The American Journal of Sports Medicine*. 2020; (3): e03698 p. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03698>
4. Разинкин С.М., Самойлов А.С., Голобородько Е.В., Киш А.А., Брагин М.А., Рылова Н.В. Петрова В.В., Шулепов П.А. Избранные лекции по спортивной медицине. 2-ое издание. М. 2022; Т.1: 380 с.
5. Разинкин С.М., Самойлов А.С., Голобородько Е.В., Киш А.А., Брагин М.А., Рылова Н.В. Петрова В.В., Шулепов П.А. Избранные лекции по спортивной медицине. 2-ое издание. М. 2022; Т.2: 304 с Kearney R., Green B.D., Heerey J., Carolan A. Sports medicine highlights from other journals. *British Journal of Sports Medicine*. 2020; (10): 623-624. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100410>
6. Khatra O., Shadgan A., Taunton J., Pakravan A., Shadgan B. A Bibliometric Analysis of the Top Cited Articles in Sports and Exercise Medicine. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2021; (1). <https://doi.org/10.1177/2325967120969902>
7. Голобородько Е.В., Шулепов П.А. Методические подходы к оценке эффективности новых технологий спортивной медицины. Курортная медицина. 2018; (2): 43-54.
8. Малащук Л.С., Филатов В.Н., Маряшин Ю.Е., Рыжов Д.И. Оценка профессионального здоровья и функциональных резервов курсантов летного училища в практике врачебно-летней экспертизы и методы их повышения. *Военно-медицинский журнал*. 2014; (12): 44-45.
9. Разинкин С.М., Киш А.А. Объективная психодиагностика. Аппаратно-программный комплекс «Диамед-МБС». М. Научная книга. 2019: 228 с.
10. Самойлов А.С., Разинкин С.М., Королёв А.Д., Назарян С.Е. Оценка эффективности методики коррекции психоэмоционального состояния спортсменов сборной России. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2015; (4): 62-67.
11. Folland J.P., Allen S.J., Black M.I., Handsaker J.C., Forrester S.E. Running Technique is an Important Component of Running Economy and Performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2017; (7): 1412-1423. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001245>
12. Голобородько Е.В., Петрова В.В. Экспертная оценка влияния препарата Рексон на функциональные возможности организма высококвалифицированных спортсменов. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019; (2): 56-57.
13. Rabin O., Uiba V., Miroshnikova Y., Zibeline M., Samoylov A., Karkischenko V., Semyonov S., Astrelina T., Razinkin S. Meldonium long-term excretion period and pharmacokinetics in blood and urine of healthy athlete volunteers. *Drug Testing and Analysis*. 2019; 11(4): 554-566. <https://doi.org/10.1002/dta.2521>
14. Rhim H.C., Kim S.J., Park J., Jang K.M. Effect of citrulline on post-exercise rating of perceived exertion, muscle soreness, and blood lactate levels: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science*. 2020; 9(6): 553-561. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.02.003>
15. Киш А.А., Брагин М.А., Матюшев Т.В. Прогноз физической работоспособности спортсменов-лыжников по параметрам вариабельности сердечного ритма. *Медицинская наука и образование Урала*. 2018; 3(95): 100-104.
16. Киш А.А., Прудников И.А. Использование биоэлектрографии в медицине и психофизиологии. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2018; (1): 96-105.
17. Клишин Г.Ю., Филатов В.Н. План-схема работы экспертной системы для автоматизированной оценки результатов тестирования и тренировок на «Статоэргометре». Патент на промышленный образец RU 108284, 03.05.2018. Заявка № 2017503529 от 24.07.2017.
18. Котенко Н.В., Котенко К.В., Разинкин С.М., Иванова И.И. Современные методы скрининг-диагностики психофизиологического состояния, функциональных и адаптивных резервов организма. *Физиотерапевт*. 2013; (4): 11-19.
19. Разинкин С.М., Самойлов А.С., Фомкин П.А., Петрова В.В., Артамонова И.А., Крынцилов А.И., Семенов Ю.Н., Кленков Р.П. Оценка показателей вариабельности сердечного ритма у спортсменов циклических видов спорта. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2015; (4): 46-55.
20. Сюрис Н.А., Разинкин С.М., Комлев А.М. Аппаратно-программный метод доклинического выявления патологических состояний у лиц, прибывающих на медико-психологическую реабилитацию, в условиях санатория. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2021; (1): 61-68.

References

1. Goloborod'ko E.V., Razinkin S.M., Samojlov A.S., Petrova V.V., Shulepov P.A., Kish A.A. Evaluation of physical performance in highly qualified athletes of various sports. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2018; (2): 42-43 (In Russ.).
2. Cruz E.L. Sport medicine at its peak. *British Journal of Sports Medicine*. 2017; (8): 623. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097742>
3. Dynako J., Owens G.W., Loder R.T., Frimpong T., Gerena R.G., Hasnain F., Snyder D., Freiman S., Hart K., Kacena M.A., Whipple E.C. Bibliometric and authorship trends over a 30 year publication history in two representative US sports medicine journals. *The American Journal of Sports Medicine*. 2020; (3): e03698 p. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03698>
4. Razinkin S.M., Samojlov A.S., Goloborod'ko E.V., Kish A.A., Bragin M.A., Rylova N.V. Petrova V.V., Shulepov P.A. Selected Lectures in Sports Medicine. 2nd edition. Moscow. 2022; V.1: 380 p. (In Russ.).
5. Razinkin S.M., Samojlov A.S., Goloborod'ko E.V., Kish A.A., Bragin M.A., Rylova N.V. Petrova V.V., Shulepov P.A. Selected Lectures in Sports Medicine. 2nd edition. Moscow. 2022; V.2: 304 p. (In Russ.).
6. Kearney R., Green B.D., Heerey J., Carolan A. Sports medicine highlights from other journals. *British Journal of Sports Medicine*. 2020; (10): 623-624. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100410>
7. Khatra O., Shadgan A., Taunton J., Pakravan A., Shadgan B. A Bibliometric Analysis of the Top Cited Articles in Sports and Exercise Medicine. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2021; (1). <https://doi.org/10.1177/2325967120969902>
8. Goloborod'ko E.V., Shulepov P.A. Methodological approaches to evaluating the effectiveness of new technologies in sports medicine. *Resort Medicine*. 2018; (2): 43-54 (In Russ.).

9. Malashchuk L.S., Filatov V.N., Maryashin YU.E., Ryzhov D.I. Assessment of professional health and functional reserves of flight school cadets in the practice of medical-flight examination and methods of their improvement. *Voенно-медицинский Журнал*. 2014; (12): 44-45 (In Russ.).
10. Razinkin S.M., Kish A.A. Objective psychodiagnostics. Hardware-software complex «Diamed-MBS». Moscow. Nauchnaja Kniga Publ. 2019: 228 p. (In Russ.).
11. Samojlov A.S., Razinkin S.M., Koroljov A.D., Nazarjan S.E. Evaluation of the effectiveness of the method of correction of the psycho-emotional state of the Russian national team athletes. *Extreme Medicine*. 2015; (4): 62-67 (In Russ.).
12. Folland J.P., Allen S.J., Black M.I., Handsaker J.C., Forrester S.E. Running Technique is an Important Component of Running Economy and Performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2017; (7): 1412-1423. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001245>
13. Goloborod'ko E.V., Petrova V.V. Expert evaluation of the effect of Rexod on the functional capacity of the body of highly qualified athletes. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2019; (2): 56-57 (In Russ.).
14. Rabin O., Uiba V., Miroshnikova Y., Zibeline M., Samoylov A., Karkischenko V., Semyonov S., Astrelina T., Razinkin S. Meldonium long-term excretion period and pharmacokinetics in blood and urine of healthy athlete volunteers. *Drug Testing and Analysis*. 2019; 11(4): 554-566. <https://doi.org/10.1002/dta.2521>
15. Rhim H.C., Kim S.J., Park J., Jang K.M. Effect of citrulline on post-exercise rating of perceived exertion, muscle soreness, and blood lactate levels: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science*. 2020; 9(6): 553-561. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.02.003>
16. Kish A.A., Bragin M.A., Matyushev T.V. Forecast of athletes-skiers physical performance in terms of heart rate variability parameters. *Medical Science and Education of the Urals*. 2018; 95(3): 100-104 (In Russ.).
17. Kish A.A., Prudnikov I.A. Use of bioelectrography in medicine and psychophysiology. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2018; (1): 96-105 (In Russ.).
18. Klshin G.Yu., Filatov V.N. Schematic diagram of the expert system for automated assessment of the results of testing and training on the «Statoergometer». Patent RU 108284, 03.05.2018. Application 2017503529 dated 24.07.2017. (In Russ.).
19. Kotenko N.V., Kotenko K.V., Razinkin S.M., Ivanova I.I. Modern methods of screening-diagnostics of psychophysiological state, functional and adaptive reserves of the organism. *Physiotherapist*. 2013; (4): 11-19 (In Russ.).
20. Razinkin S.M., Samojlov A.S., Fomkin P.A., Petrova V.V., Artamonova I.A., Kryncilov A.I., Semenov Ju.N., Klenkov R.R. Evaluation of heart rate variability in cyclic athletes. *Sports Medicine: Research and Practice*. 2015; (4): 46-55 (In Russ.).
21. Syuris N.A., Razinkin S.M., Komlev A.M. Hardware-software method for preclinical detection of pathological conditions in persons arriving for medical and psychological rehabilitation in sanatorium conditions. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya*. 2021; (1): 61-68 (In Russ.).

Информация об авторе:

Голобородько Евгений Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий научно-организационным отделом, Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации.

E-mail: evgeny.goloborodko@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5124-6954>

Information about the author:

Evgeniy V. Goloborodko, Cand. Sci (Med.), Head of the Scientific and Organizational Department, A.I. Burnazyana Federal Medical Biophysical Center.

E-mail: evgeny.goloborodko@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5124-6954>

О.А. ГРОМОВА¹, д.м.н., профессор, И.Н. ЗАХАРОВА², д.м.н., профессор, И.Ю. ТОРШИН³, к.ф.-м.н., Т.Р. ГРИШИНА¹, д.м.н., О.А. ЛИМАНОВА¹, к.м.н.

¹ Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³ ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Институт современных информационных технологий в медицине), Москва

О ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АСТЕНИИ У ДЕТЕЙ

ПРЕПАРАТАМИ ЦИТРУЛЛИНА МАЛАТА

В статье представлены сведения о распространенности астенического синдрома в педиатрической практике. Предложен оптимальный терапевтический подход, решающий одновременно несколько задач: устранение перегрузки печени азотистыми шлаками, выведение мочевины из почек, устранение эндотоксикации крови, лимфы и других жидких сред организма для предотвращения негативных сдвигов в работе скелетной мускулатуры, кардиомиоцитов, клеток иммунной и нервной систем. Отмечена высокая профилактическая и терапевтическая эффективность цитруллина малата (препарат Стимол®) при астенических состояниях.

Ключевые слова: цитруллина малат, астения, цикл мочевины, функция мышцы, синтез оксид азота, дети, подростки.

O.A. GROMOVA¹, MD, Prof., I.N. ZAKHAROVA², MD, Prof., I.Y. TORSHIN³, PhD in physics and maths, T.R. GRISHINA¹, MD, O.A. LIMANOVA¹, PhD in medicine

¹ Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³ Federal Research Center IT Studies and Management of RAS (Institute of Modern Information Technologies in Medicine), Moscow

ABOUT PATHOPHYSIOLOGICAL THERAPY OF ASTHENIA IN CHILDREN BY CITRULLINE MALATE DRUGS

The article provides information about frequency of the asthenic syndrome in the pediatric practice. The optimal therapeutic approach solving a number of tasks is offered: elimination of the liver overload by nitrous slag, elimination of urea from kidneys, elimination of endotoxification of blood, lymph and other liquid media of the body in order to prevent negative shifts in the work of skeletal musculature, cardiomyocytes, cells of the immune and nervous systems. The high preventive and therapeutic effectiveness of the citrulline malate (Stimol®) in asthenic states.

Keywords: citrulline malate, asthenia, urea cycle, muscular functions, synthesis of nitric oxide, children, adolescents.

ВВЕДЕНИЕ

Утомляемость – одна из наиболее распространенных жалоб при многих заболеваниях. Утомляемость, возникающая без предшествующей физической или информационной нагрузки, является одним из характерных признаков астении. Кроме быстрой истощаемости физических сил, астения часто сопровождается неустойчивостью настроения, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов. Жалобы на повышенную утомляемость не должны игнорироваться врачами, т. к. данный симптом может быть проявлением органической патологии.

Астения у детей может возникать вследствие различных причин. Во-первых, астения может являться результатом хронического переутомления вследствие учебных и физических нагрузок. Во-вторых, астения часто наблюдается при реконвалесценции после инфекционных заболеваний, особенно заболеваний почек. В-третьих, астения может являться результатом неправильного питания, перегружающего детоксификационные системы организма.

Современная диета зачастую перегружена белковой пищей. Распад белков в организме приводит к повышенной нагрузке на органы вследствие выведения азотистых шлаков (печень, почки). Повышенные концентрации продуктов

деградации белков стимулируют эндотелиальное воспаление, аллергические реакции и в конечном итоге приводят к хронической эндотоксикации организма и астении.

Поэтому лечение детей с астенией должно одновременно решать несколько задач. Во-первых, необходимо устранить перегрузку печени азотистыми шлаками и ускорить их выведение. Во-вторых, необходимо добиться выведения эндотоксинов из крови, лимфы, цереброспинальной жидкости, внутрисуставной жидкости и других жидких сред организма, т. к. в результате накопления эндотоксинов в жидкостях организма происходят негативные сдвиги в работе скелетной мускулатуры, кардиомиоцитов, клеток иммунной и нервной систем.

Утомляемость, возникающая без предшествующей физической или информационной нагрузки, является одним из характерных признаков астении

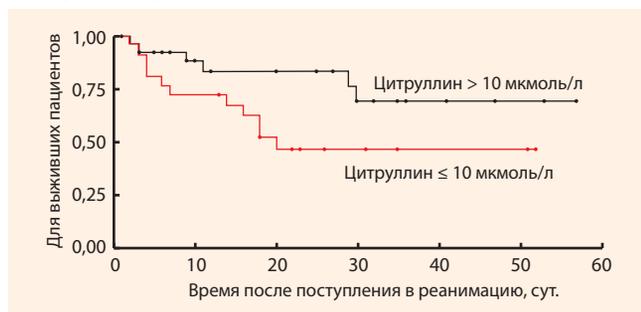
Следует отметить, что назначение ребенку многочисленных препаратов, каждый из которых бы решал ту или иную из перечисленных задач (т. н. полипрагмазия), чревато многочисленными побочными эффектами. Препарат Стимол® – синергидная комбинация двух естественных метаболитов организма, оказывающая воздействие на основу метаболи-

ческих изменений при астеническом синдроме: малата (яблочная кислота в цитратном цикле лимонной Кребса) и цитруллина (детоксикация аммиака, образующегося в процессе распада белков в орнитинном цикле). Аминокислота L-цитруллин (от *lat. citrullus*, арбуз) – промежуточный продукт в цикле мочевины и биосинтетический предшественник аргинина, из которого синтезируется оксид азота (NO). Концентрация цитруллина в плазме крови является биомаркером (1) обезвреживания азотистых оснований; (2) биосинтеза оксида азота; (3) способности кишечника абсорбировать нутриенты [2]. Уровни цитруллина в плазме крови менее 20 мкмоль/л повышают риск отторжения трансплантата кишечника у детей [3]. По отношению к функции кишечника уровни цитруллина в плазме крови подразделяются на низкие (0–15 мкмоль/л), средние (16–35 мкмоль/л) и высокие (>36 мкмоль/л). Низкие уровни цитруллина ассоциируются с неблагоприятным прогнозом состояния пациента [4]. У взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии в условиях реанимации, уровни цитруллина менее 10 мкмоль/л достоверно ассоциированы с повышенным риском смертности (рис. 1) [5].

Основным механизмом антиастенического действия цитруллина является активное участие молекулы в цикле мочевины, что способствует более интенсивной переработке и элиминации продуктов обезвреживания мочевины. Биосинтез аргинина из цитруллина является важным механизмом осуществления антиатерогенного и вазодилаторного эффектов цитруллина (т. к. вазодилатор оксид азота NO синтезируется в организме именно из аргинина) [6]. Малат-анион в составе цитруллина малата не только повышает всасывание молекул цитруллина в ЖКТ и всасывание бикарбонат-аниона в почках [7], но и является промежуточным продуктом цикла Кребса. Клиническая эффективность цитруллина малата была показана в многочисленных рандомизированных исследованиях [8, 9] и др.

В целом различные аспекты биологических функций цитруллина могут быть сгруппированы по 6 основным рубрикам [11]: (1) цикл мочевины; (2) функция мышц; (3) синтез оксида азота NO, вазодилатация и регуляция АД; (4) противовоспалительное и антибактериальное действие; (5) антидиабетическое действие; (6) нейропротективное действие, которые рассматриваются в последующих разделах настоящей статьи.

Рисунок 1. Низкий уровень цитруллина у пациентов в критическом состоянии – независимый фактор смертности [5]



ЦИТРУЛЛИН И ЦИКЛ МОЧЕВИНЫ

Нутрициальная поддержка организма цитруллином может нивелировать негативные последствия гипербелковой диеты, стимулирующей развитие астении. Например, цитруллина малат стимулирует печеночный синтез мочевины за счет нейтрализации аммиака [12] и улучшает почечную реабсорбцию бикарбонат-аниона. У пациентов с расстройствами цикла мочевины (n = 43, врожденный дефицит орнитинтранскарбамилазы или карбамоилфосфатсинтетазы I) прием цитруллина снижает уровень аммиака, позволяет увеличить потребление белка, что способствует нормализации массы тела [13].

Детоксикационные эффекты цитруллина малата по отношению к циклу обезвреживания мочевины защищают организм от ацидоза и отравления продуктами обезвреживания мочевины, что отчасти объясняет эффект ЦМ в противодействии усталости и астении. Воздействие ЦМ также восстанавливает кислотно-щелочной баланс (преодоление ацидоза за счет «подщелачивания» плазмы крови), повышает уровень нейтрализации мочевины, повышает уровень аргинина [12].

Детоксикационные эффекты цитруллина малата по отношению к циклу обезвреживания мочевины защищают организм от ацидоза и отравления продуктами обезвреживания мочевины, что отчасти объясняет эффект ЦМ в противодействии усталости и астении

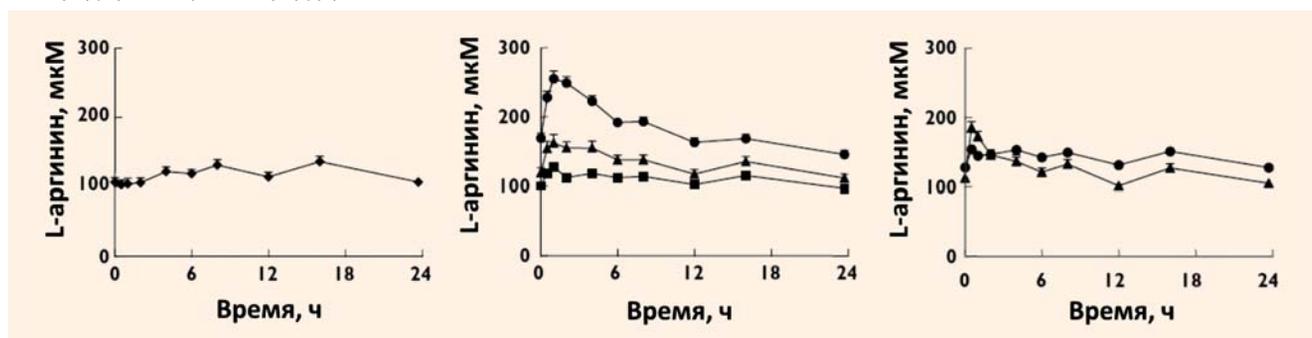
Клиническое исследование продемонстрировало выраженный эффект ЦМ на переработку аммиака при максимальном нагрузочном тесте у здоровых нетренированных добровольцев (n = 10). Во время испытания уровни NH_3 достоверно возрастали при нагрузках, превышающих 75% от максимального значения. На 5-й и 30-й минутах после окончания теста уровни NH_3 в сыворотке были достоверно ниже при приеме ЦМ, чем в группе плацебо [14].

ЦИТРУЛЛИН И ПОДДЕРЖКА ФУНКЦИИ МЫШЦ

Одновременное участие цитруллина и в нейтрализации NH_3 , и в синтезе АТФ позволяет снижать чувство усталости мышц, которое вызвано не только продуктами обезвреживания мочевины, но и другими причинами. Например, накопление в организме бактериальных токсинов непосредственно стимулирует мышечную усталость. Эксперименты показали, что через 48 ч после инъекции липополисахаридов *Klebsiella pneumoniae* достоверно повышалась утомляемость мышц на фоне лихорадочной гипертермии, снижения потребления пищи, снижения массы тела и мышечной производительности. Пероральный прием ЦМ (2,4 г/кг) в течение 2 сут. после инфицирования способствовал улучшению переносимости физических нагрузок (в частности, за счет стабилизации уровней биосинтеза фосфокреатина

Рисунок 2. Фармакокинетические кривые концентрации аргинина в плазме крови на 7-й день наблюдений

(А) плацебо; (Б) после 1 нед. приема цитруллина в дозах 1,5 г/сут (квадрат), 3 г/сут (треугольник), 6 г/сут (круг); (В) после 1 нед. приема аргинина в дозах 2 г/сут (треугольник) и 3,2 г/сут (круг)



и АТФ) [15]. Даже однократный прием ЦМ в эксперименте (3 г/кг/сут) повышал силу мышц на 23% [16].

Клинические исследования показали, что препараты цитруллина и цитруллина малата перспективно использовать для лечения саркопении [17], реабилитации пациентов с наследственной невропатией Шарко – Мари – Тута [18], мышечной дистрофией Дюшенна [19]. Многие исследования цитруллина и ЦМ были проведены с участием здоровых добровольцев и спортсменов.

Рандомизированное исследование показало, что цитруллина малат (ЦМ, 3 г ЦМ/сут, 6 г ЦМ/сут в течение 13 сут.) дозозависимо снижает уровень лактата в крови и улучшает восстановление тренированных спортсменов ($n = 72$). Утомление оценивалось при помощи опросника, заполняемого самостоятельно в начале и через 6 и 13 дней. Основным критерием было процентное содержание лактата в крови через 30 мин после тренировки. ЦМ в дозе 3 г/сут способствовал восстановлению уровней лактата через 30 минут после тренировки на $89 \pm 1\%$, а в дозе 6 г/сут – на $98 \pm 1\%$. Уровни лактата были стабильными или снижались в группах принимавших ЦМ, в то время как в группе плацебо они увеличивались. На 13-е сут. утомления не ощущали 88% здоровых добровольцев (ЦМ в дозе 6 г/сут), 71% (ЦМ в дозе 3 г/сут) и только 16% участников в группе плацебо. Таким образом, ЦМ позволяет спортсменам быстрее восстанавливаться после интенсивных нагрузок, причем без осложнений [20].

Нутрициальная поддержка организма цитруллином может нивелировать негативные последствия гипербелковой диеты, стимулирующей развитие астении

Прием ЦМ *per os* может быть эффективной стратегией для улучшения сократительной функции мышц бедра при тестировании на динамометре. Прием ЦМ был ассоциирован с повышением максимального крутящего момента мышц ($+12,7 \pm 12,6\%$, плацебо: $-29,0 \pm 9,1\%$; $p = 0,01$), средней мощности сокращения мышц ($+45,8 \pm 27,4\%$, плацебо: $-17,2 \pm 15,7\%$; $p = 0,05$) и полной работы мышц ($+28,3 \pm 24,9\%$, плацебо: $-31 \pm 10\%$; $p = 0,04$) [21].

ЦИТРУЛЛИН, СИНТЕЗ NO, ВАЗОДИЛАТАЦИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ АД

Цитруллин и синтезируемый из него аргинин необходимы для синтеза вазодилатора оксида азота II (NO), что важно для профилактики и лечения гипертонии. Биосинтез NO осуществляется посредством фермента NO-синтетазы, кофакторами которой являются, в частности, никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), тетрагидробиоптерин и гем.

Основным механизмом антиастенического действия цитруллина является активное участие молекулы в цикле мочевины, что способствует более интенсивной переработке и элиминации аммиачных эндотоксинов

Недостаточные уровни цитруллина снижают синтез оксида азота и способствуют формированию жесткости сосудистых стенок. Например, низкое значение отношения уровней цитруллина/аргинина у детей с хроническими заболеваниями почек ($n = 55$) было ассоциировано с повышенным АД и показателями жесткости артерий (в частности, со скоростью пульсовой волны и с индексом аугментации) [22].

Помимо вазодилатации, активируемые цитруллином NO/цГМФ-сигнальные каскады оказывают положительное действие на состояние эндотелия сосудов [23]. Однократный прием L-цитруллина (0,75–3 г) повышает концентрацию L-аргинина в плазме и дозозависимо усиливает метаболизм NO (рис. 2). При пероральном приеме здоровыми добровольцами L-цитруллин ($n = 20$) дозозависимо увеличивал площадь под кривой (AUC) и максимальную концентрацию ($C_{\text{макс}}$) L-аргинина в плазме, причем более эффективно, чем сам L-аргинин ($p < 0,01$). Уровни нитрат-аниона в моче также увеличивались с 92 ± 10 до 125 ± 15 мкмоль/ммоль ($p = 0,01$) [24].

Прием ЦМ пациентами с гипертонией снижает колебания АД после физических нагрузок [25]. В рандомизированном исследовании прием цитруллина (3 г/сут, 4 мес.) значительно улучшал функцию левого желудочка,

эндотелиальную функцию и функциональный класс заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН, $n = 35$). Фракция выброса левого желудочка увеличилась на 20% в состоянии покоя и на 13% при стрессе; фракция выброса правого желудочка увеличилась на 15% и в покое, и при стрессе. Функциональный класс ХСН улучшился у 35% пациентов [26].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТРУЛЛИНА МАЛАТА ПРИ АСТЕНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ

Показана эффективность использования ЦМ при астенических состояниях у взрослых [27] и детей [28]. Например, у пациентов с вегетативной дистонией и артериальной гипотензией прием препарата Стимол® (6 г/сут, 3 сут) приводил к регрессии клинических проявлений астенических симптомов и нормализации АД [29].

Отечественными исследователями проведены клинические исследования, показавшие эффективность использования цитруллина малата при астении различной этиологии у детей, в частности при ацетонемическом синдроме [30–32], при астенических состояниях, сопровождающих тубулопатии, хроническую почечную недостаточность, гломерулонефрит, пиелонефрит и тубулоинтерстициальный нефрит у детей [33]. В частности, включение препарата Стимол® в комплексное лечение острого пиелонефрита у 58 детей способствует стабилизации клинического состояния пациентов, уменьшению проявлений интоксикации (улучшение аппетита, уменьшение общего недомогания, нормализация температуры) [34].

По результатам анкетирования 300 родителей группы риска длительно и часто болеющих детей наиболее эффективная схема лечения включала назначение препарата Стимол® в сочетании с витаминами [35]. При использовании препарата Стимол® у детей 3–13 лет, которые страдали астенией или имели низкую массу тела в результате анорексии ($n = 30$), в 60–70% случаев отмечены хорошие и очень хорошие результаты лечения [36].

По результатам анкетирования 300 родителей группы риска длительно и часто болеющих детей наиболее эффективная схема лечения включала назначение препарата Стимол® в сочетании с витаминами

Применение препарата Стимол® и пробиотика Энтерол® у детей старше 7 лет с клиникой острой внебольничной пневмонии приводит к уменьшению проявлений вегетативной дисфункции, улучшению физического состояния, адаптивных возможностей и стрессовой устойчивости организма, нормализации реактивности парасимпатического отдела нервной системы [37].

Применение препарата Стимол® в нейрорепедиатрии изучено у детей, страдающих прогрессирующей мышечной дистрофией и амиотрофией с сочетанной кардио-

мио- и пневмопатией. Показана целесообразность включения цитруллина малата в программу реабилитации таких пациентов [38].

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТРУЛЛИНА

Взаимодействия между цитруллином и регуляцией иммунного ответа (в т. ч. воспалением) многосторонни. Во-первых, изменения уровней цитруллинированных пептидов и аутоантител к этим пептидам являются одним из биомаркеров ревматоидного артрита [39].

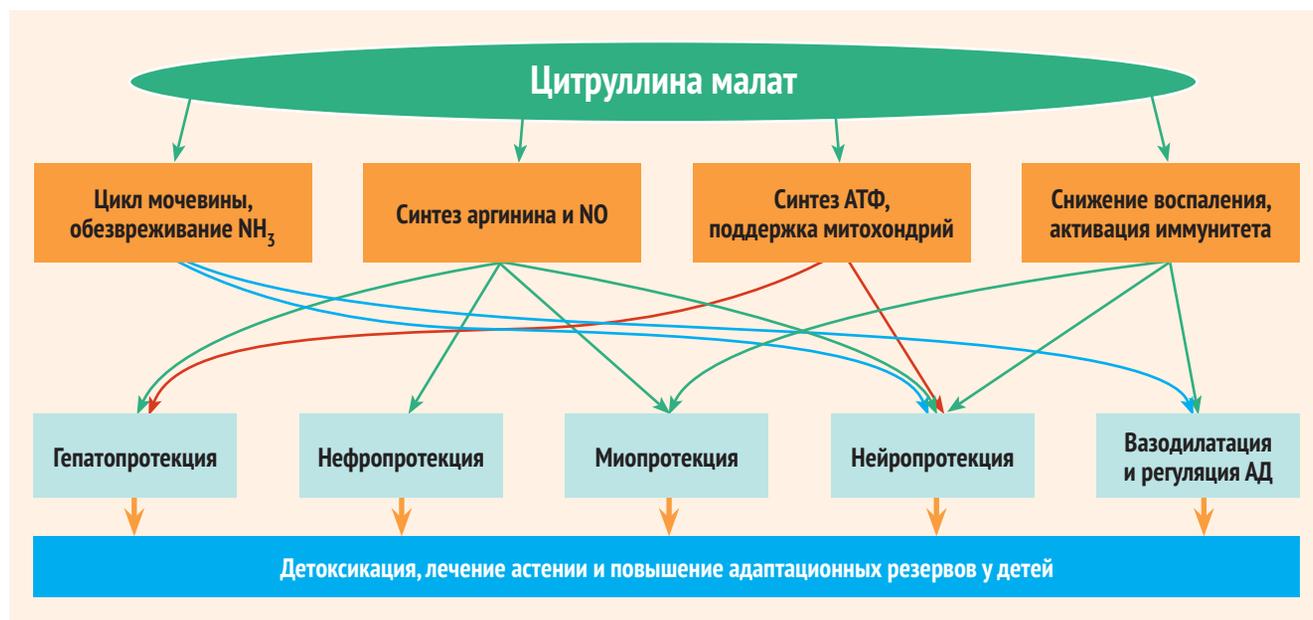
Во-вторых, ЦМ проявляет выраженные противовоспалительные свойства при септических повреждениях печени, снижает уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [40], провоспалительного маркера диметиларгинин [41], защищает эндотелий сосудов от атеросклеротических повреждений [42].

В-третьих, цитруллина малат способствует антибак-

У пациентов с расстройствами цикла мочевины ($n = 43$, врожденный дефицит орнитинтранскарбамилазы или карбамоилфосфатсинтетазы I) прием цитруллина снижает уровень аммиака, позволяет увеличить потребление белка, что улучшает набор массы тела

териальной защите организма за счет поддержки активности макрофагов [43]. Следует отметить, что потребность в цитруллине резко повышается при инфекционных заболеваниях, т. е. некоторые виды болезнетворных бактерий вовлекают в свой метаболизм цитруллин организма хозяина [44], что приводит к снижению иммунитета хозяина.

Результаты проведенного ранее хемореактного моделирования эффектов цитруллина малата позволили предположить, что противовоспалительные эффекты цитруллина связаны с модуляцией метаболизма простагландинов [10]. Также показано, что важной особенностью молекулы цитруллина малата является слабовыраженный антибактериальный эффект против золотистого стафилококка, пневмококка и противогрибковой активности. Хотя предполагаемые эффекты цитруллина были достаточно слабы (минимальные ингибирующие концентрации ~5–20 мкг/мл), эффекты молекул сравнения были еще слабее. Антибактериальные эффекты цитруллина могут быть важны для более интенсивного восстановления пациентов с постинфекционной астенией, которая длится от 2 до 4 нед. и наблюдается по меньшей мере у 30% пациентов [45]. Например, сила мышечного сокращения у пациентов, перенесших грипп, снижается на 15%, а аэробная производительность мышц падает на 25% и восстанавливается в течение 1–3 нед. [46]. Отчасти по этой причине существует практика т. н. освобождения от физкультуры после ОРЗ и гриппа на 1–2 нед. Антибактериальные эффекты цитруллина могут быть важны для более интенсивного восстановления пациен-

Рисунок 3. Физиологические эффекты цитруллина и соответствующие клинические применения цитруллина малата

тов с постинфекционной астенией [47]. Поэтому на фоне сниженной обеспеченности организма цитруллином у пациентов, перенесших ОРЗ и другие инфекционные

Применение препарата Стимол® в нейропедиатрии изучено у детей, страдающих прогрессирующей мышечной дистрофией и амиотрофией с сочетанной кардио-, мио- и пневмопатией. Показана целесообразность включения цитруллина малата в программу реабилитации таких пациентов

заболевания (бронхит, пневмония и др.), период реконвалесценции затягивается; создаются условия для перехода заболевания в хроническую форму.

АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТРУЛЛИНА

Экспериментальные и клинические исследования показали, что цитруллин способствует нормализации метаболизма глюкозы и профилактике сахарного диабета. Синергистами противодиабетического действия цитруллина являются витамин PP, из которого синтезируется кофактор НАДФ, и магний. Цитруллин увеличивает чувствительность клеток печени к инсулину за счет снижения фосфорилирования белка IRS1 [48]. Повышение чувствительности гепатоцитов к инсулину при пероральном приеме цитруллина защищает печень от развития неалкогольного стеатогепатита [49]. В экспериментальных моделях диабета цитруллин предупреждает развитие диабетической нефропатии [50]. В исследовании здоровых добровольцев установлено, что повышение уровней цитруллина в плазме крови снижает секрецию глюкозы в

кровь [51], т. е. оказывает противодиабетическое действие. Возможным объяснением противодиабетического действия цитруллина является участие цитруллина в биосинтезе NO, который, в свою очередь, необходим для регуляции секреции инсулина в бета-клетках поджелудочной железы [52].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТРУЛЛИНА

Фундаментальные исследования указали на нейропротекторное действие цитруллина. Дотации цитруллина в моделях цереброваскулярной ишемии оказывают ноотропное действие [53] и мнестическое действие [54].

Следует отметить, что потребность в цитруллине резко повышается при инфекционных заболеваниях, т. е. некоторые виды болезнетворных бактерий вовлекают в свой метаболизм цитруллин организма хозяина, что приводит к снижению иммунитета хозяина

Нейропротекторные эффекты цитруллина связаны с тем, что производимый из цитруллина NO совместно с нейротрофическим фактором мозга BDNF регулирует дифференцировку нейронов [55]. Из экспериментальных исследований известно, что уровни цитруллина в головном мозге регулируются при участии нейротрансмиттеров дофамина [56] и глутамата [57]. Хемореактомное моделирование указало еще на одну возможность взаимодействия цитруллина и нейротрансмиттеров: молекула цитруллина может ингибировать транспортеры обратного захвата дофамина и серотонина, тем самым повышая уровни дофамина и серотонина [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитруллина малат используется в клинической практике, как правило, с целью профилактики и терапии астенических состояний, а в спортивной медицине – для поддержки функции мышц и более быстрого восстановления после интенсивных нагрузок. Имеющиеся данные фундаментальных и клинических исследований указывают на перспективность использования цитруллина малата для ускорения детоксикации организма от продуктов обезвреживания мочевины,

поддержки функции мышц, улучшения вазодилатации, защиты эндотелия сосудов, поддержки энергетической функции митохондрий (рис. 3). Цитруллина малат (препарат Стимол®) разрешен к применению у детей начиная с 5-летнего возраста. Форма выпуска препарата – раствор для приема внутрь 100 мг/мл. Для терапии астенических состояний у детей рекомендовано принимать 2 пакетика в день (2,0 г) препарата Стимол®. Курс приема препарата 10–12 дней. Повторные курсы возможны после перерыва (1–3 месяца) или по рекомендации врача.



Данный материал опубликован при поддержке ООО «БИОКОДЕКС». Мнение автора может не совпадать с точкой зрения ООО «БИОКОДЕКС».

STM201704-RX-01

ЛИТЕРАТУРА

1. Bendahan D, Mattei JP, Ghattas B, Confort-Gouny S, Le Guern ME, Cozzone PJ. Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle. *Br J Sports Med*, 2002, 36(4): 282-289.
2. Picot D, Garin L, Trivin F, Kossovsky MP, Darmaun D, Thibault R. Plasma citrulline is a marker of absorptive small bowel length in patients with transient enterostomy and acute intestinal failure. *Clin Nutr*, 2010, 29(2): 235-42.
3. Hibi T, Nishida S, Garcia J, Tryphonopoulos P, Tekin A, Selvaggi G, Weppeler D, Levi DM, Ruiz P, Tzakis AG. Citrulline level is a potent indicator of acute rejection in the long term following pediatric intestinal/multivisceral transplantation. *Am J Transplant*, 2012 Dec, 12(Suppl 4): S27-32. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04155.x.
4. Noordally SO, Sohawon S, Semlali H, Michely D, Devriendt J, Gottignies P. Is there a correlation between circulating levels of citrulline and intestinal dysfunction in the critically ill? *Nutr Clin Pract*, 2012 Aug, 27(4): 527-32. doi: 10.1177/0884533612449360. Epub 2012 Jun 15.
5. Piton G, Manzon C, Monnet E, Cypriani B, Barbot O, Navellou JC, Carbone F, Capellier G. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2010, 36(4): 702-6.
6. Cox M, Lehninger AL, Nelson DR (2000). *Lehninger principles of biochemistry* (3rd ed.). New York: Worth Publishers. ISBN 1-57259-153-6.
7. Callis A, Magnan de Bornier B, Serrano JJ, Bellet H, Saumade R. Activity of citrulline malate on acid-base balance and blood ammonia and amino acid levels. Study in the animal and in man. *Arzneimittelforschung*, 1991, 41(6): 660-663.
8. Jensen A, Glenn J, Stone M, Gray M. Effect Of Acute Citrulline-malate Supplementation On Muscular Power: 896 Board #212 June 1, 3: 30 PM - 5: 00 PM. *Med Sci Sports Exerc*, 2016, 48(5 Suppl): 252.
9. Cunniffe B, Papageorgiou M, O'Brien B, Davies NA, Grimble GK, Cardinale M. Acute Citrulline-Malate Supplementation and High-Intensity Cycling Performance. *J Strength Cond Res*, 2016, 30(9): 2638-47.

10. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., Громов А.Н., Рудаков К.В. Хемореактивный анализ молекул цитруллина и малата, *Неврология, психиатрия и психосоматика*, 2016, 4.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Федотова Л.Э. Систематический анализ и рубрификация фундаментальных и клинических исследований цитруллина и цитруллина малата, *Неврология, психиатрия и психосоматика*, 2017, 2.
12. Callis A, Magnan de Bornier B, Serrano JJ, Bellet H, Saumade R. Activity of citrulline malate on acid-base balance and blood ammonia and amino acid levels. Study in the animal and in man. *Arzneimittelforschung*, 1991, 41(6): 660-663.
13. Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F. Citrulline Administration for Urea Cycle Disorders in Japan. *Pediatr Int*. 2016, *Pediatr Int*: 101111/ped13163.
14. Vanuxem D, Duflot JC, Prevot H, Bernasconi P, Blehaut H, Fornaris E, Vanuxem P. Influence of an anti-asthenia agent, citrulline malate, on serum lactate and ammonia kinetics during a maximum exercise test in sedentary subjects. (In French). *Sem Hôp Paris*, 1990, 66(9): 477-481.
15. Giannesini B, Izquierdo M, Le Fur Y, Cozzone PJ, Verleye M, Le Guern ME, Gillardin JM, Bendahan D. Beneficial effects of citrulline malate on skeletal muscle function in endotoxemic rat. *Eur J Pharmacol*, 2009, 602(1): 143-7.
16. Giannesini B, Le Fur Y, Cozzone PJ, Verleye M, Le Guern ME, Bendahan D. Citrulline malate supplementation increases muscle efficiency in rat skeletal muscle. *Eur J Pharmacol*, 2011, 667(1-3): 100-4.
17. Barillaro C, Liperoti R, Martone AM, Onder G, Landi F. The new metabolic treatments for sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*, 2013, 25(2): 119-27.
18. Гончарова С.И. Реабилитация пациентов с наследственной невропатией Шарко-Мари-Тута на амбулаторном этапе. Дисс. к.м.н., Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Красноярск, 2015.
19. Hafner P, Bonati U, Rubino D, Gocheva V, Zumbrunn T, Gueven N, Fischer D. Treatment with L-citrulline and metformin in Duchenne muscular dystrophy: study protocol for a single-centre, randomised, placebo-controlled trial. *Trials*, 2016, 17(1): 389.
20. Лопес-Кабрал Х.А., Ривера-Сиснерос А., Родригес-Камачо Х., Санчес-Гонсалес Х.М., Серна-Санчес И., Трехо-Трехо М. Изменение показателей утомления на фоне приема цитруллина малата у хорошо натренированных спортсменов с высокими показателями. *Обзор латиноамериканской клинической патологии*, 2012, 59(4): 194-201.
21. Stapleton AE, Miller PC. The Effects of Citrulline Malate Supplementation on Muscle Soreness and Contractile Function: 906 Board #222 June 1, 3: 30 PM - 5: 00 PM. *Med Sci Sports Exerc*, 2016, 48(5 Suppl): 255-6.
22. Lin IC, Hsu CN, Lo MH, Chien SJ, Tain YL. Low urinary citrulline/arginine ratio associated with blood pressure abnormalities and arterial stiffness in childhood chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10(2): 115-23.
23. Orea-Tejeda A, Orozco-Gutierrez JJ, Castillo-Martinez L, Keirns-Davies C, Montano-Hernandez P, Vazquez-Diaz O, Valdespino-Trejo A, Infante O, Martinez-Memije R. The effect of L-arginine and citrulline on endothelial function in patients in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiol J*, 2010, 17(5): 464-470.
24. Schwedhelm E, Maas R, Freese R, Jung D, Lukacs Z, Jambrecina A, Spickler W, Schulze F, Boger RH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65(1): 51-9. *Publ* 2007 Jul.
25. Casonatto J, Cavalari JV, Christofaro DD. Acute Effects Of L-citrulline Malate Supplementation On Post-exercise Hypotension In Hypertensives: 3649 Board #88 June 4, 9: 30 AM - 11: 00 AM. *Med Sci Sports Exerc*, 2016, 48(5 Suppl): 1014.
26. Balderas-Munoz K, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Infante-Vazquez O, Utrera-Lagunas M, Martinez-Memije R, Keirns-Davis C, Becerra-Luna B, Sanchez-Vidal G. Improvement of ventricular function in systolic heart failure patients with oral L-citrulline supplementation. *Cardiol J*, 2012, 19(6): 612-617.
27. Дубницкая Э.Б. Стимул при астенических состояниях в специализированной и общей медицинской практике (обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия*, 2010, 12(4): 12-14.
28. Киселева А.Л. Стимул при астенических состояниях у детей. *Практика педиатра*, 2012, 4: 63-67.
29. Oknin Vlu, Fedotova AV, Vein AM. Use of citrulline malate (stimol) in patients with autonomic dystonia associated with arterial hypotension. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 1999, 99(1): 30-33.
30. Волосовец А.П., Кривопустов С.П., Кожина А.Н., Щербинская Е.Н. Ацетонемический синдром у детей: современный взгляд на проблему. *Здоровье ребенка*, 2009, 6: 76-81.
31. Дука Е.Д., Ярошевская Т.В., Недава О.А., Сапа Н.Б. Новые подходы к лечению детей с ацетонемическим синдромом. *Здоровье ребенка*, 2011, 3: 66-71.
32. Бережной В.В., Курило Л.В., Марушко Т.В., Капичена М.А. Эффективность метаболической коррекции ацетонемического синдрома у детей. *Современная педиатрия*, 2009, 5: 89.
33. Иванов Д.Д., Кушниренко С.В. Применение стимула в детской нефрологии: коррекция метаболических нарушений при тубулопатиях, хронической почечной недостаточности, гломерулонефрите, пиелонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите у детей. *Современная педиатрия*, 2011, 5(39): 195.
34. Звенигородская Г.Ю., Гуминская Г.С., Демченко М.М., Педосенко О.Б., Шангутова Л.А., Кислова Ю.О., Коноплицкая А.П. Опыт работы с использованием стимула при остром пиелонефрите у детей. *Здоровье ребенка*, 2013, 7(50): 25-27.
35. Старцева С.Е., Красавина Н.А. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий у детей группы риска длительно и часто болеющих. *Здоровье семьи - 21 век*, 2013, 1: 184-192.
36. Леперк Г. Отчет об экспертном клиническом исследовании фармацевтического препарата стимул у детей. Бернад Хоспиталь, 94, Лимей-Бреван, Франция.
37. Няньковский С.Л., Яцула М.С., Бабик И.В., Шпычка О.И., Мовяк Л.О. Вегетативные дисфункции у детей с острой везикулярной пневмонией и пути медикаментозной коррекции. *Здоровье ребенка*, 2012, 2(37): 55-61.
38. Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко Л.Ф., Евтушенко И.С., Лепихов П.А., Сохань Д.А. Стимул и синглетный кислород в комплексной терапии прогрессирующих мышечных дистрофий и амиотрофий с сочетанной кардиомио- и пневмопатией у детей и подростков. *Международный неврологический журнал*, 2008, 4: 72-80.
39. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an Essential Constituent of Antigenic Determinants Recognized by Rheumatoid Arthritis-specific Autoantibodies. 1998. *J Immunol*, 2015, 195(1): 8-16.
40. Cai B, Luo YL, Wang SJ, Wei WY, Zhang XH, Huang W, Li T, Zhang M, Wu N, Roodrajeetsing G, Zhang S. Does Citrulline Have Protective Effects on Liver Injury in Septic Rats? *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 146-150.
41. McCarty MF. Asymmetric Dimethylarginine Is a Well Established Mediating Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality-Should Patients with Elevated Levels Be Supplemented with Citrulline? *Healthcare (Basel)*, 2016 Jul 8, 4(3).
42. El-Kirsh AA, Abd El-Wahab HM, Abd-Ellah Sayed HF. The effect of L-arginine or L-citrulline supplementation on biochemical parameters and the vascular aortic wall in high-fat and high-cholesterol-fed rats. *Cell Biochem Funct*, 2011 Jul, 29(5): 414-28.
43. Rapovy SM, Zhao J, Bricker RL, Schmidt SM, Setchell KD, Qualls JE. Differential Requirements for L-Citrulline and L-Arginine during Antimycobacterial Macrophage Activity. *J Immunol*, 2015 Oct 1, 195(7): 3293-300.
44. Cusumano ZT, Watson ME Jr, Caparon MG. Streptococcus pyogenes arginine and citrulline catabolism promotes infection and modulates innate immunity. *Infect Immun*, 2014 Jan, 82(1): 233-42. doi: 10.1128/IAI.00916-13.
45. Harvey JM, Broderick G, Bowie A, Barnes ZM, Katz BZ, O'Gorman MR, Vernon SD, Fletcher MA, Klimas NG, Taylor R. Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests. *BMC Pediatr*, 2016, 16: 54.
46. Astrom E, Friman G, Pilstrom L. Effects of viral and mycoplasma infections on ultrastructure and enzyme activities in human skeletal muscle. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 1976, 84(2): 113-122.
47. Harvey JM, Broderick G, Bowie A, Barnes ZM, Katz BZ, O'Gorman MR, Vernon SD, Fletcher MA, Klimas NG, Taylor R. Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests. *BMC Pediatr*, 2016 Apr 26, 16: 54.
48. Yoshitomi H, Momoo M, Ma X, Huang Y, Suguro S, Yamagishi Y, Gao M. L-Citrulline increases hepatic sensitivity to insulin by reducing the phosphorylation of serine 1101 in insulin receptor substrate-1. *BMC Complement Altern Med*, 2015 Jun 18, 15: 188.
49. Sellmann C, Jin CJ, Engstler AJ, De Bandt JP, Berghheim I. Oral citrulline supplementation protects female mice from the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Eur J Nutr*, 2016 Aug 5. doi:10.1007/s00394-016-1287-9.
50. Persson P, Fasching A, Teerlink T, Hansell P, Palm F. L-Citrulline, but not L-arginine, prevents diabetes mellitus-induced glomerular hyperfiltration and proteinuria in rat. *Hypertension*, 2014 Aug, 64(2): 323-9.
51. Apostol AT, Tayek JA. A decrease in glucose production is associated with an increase in plasma citrulline response to oral arginine in normal volunteers. *Metabolism*, 2003 Nov, 52(11): 1512-6.
52. Nakata M, Yada T. Endocrinology: nitric oxide-mediated insulin secretion in response to citrulline in islet beta-cells. *Pancreas*, 2003 Oct, 27(3): 209-13.
53. Liu P, Jing Y, Collie ND, Chary S, Zhang H. Memory-related changes in L-citrulline and agmatine in the rat brain. *Hippocampus*, 2009 Jul, 19(7): 597-602.
54. Yabuki Y, Shioda N, Yamamoto Y, Shigano M, Kumagai K, Morita M, Fukunaga K. Oral L-citrulline administration improves memory deficits following transient brain ischemia through cerebrovascular protection. *Brain Res*, 2013 Jul 3, 1520: 157-67.
55. Lameu C, Trujillo CA, Schwindt TT, Negraes PD, Pillat MM, Moraes KL, Lebrun I, Ulrich H. Interactions between the NO-citrulline cycle and brain-derived neurotrophic factor in differentiation of neural stem cells. *J Biol Chem*, 2012 Aug 24, 287(35): 29690-701.
56. Saul'skaia NB, Fosfonova NV. D1 dopamine receptors regulate citrulline extracellular level in the nucleus accumbens during expression of conditioned fear response. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, 2008 Apr, 94(4): 353-60.
57. Saul'skaya NB, Fosfonova NV, Savel'ev SA. Glutamatergic regulation of extracellular citrulline levels in the nucleus accumbens during an emotional conditioned reflex. *Neurosci Behav Physiol*, 2008 Jun, 38(5): 487-92.

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.², Федотова Л.Э.², Громов А.Н.³, Рудаков К.В.¹¹ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия;²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;³ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия¹141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., 9; ²153000, Иваново, Шереметевский пр., 8;³119333, Москва, ул. Вавилова, 44/2

Хемореактомный анализ молекул цитруллина и малата

Цитруллина малат способствует обезвреживанию аммиачных эндотоксинов за счет участия в цикле мочевины, необходим для биосинтеза аргинина. Показаниями для назначения цитруллина малата являются функциональная астения, астенический синдром, переутомление, повышенная усталость, реабилитация в период выздоровления после перенесенных заболеваний.

Цель исследования – провести моделирование биологических свойств цитруллина малата.

Материал и методы. Для данной молекулы получены достоверные оценки более 2500 биологических активностей и проведено сравнение с контрольными молекулами – ацетилкарнитином и мeldonием.

Результаты и обсуждение. Полученные при хемореактомном моделировании данные позволяют предположить существенные отличия между фармакологическими эффектами цитруллина малата и контрольными молекулами. Малат-анион в составе малата цитруллина значительно повышает всасывание молекул цитруллина в желудочно-кишечном тракте независимо от кислотности желудка. Цитруллина малат улучшает всасывание бикарбонат-аниона в почках, что способствует преодолению ацидоза. Результаты хемореактомного моделирования указывают на антидепрессивные, анксиолитические, противовоспалительные свойства цитруллина малата, что может вносить существенный вклад в развитие противостагического и детоксикационного эффекта препарата. Цитруллина малат также может проявлять антикоагулянтный, антивазопрессорный, гипогликемический, антигиперхолестеринемический и антибактериальный эффект. Эти свойства цитруллина малата могут способствовать скорейшему восстановлению пациентов после астении или интенсивных физических нагрузок по сравнению с контрольными молекулами (мельдоний, ацетилкарнитин).

Заключение. Полученные результаты соответствуют имеющимся экспериментальным и клиническим данным и указывают на перспективные направления терапевтического применения цитруллина малата.

Ключевые слова: цитруллина малат; ацетилкарнитин; мeldonий; хемореактомное моделирование; биоинформатика.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ и др. Хемореактомный анализ молекул цитруллина и малата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):30–35.

Chemoreactomic analysis of citrulline malate molecules

Torshin I.Yu.¹, Gromova O.A.², Fedotova L.E.², Gromov A.N.³, Rudakov K.V.¹¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Moscow Region, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ³Federal Research Center of Informatics and Management, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;¹9, Institutsky Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700; ²8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000; ³44/2, Vavilov St., Moscow 119333

Citrulline malate that is essential for the biosynthesis of arginine promotes dehydration of ammonium endotoxins, by participating in the urea cycle. The indications for the use of citrulline malate are functional asthenia, asthenic syndrome, overfatigue, increased fatigue, and rehabilitation during recovery following diseases.

Objective: to simulate the biological properties of citrulline malate.

Material and methods. Reliable estimates of more than 2,500 biological activities were obtained for this molecule, which were compared with those of the reference molecules of acetylcarnitine and meldonium.

Results and discussion. The data obtained from chemoreactome simulation may suggest that there are substantial differences between the pharmacological effects of citrulline malate and the reference molecules. Malate anion as a component of citrulline malate significantly enhances the absorption of citrulline molecules in the gastrointestinal tract regardless of gastric acidity. Citrulline malate improves renal bicarbonate anion absorption, which contributes to the overcoming of acidosis. The results of chemoreactome simulation indicate that citrulline malate has antidepressant, anxiolytic, and anti-inflammatory properties, which can make a substantial contribution to the development of anti-asthenic and detoxifying effects of the drug. Citrulline malate can also show anticoagulant, antivasopressor, hypoglycemic, antihypercholesterolemic, and antimicrobial effects. These properties of citrulline malate can contribute to the earliest recovery of patients after asthenia or intensive strenuous exercises as compared to those of the reference molecules (meldonium, acetylcarnitine).

Conclusion. The findings are consistent with the available experimental and clinical data and are indicative of promising clinical applications of citrulline malate.

Keywords: citrulline malate; acetylcarnitine; meldonium; chemoreactome simulation; bioinformatics.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, et al. Chemoreactomic analysis of citrulline malate molecules. *Neurologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(2):30–35.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>

Рацион современного человека зачастую перегружен белковой пищей. Распад белков в организме приводит к повышенной нагрузке на органы, отвечающие за выведение азотистых «шлаков» (печень, почки). Повышенные концентрации продуктов деградации белков стимулируют эндотелиальное воспаление, аллергические реакции и в конечном счете приводят к хронической эндотоксикации организма и астении.

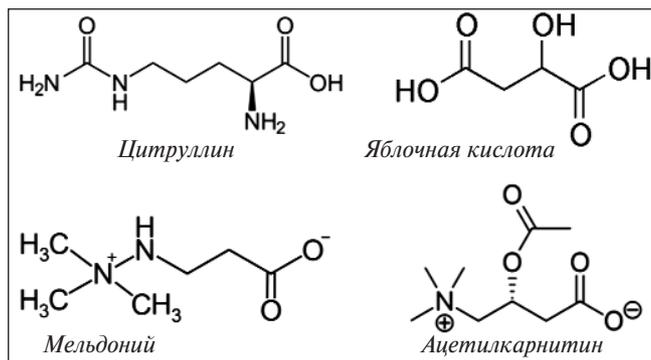
При терапии таких пациентов врач сталкивается сразу с несколькими проблемами. Во-первых, гепатоциты перегружены вследствие необходимости инактивации азотистых «шлаков» и их выведения. Во-вторых, нефроциты и эпителий канальцев почек страдают из-за необходимости дилуции (разведения) эндотоксинов (в первую очередь аммиачных). В-третьих, перегруженность систем выведения приводит к тому, что уровень эндоксинов прогрессивно нарастает в различных жидких средах организма: в крови, лимфе, цереброспинальной и внутрисуставной жидкости и др.

В результате накопления эндотоксинов в жидкостях организма происходят негативные сдвиги в работе скелетной мускулатуры, кардиомиоцитов, клеток иммунной и нервной систем и формируются условия для возникновения астении, подавленного настроения (вплоть до депрессивных состояний). В условиях эндотоксикации также нарушается иммунитет, развивается системное воспаление, повышается риск тромбообразования.

Поэтому фармакологическая поддержка таких пациентов должна быть направлена не только на элиминацию эндотоксинов белкового происхождения, но и на реабилитацию других пострадавших систем организма (прежде всего нервной, кардиоваскулярной и иммунной). Заметим, что назначение пациенту многочисленных препаратов, каждый из которых решает какую-то одну из перечисленных проблем (так называемая полипрагмазия), чревато многочисленными побочными эффектами. Поэтому для лечения эндотоксикационной астении желателен, чтобы один препарат мог поддерживать реабилитацию всех пострадавших систем. Одним из таких препаратов является стимул¹, действующим началом которого является цитруллина малат.

Аминокислота L-цитруллин (от *лат.* *citrullus* — арбуз) синтезируется из орнитина и карбамоилфосфата в цикле мочевины. В организме L-цитруллин также может синтезироваться из L-аргинина и, наоборот, при необходимости L-аргинин синтезируется из L-цитруллина. L-цитруллин (далее — цитруллин) превращается в аргинин посредством фермента аргининосукцинат синтетазы (ген *ASS1*) и аргининосукцинат лиазы (ген *ASL*).

В форме ионной соли с яблочной кислотой (цитруллина малат) цитруллин используется для лечения астении и снижения усталости мышц при интенсивных физических нагрузках [1]. Основным механизмом действия цитруллина при астении является активное участие молекулы в цикле мочевины, что способствует более интенсивной переработке и элиминации аммиачных эндотоксинов. Биосинтез аргинина из цитруллина является важным механизмом осуществления антиатерогенного и вазодилаторного эффектов цитруллина, так как вазодилатор оксид азота синтезируется в организме именно из аргинина [2]. Малат-анион в составе малата цитруллина не только повышает всасывание



Химические формулы исследованных молекул

молекул цитруллина в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и всасывание бикарбонат-аниона в почках [3], но и является промежуточным продуктом цикла Кребса.

Эффективность цитруллина малата была показана в рандомизированных клинических исследованиях [4–7].

С точки зрения постгеномной медицины воздействие малата цитруллина на организм не может ограничиваться перечисленными выше механизмами. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, осуществляет соответствующие данному лекарству эффекты (как позитивные, так и негативные), что и позволяет выявить хемореактомный анализ. Совокупность всей имеющейся для заданной молекулы информации о взаимодействии с белками протеома (профиль средства) дает возможность сделать обоснованные выводы о ее потенциальных эффектах.

Цель настоящей работы — сравнительный анализ свойств цитруллина малата с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии — хемореактомного моделирования. Анализ фармакологических «возможностей» химических структур цитруллина и малат-аниона также проведен на основе хемоинформационного подхода, т. е. сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны. В качестве молекул сравнения были использованы мельдоний и ацетилкарнитин. Анализ проведен с использованием новейших технологий машинного обучения [8–10], разрабатываемых в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлева и члена-корреспондента РАН К.В. Рудакова [8–13].

Материал и методы. Хемоинформатика — область исследований на стыке структурной химии, фармакологии и биоинформатики, в которой взаимосвязи типа «химическая структура» — «свойство вещества» исследуются методами современной информатики. Особый подраздел хемоинформатики — хемореактомный анализ — направлен на оценку биологических активностей исследуемой молекулы.

В настоящей работе проведен сравнительный хемореактомный анализ молекул цитруллина и яблочной кислоты (малат-аниона) в сравнении с контрольными молекулами — мельдонием и ацетилкарнитином (см. рисунок).

Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на

¹Стимул (ООО «БИОКОДЕКС», Франция).

Моделирование экспериментальных неврологических эффектов цитруллина и контрольных молекул

Биологическая активность	Цитруллин	Мельдоний	Ацетилкарнитин	ОШ
Ускорение восстановления после вызванной электрошоком амнезии у мышей (введение 5 мг/кг в/б), %	20	6	6	-1
Антиноцицептивная активность в формалиновой модели невропатической боли, мг/кг	30	НЭ	НЭ	-18
Анальгетический эффект как время отстранения лап от источника боли (100 мг/кг в/б), с	7	14	11	24
Ингибирование фенилхинон-индуцированной боли (50 мг/кг <i>per os</i>), %	38	8	НЭ	-22

Примечание. В/б – внутривенно; НЭ – нежелательные эффекты; ОШ – отношение шансов.

комбинаторной теории разрешимости [9–12]. Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным инструментом для исследования признаков объектов. При необходимости установления молекул, химическая структура которых схожа с заданной, объектами исследования являются хемографы. Хемограф (χ -граф) – особая разновидность графа (т. е. математического объекта, являющегося совокупностью множества вершин и множества ребер – связей между вершинами). С использованием метрики Хэмминга, вычисляется функция расстояния между хемографами d_{χ} , отражающая «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами. Расстояние d_{χ} используется для решения задачи поиска молекул, структурно схожих с цитруллином и малат-анионом, а также для проведения хемореактного анализа.

Хемореактный анализ направлен на оценку биологических активностей, прежде всего моделирование профиля сходства с молекулами метаболома человека [14, 15] и профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома человека [16–18]. После вычисления «химических расстояний» между исследуемой молекулой и всеми молекулами в базе данных для каждого из свойств, для которого необходимо рассчитать значения соответствующей биологической активности (константа связывания с белком, константа ингибирования фермента и др.), выбираются все схожие молекулы, для которых это свойство было измерено. Затем строится эмпирическая функция распределения значений константы и вычисляются оценки биологических свойств.

Результаты. С использованием метода хемоинформационного анализа были проведены сравнения химической структуры цитруллина и яблочной кислоты с молекулами в базе данных метаболома человека и с молекулами в базах данных лекарственных средств. В качестве модели метаболома человека использовались более 40 000 соединений, приведенных в базе данных метаболома человека (Human Metabolome Database, HMDB) [15]. Данные соединения включают большинство соединений, измеряемых в плазме

крови человека, и также ряд лекарственных средств и их метаболитов.

Анализ схожих с цитруллином молекул указывает на такие возможные фармакологические эффекты цитруллина, как *нейропротекторный, регенерирующий, успокаивающий, антифибринолитический, противовоспалительный, антиконвульсантный, анальгетический, вазодилаторный*. Некоторые из этих потенциальных эффектов цитруллина были подтверждены в результате проведения хемореактного моделирования молекулы цитруллина (см. следующий раздел).

Для сравнения: результаты хемоинформационного поиска молекул мельдония и ацетилкарнитина существенно отличаются от результатов хемоинформационного поиска молекул цитруллина и малата. Например, мельдоний был схож только с бета-ала-

нином и ГАМК²-подобными соединениями (например, бета-аминобутановая кислота и др.). Ацетилкарнитин был структурно схож преимущественно с метаболитами карнитина.

Результаты хемореактного моделирования цитруллина и малата

В ходе хемореактного моделирования молекул цитруллина и малата были получены достоверные оценки более 2500 биологических активностей и проведено сравнение с контрольными молекулами – мельдонием и ацетилкарнитином.

Анализ взаимодействия цитруллина с рецепторами различных нейротрансмиттеров указал на более выраженные (по сравнению с контрольными молекулами) антидепрессивные, анксиолитические и анальгетические свойства молекулы цитруллина. Данное заключение подтверждают, в частности, результаты хемореактного моделирования взаимодействия цитруллина с адренергическими, дофаминовыми, серотониновыми и другими видами рецепторов.

Моделирование продемонстрировало большее сродство цитруллина с α_1 -, а не с α_2 -адренорецепторами. Эти адренорецепторы в основном опосредуют сокращение гладкой мускулатуры, восприятие боли и отчасти – регуляцию настроения. Нейромедиатор норадреналин имеет более высокое сродство к α_1 -рецепторам, нежели адреналин. Антагонисты α_1 - и α_2 -адренорецепторов используются в качестве антидепрессантов и гипотензивных средств [19, 20].

Дофаминовые рецепторы участвуют в процессах мотивации, внимания, обучения, тонкой моторной координации, модулирования нейроэндокринных сигналов. Недостаточная дофаминовая активность ассоциирована с гиперактивностью, дефицитом внимания, биполярными расстройствами, депрессивными состояниями. Нормальная дофаминергическая активность – одно из условий, снижающих риск формирования алкогольной зависимости [21]. Антагонисты дофаминовых рецепторов всех типов являются антипсихотическими средствами [22]. Хемореактное модели-

²ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

рование показало, что молекула цитруллина в большей степени, чем контрольные молекулы, может ингибировать транспортер дофамина DAT, который осуществляет обратный захват дофамина в синапсах: так, для цитруллина константа ингибирования (K_i) составляет 314 нМ, для мельдония – 657 нМ, для ацетилкарнитина – 1125 нМ. Ингибирование транспортера DAT соответствует потенциальной *дофаминергической активности молекулы цитруллина*.

Серотониновые рецепторы осуществляют биологические эффекты нейромедиатора и гормона серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-НТ). Активация серотониновых рецепторов запускает внутриклеточные процессы, влияющие на активность других медиаторных систем: глутаматной, дофаминовой и ГАМКергической. Антагонисты рецепторов 5-НТ используются как антипсихотики и антидепрессанты [23].

Хемореактомный анализ показал, что цитруллин может ингибировать белок-переносчик серотонина в большей степени, чем контрольные молекулы: константа (K) сродства цитруллина к транспортеру серотонина была существенно ниже (360 нМ), чем мельдония ($K > 10000$ нМ) и ацетилкарнитина ($K = 905$ нМ). Напомним, что более низкое значение K обозначает большее сродство молекулы к рецептору. Поэтому эффекты цитруллина отчасти могут быть подобны эффектам селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Средства из группы СИОЗС, используемые в качестве антидепрессантов и анксиолитиков, ингибируют белок-переносчик серотонина, увеличивая таким образом уровень серотонина в синаптической щели [24]. Ингибирование цитруллином глутаматных рецепторов (в частности, метаботропного рецептора mGluR5) также будет приводить к усилению эффектов серотонина.

Ингибирование адренергических [25, 26] и глутаматных рецепторов на фоне стимулирования дофаминовой [27] и серотониновой [28] активности может способствовать формированию *анальгетического эффекта*. Действительно, моделирование экспериментальных неврологических эффектов цитруллина подтверждает этот вывод: по сравнению с контрольными молекулами цитруллин характеризовался более выраженным анальгетическим действием (см. таблицу).

Результаты хемореактомного моделирования также указали на более выраженные противовоспалительные свойства молекулы цитруллина по сравнению с контрольными молекулами. Противовоспалительный эффект цитруллина обусловлен, по-видимому, модуляцией метаболизма простагландинов (ингибирование простагландин-синтазы циклооксигеназы 2 – ЦОГ2 – и 5-липоксигеназы) и подтверждается результатами моделирования экспериментальных эффектов (противовоспалительная активность в модели адьювантного артрита, модель отека и др.). Например, K_i ЦОГ2 составила для цитруллина 334 нМ, для мельдония $> 10\,000$ нМ и для ацетилкарнитина – 632 нМ.

Заметим, что с точки зрения фундаментальной биохимии цитруллина [2] существует еще один очень важный механизм осуществления противовоспалительного действия этой молекулы – посредством ингибирования ферментов пептидиларгинин деаминаз. Этот механизм не противоречит осуществлению эффектов цитруллина посредством модуляции метаболизма простагландинов.

Пептидиларгинин деаминазы – кальций-зависимые ферменты, которые осуществляют биотрансформацию оп-

ределенных остатков аргинина в белках в цитруллин. В частности, такая посттрансляционная модификация белков известна для основного белка миеллина (МВР), стабилизирующих ДНК гистоновых белков, белков цитоскелета (фибрин, виментин, филлагрин) и др. Ингибирование пептидиларгинин деаминаз способствует уменьшению воспаления при рассеянном склерозе [29], гиперактивности нейтрофилов и повреждении эндотелия [30]. Цитруллин, связываясь с активным центром ферментов пептидиларгинин деаминаз, будет проявлять подобное противовоспалительное действие.

Результаты хемореактомного моделирования также указывают на позитивные гемодинамические свойства молекулы цитруллина, проявляющиеся как антикоагулянтный, антивазопрессорный, гипогликемический, антигиперхолестеринемический эффекты. Анализ показал, что антикоагулянтное действие может быть связано с ингибированием фактора свертывания X, а ингибирование вазопрессорной реакции – с вытеснением аргинин-вазопрессина из V1B-рецептора вазопрессина. В соответствии с результатами анализа гипогликемическая активность связана с активацией рецептора PPAR- γ , который является известным целевым белком для гипогликемических средств из группы тиазолидинионов (росиглитазон и др.). Гипогликемическая активность цитруллина также будет способствовать снижению гиперхолестеринемии.

Оценка фармакокинетических свойств исследуемых молекул показывает, что цитруллин характеризуется более интенсивным всасыванием, чем молекулы сравнения. В то же время метаболическая стабильность цитруллина в микросомах печени и по отношению к глюкуронизации выше, чем исследованных контрольных молекул.

Хемореактомный анализ также позволил установить, что важной особенностью молекулы цитруллина являются слабо выраженный антибактериальный эффект в отношении золотистого стафилококка, пневмококка, противогрибковая активность. Хотя предполагаемые эффекты цитруллина были достаточно слабы (минимальные ингибирующие концентрации – около 5–20 мкг/мл), эффекты молекул сравнения были еще слабее. Антибактериальный эффект цитруллина может быть важен для более интенсивного восстановления пациентов с постинфекционной астенией, которая длится от 2 до 4 нед и наблюдается по меньшей мере у 30% пациентов [31]. Например, сила мышечного сокращения у пациентов, перенесших грипп, снижается на 15%, а аэробная производительность мышц – на 25% [32].

Хемореактомный анализ молекулы яблочной кислоты (малат-анион) показал, что эффекты малата синергичны эффектам цитруллина. Как и цитруллин, малат-анион может характеризоваться анксиолитическими, противовоспалительными, антикоагулянтными, антивазопрессорными, гипогликемическими и антигиперхолестеринемическими свойствами.

Анксиолитический эффект малат-аниона обусловлен, в частности, ингибированием обратного захвата серотонина, а также бензодиазепинового и глутаматных рецепторов. Противовоспалительный эффект ассоциирован с ингибированием простагландин-G/H-синтазы 2 и 5-липоксигеназы, антикоагулянтный – с ингибированием рецепторов тромбоцитов (гликопротеинов мембраны тромбоцитов

ГPIа, GPIа и др.). Эти эффекты были более выражены именно для малат-аниона, а не для молекул сравнения.

Заклучение. Цитруллина малат (действующее вещество препарата Стимол) представляет собой своего рода фармакологическую модернизацию (upgrade) молекулы цитруллина. Цитруллина малат способствует обезвреживанию аммиачных эндотоксинов за счет участия в цикле мочевины и необходим для биосинтеза аргинина. Малат-анион в составе малата цитруллина значимо повышает всасывание молекул цитруллина в ЖКТ независимо от кислотности желудка. Цитруллина малат улучшает всасывание бикарбонат-аниона в почках, что способствует преодолению ацидоза. Малат-анион является промежуточным продуктом цикла Кребса, т. е. потенцирует выработку АТФ. Результа-

ты хемореактного моделирования указывают на выраженные *антидепрессивные, анксиолитические, противовоспалительные свойства* цитруллина малата, что может вносить существенный вклад в развитие противоастенического и детоксикационного действия стимула. Молекула цитруллина малата также может проявлять антикоагулянтный, антивазопрессорный, гипогликемический, антигиперхолестеринемический и антибактериальный эффекты. Благодаря этим потенциальным свойствам цитруллина малат может улучшить восстановление пациентов после астении или интенсивных физических нагрузок, позволяет быстрее и эффективнее справляться с азотистыми токсинами по сравнению с контрольными молекулами (мельдоний, ацетилкарнитин).

ЛИТЕРАТУРА

- Bendahan D, Mattei JP, Ghattas B, et al. Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle. *Br J Sports Med.* 2002 Aug;36(4):282-9.
- Cox M, Lehninger AL, Nelson DR. Lehninger principles of biochemistry. 3rd edition. New York: Worth Publishers; 2000.
- Callis A, Magnan de Bornier B, Serrano JJ, et al. Activity of citrulline malate on acid-base balance and blood ammonia and amino acid levels. Study in the animal and in man. *Arzneimittelforschung.* 1991 Jun;41(6):660-3.
- Jensen A, Glenn J, Stone M, Gray M. Effect Of Acute Citrulline-malate Supplementation On Muscular Power: 896 Board #212 June 1, 3: 30 PM – 5: 00 PM. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 May;48(5 Suppl 1):252. doi: 10.1249/01.mss.0000485759.38927.5f.
- Glenn JM, Gray M, Jensen A, et al. Acute Citrulline-Malate Supplementation Increases Strength and Endurance During Isokinetic Exercise in Masters-Aged Female Tennis Players: 894 Board #210 June 1, 3: 30 PM – 5: 00 PM. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 May;48(5 Suppl 1):251-2. doi: 10.1249/01.mss.0000485757.31118.50.
- Glenn JM, Gray M, Jensen A, et al. Acute citrulline-malate supplementation improves maximal strength and anaerobic power in female, masters athletes tennis players. *Eur J Sport Sci.* 2016 Nov;16(8):1095-103. doi: 10.1080/17461391.2016.1158321. Epub 2016 Mar 28.
- Cunniffe B, Papageorgiou M, O'Brien B, et al. Acute Citrulline-Malate Supplementation and High-Intensity Cycling Performance. *J Strength Cond Res.* 2016 Sep;30(9):2638-47. doi: 10.1519/JSC.0000000000001338.
- Torshin IYu, Rudakov KV. 2014. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2014;24(1):11-23.
- Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2014;24(2):196-208.
- Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *ДАН.* 2011;441(1):1-5. [Rudakov KV, Torshin IYu. On the selection of informative characteristic values on the basis of criteria of solvability in the problem of protein secondary structure recognition. *DAN.* 2011;441(1):1-5. (In Russ.)].
- Torshin IYu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2010;20(3):386-95.
- Журавлёв ЮИ, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. Труды МФТИ. 2011;3(4):67-76. [Zhuravlev YuI, Rudakov KV, Torshin IYu. Algebraic criteria for local solvability and regularity as a tool to investigate the morphology of amino acid sequences. *Trudy MFTI.* 2011;3(4):67-76. (In Russ.)].
- Журавлев ЮИ. Об алгебраическом подходе к решению задач распознавания или классификации. Проблемы кибернетики. 1978;(33):5-68. [Zhuravlev YuI. About algebraic approach to solving the problems of recognition or classification. *Problemy kibernetiki.* 1978;(33):5-68. (In Russ.)].
- Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. In: Annual Reports in Computational Chemistry. Volume 4. Washington, DC: American Chemical Society; 2008.
- Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res.* 2007 Jan;35(Database issue):D521-6.
- Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New-York: Nova Biomedical Books; 2009.
- Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: Издательство МЦНМО; 2012. 768 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: Izdatel'stvo MTsNMO; 2012. 768 p.].
- Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. New-York: Nova Biomedical Books; 2007.
- Piascik MT, Perez DM. Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Aug;298(2):403-10.
- Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach. N.-Y.: Saunders; 2012. 1352 p.
- Carboni E, Tanda GL, Frau R, Di Chiara G. Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J Neurochem.* 1990 Sep;55(3):1067-70.
- Girault JA, Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. *Arch Neurol.* 2004 May; 61(5):641-4.
- Nelson DL. 5-HT5 receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2004 Feb;3(1):53-8.
- Tham A, Jonsson U, Andersson G, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016 Nov 15;205:1-12. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.013. Epub 2016 Jun 18.
- Park CH, Yong A, Lee SH. Involvement of selective alpha-2 adrenoreceptor in sympathetically maintained pain. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010 Jun;47(6):420-3. doi: 10.3340/jkns.2010.47.6.420. Epub 2010 Jun 30.
- Harkanen L, Halonen J, Selander T, Kokki H. Beta-adrenergic antagonists during general anesthesia reduced postoperative pain: a systematic review and a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth.* 2015 Dec;29(6):934-43. doi: 10.1007/s00540-015-2041-9. Epub 2015 Jul 10.
- Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother.* 2008 May; 8(5):781-97. doi: 10.1586/14737175.8.5.781.

28. Crisp T, Stafinsky JL, Spanos LJ, et al. Analgesic effects of serotonin and receptor-selective serotonin agonists in the rat spinal cord. *Gen Pharmacol*. 1991;22(2):247-51.
29. Moscarello MA, Lei H, Mastronardi FG, et al. Inhibition of peptidyl-arginine deiminases reverses protein-hypercitullination and disease in mouse models of multiple sclerosis. *Dis Model Mech*. 2013 Mar;6(2):467-78. doi: 10.1242/dmm.010520. Epub 2012 Nov 1.
30. Knight JS, Subramanian V, O'Dell AA, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupus-prone MRL/lpr mice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2199-206. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205365. Epub 2014 Aug 7.
31. Harvey JM, Broderick G, Bowie A, et al. Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests. *BMC Pediatr*. 2016 Apr 26;16:54. doi: 10.1186/s12887-016-0596-8.
32. Astrom E, Friman G, Pilstrom L. Effects of viral and mycoplasma infections on ultrastructure and enzyme activities in human skeletal muscle. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1976 Mar;84(2):113-22.

Поступила 18.11.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Данный материал опубликован при поддержке ООО «БИОКОДЕКС». Мнение автора может не совпадать с точкой зрения ООО «БИОКОДЕКС».

УДК: 612.327.7:616-053.2/.5

Современные возможности метаболической терапии ацетонемического синдрома у детей

Н.В. Конышева, Я.Ю. Галаева, И.С. Евтушенко, А.А. Галаева, Е.М. Доля

Modern approaches towards of acetonemic syndrome metabolic treatment

N.V. Konisheva, Y.J. Galayeva, I.S. Yevtushenko, A.A. Galayeva, O.M. Dolia

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра клинической фармакологии, клинической фармации и фармакотерапии. Украина; Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра пропедевтической и внутренней медицины. Украина; ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, РФ, Республика Крым, Симферополь

Ключевые слова: ацетонемический синдром, метаболическая терапия, Бетаргин

Ацетонемический синдром (АС) – комплекс симптомов, обусловленный повышенным содержанием в крови кетоновых тел: ацетона, ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот – продуктов неполного окисления жирных кислот, которое происходит при некоторых сдвигах обмена веществ.

Термин синдром означает, что такой симптомо-комплексный процесс является отдельной болезнью, а может встречаться при разных заболеваниях и иметь разные причины.

В последние годы в структуре госпитализируемых детей значительно увеличился удельный вес детей с ацетонемическим синдромом в 2,1 раза, причем со вторичным на фоне других заболеваний – в 5,4 раза) [6]. Наиболее часто АС регистрируется на фоне тяжелого течения острых кишечных инфекций и ОРВИ. Стресс, выраженная интоксикация, лихорадка и связанное с ней ускорение метаболизма, холестаза, токсическое поражение печени при этих заболеваниях на фоне возрастного несоответствия темпов созревания и становления различных систем регуляции физиологических функций обуславливают высокую частоту АС у детей раннего,

дошкольного и младшего школьного возраста. После 10-12 лет эти состояния встречаются значительно реже. Особенно подвержены им дети с нервно-артритической аномалией конституции.

Указанные выше патологические состояния, а также злоупотребление жирной и белковой пищей, трансгенными продуктами вызывают усиление липолиза с поступлением в печень большого количества свободных жирных кислот (СЖК), из которых образуется «универсальный» метаболит – ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА). При нормальном обмене большая часть его используется в цикле Кребса с образованием энергии, а также для ресинтеза жирных кислот и образования холестерина. Только небольшое количество ацетил-КоА идет на образование кетоновых тел. При усилении липолиза значительно снижается потребление ацетил-КоА в цикле Кребса и в синтезе СЖК и холестерина из-за недостатка щавелевой кислоты и дегидрогеназ. Таким

*¹295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail office@csmu.strace.net*

образом, остается единственный путь его утилизации – кетогенез [3].

Кетоновые тела – ацетон, ацетоуксусная и бета-оксимасляная кислоты – образуются в печени в результате неполного окисления жирных кислот и являются токсичными веществами, которые вызывают метаболический ацидоз, гипогликемию, вазоконстрикцию, гиповолемию, гипокапнию. Следствием прямого токсического влияния кетоновых тел являются боль в животе, тошнота, рвота, угнетение ЦНС (наркоподобное действие) вплоть до комы. Являясь жирорастворителями, кетоновые тела повреждают билипидный слой клеточных мембран, усиливают перекисное окисление липидов, нарушают биоэнергетические процессы, электролитный баланс и белково-липидно-углеводное соотношение [1,3].

Поскольку кетоновые тела образуются в печени в результате неполного окисления жирных кислот, наличие ацетонемии не имеет прямой связи с функциональной недостаточностью поджелудочной железы (ее выявляют только у трети больных), а скорее свидетельствует о нарушении функции печени. В частности, нарушается активность ряда ферментов, участвующих в пуриновом обмене и в синтезе мочевой кислоты [5].

В свете вышесказанного патогенетически обоснованной выглядит метаболическая терапия АС. Была получена высокая эффективность в терапии ацетонемических кризов таких средств, как Стимол (малат цитруллина), препарата янтарной кислоты Реамберина, Кардоната, кокарбоксилазы, витамина В12, Цитраргинина и др. [1, 3, 8].

В последние годы в комплексной терапии АС на-

ряду с энтеросорбентами, препаратами для регидратации, коррекции метаболического ацидоза и электролитного дисбаланса стали с успехом применяться средства, которые улучшают метаболическую активность печени, опосредованно снижают степень кетоацидоза [9,10,12,]. Одним из таких средств является Бетаргин (Фарматис С.А.С., Франция), действующими веществами которого являются аминокислоты аргинин и бетаин, которые успешно используются для восстановления гомеостаза и нормализации функции при первичных и вторичных поражениях печени [7]. Указанные аминокислоты обладают способностью уменьшать явления токсемии за счет непосредственного взаимодействия с эндогенными токсикантами, снижения выраженности цитолитического синдрома и нормализации белкосинтетической функции печени [4].

Кроме участия в синтезе белка аргинин участвует в метаболизме мочевины, способствует выделению конечных продуктов распада белка, участвует в биосинтезе оксида азота, оказывает антиоксидантное действие, нормализует микроциркуляцию в печени, снижает образование свободных радикалов, ликвидирует вазоконстрикцию.

Бетаин – липотропное вещество, играющее важную роль в биосинтезе фосфолипидов, образовании биомембран, окислении и утилизации жиров.

Ионы цитрата, содержащиеся в Бетаргине (в составе аргинина цитрата), способствуют процессу пищеварения в случае повышенной кислотности желудочного сока, уменьшают ацидоз, ликвидируют тошноту, чувство тяжести в желудке, метеоризм [3, 4].

Приятный вкус Бетаргина, обусловленный при-

Табл. 1.

Оценка степени тяжести проявлений ацетонемического синдрома

Показатели	Клиническая трактовка в баллах			
	0	1	2	3
температура тела	отсутствует	37,1-37,5	37,6-38,0	38,1-39,0 и выше
рвота	отсутствует	2-5 раз в сутки	5-10 раз в сутки	10 и более раз в сутки
боль в животе	отсутствует	слабая	умеренная	сильная
аппетит	сохранен	снижен	Резко снижен	отсутствует
вялость	отсутствует	незначительная	умеренная	выраженная
степень ацетонурии	-	+++	+++	++++

Табл. 2.

Динамика симптомов

Показатели	До лечения		3 сутки		5 сутки	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
лихорадка	2,57+0,20	2,53+0,21	1,10+0,15	1,30+0,12	0,20+0,06	0,25+0,07
рвота	2,01+0,20	1,98+0,15	0,22+0,08	0,30+0,06	0	0,10+0,03
боль в животе	1,80+0,17	1,90+0,14	0,56+0,10	0,59+0,08	0	0,20+0,04
аппетит	2,70+0,02	2,60+0,14	0,90+0,08	1,21+0,11	0,20+0,06	0,42+0,04
вялость	2,30+0,15	2,40+0,19	0,60+0,06	1,0+0,12	0,10+0,01	0,51+0,02
степень ацетонурии	2,86+0,4	2,82+0,37	1,36+0,08	1,46+0,18	0,14+0,09	0,21+0,07

сутствием в его составе сахарозы и виноградного натурального ароматизатора, позволяет применять его у детей разного возраста даже при отсутствии аппетита вследствие интоксикации.

Цель исследования

Анализ результатов применения Бетаргина в комплексной терапии детей с ацетонемическим синдромом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 57 детей с ОРВИ и острыми кишечными инфекциями разной этиологии в возрасте от 1 года до 9 лет, которые были распределены на две группы, аналогичные по возрастному составу, полу, степени выраженности симптомов АС. В первую группу вошли 29 детей, во вторую (контрольную) – 28.

Всем пациентам была назначена базисная терапия, включавшая: энтеросорбенты и пробиотики, дезинтоксикационную и регидрационную инфузионную терапию, противорвотные средства и панкреатические ферменты по показаниям. Все дети получали щелочное питье и ацетогенную диету.

Кроме того, 29 детей 1-ой группы получали Бетаргин в дозах: до 2 лет – по ½ ампулы 2 раза, 3-9 лет – по ½ ампулы 3 раза в день в половине стакана кипяченой воды в течение 5 дней на фоне базисной терапии. Эффективность метаболической терапии Бетаргином оценивалась по скорости обратного развития симптомов интоксикации, астенического синдрома и степени ацетонурии [11].

Степень выраженности интоксикационного, астенического синдромов и ацетонурии на 1-й, 2-ой, 3-й и 5-й дни стационарного лечения оценивали по 3х-бальной системе, предложенной А.П. Волосовцом и соавт.[3], в нашей модификации, приведенной в таб. 1.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии динамику уменьшения симптомов АС оценивали на 3 и 5 сутки. Сравнительные данные по группам представлены в таб. 2.

Исходя из полученных данных, наилучшей динамике на фоне проведения терапии Бетаргином подверглись такие симптомы как рвота и боль в животе, что можно связать с уменьшением степени выраженности ацетонурии ($p < 0,05$).

Кроме того, мы проанализировали продолжительность выраженного интоксикационного синдрома, который составил в 1 группе в среднем 3,7 дня, а в контрольной – 4,8 ($p < 0,05$). Средняя продолжительность госпитализации в группе больных, получавших Бетаргин, также оказалась достоверно меньшей и составила в среднем 4,4 дня (в группе контроля – 5,8 дней).

Выводы

1. Применение Бетаргина в комплексной терапии ацетонемического синдрома у детей с острыми респираторными и кишечными инфекциями статистически достоверно укорачивает продолжительность периода интоксикации, способствует более быстрому (по сравнению с контрольной группой) исчезновению диспептических жалоб, восстановлению аппетита, уменьшению степени выраженности ацетонурии.

2. Бетаргин хорошо переносится детьми: не отмечено ни одного случая побочных эффектов в период его приема.

Литература

1. Марушко Ю.В., Шеф Г.Г., Полковниченко Л.Н., Мошкина Т.В. Терапевтические подходы при ацетонемическом синдроме у детей // *Новости медицины и фармации* 2012. – № 1 (36). – С.4-5.
2. Ацетонемічний синдром у дітей: діагностика та лікування (Методичні рекомендації) // Березний В.В., Курило Л.В., Марушко Т.В. та ін. – Київ, 2007. – 17 с.
3. Березной В. В., Корнева В. В., Козачук В.Г. и др. Ацетонемический синдром у детей – тактические шаги доктора-практика // *Современная педиатрия*. – 2012. – № 2. – С.96-101.
4. Лука Е.А., Ярошевская Т.В., Недава О.А., Сапа Н.Б. Новые подходы к лечению детей с ацетонемическим синдромом // *Новости медицины и фармации* 2011. – № 3 (30). – С.4-5.
5. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Колкина А.Н. и др. Ацетонемический синдром у детей: современный взгляд на проблему // *Здоровье ребенка* 2009. – № 6. – С.76-81.
6. Гепатопротекторы / С.В. Оковитый, Н.Н. Безбородкина и др. – М: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 112 с.
7. Євграфова Н. Б., Квашичина Л.В., Родіонов В.П. Стан екзокринної функції підліткової залози у дітей з ацетонемічним синдромом // *Перинатологія і педиатрія*. – 2006. – № 3. – С.106-108.
8. Зрячкин Н.П., Хмилевская С.А., Зайцева Г.В. и др.. Особенности ацетонемического синдрома у детей // *Российский педиатрический журнал*. – 2013. – № 3. – С.22-26.
9. Корнева В.В., Козачук В.Г., Курило Л.В. и др. Индивидуальные подходы в терапии ацетонемического синдрома у детей // *Современная педиатрия*. – 2012. – № 8. – С.101-108.
10. Михайлова Е.В., Утц П.А., Чудакова Т.К. Ацетонемический синдром при острых кишечных инфекциях у детей и методы его коррекции // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. – 2009. – № 1. – С.144-148.
11. Руселевич М.В. Диагностика ацетонемического синдрома у детей с использованием тестов СИТОЛАВТМ // *Дитячий лікар*. – 2011. – № 2 (9). – С. 24-25.
12. Sticker G.B. Relationship between cyclic vomiting syndrome and migraine // *Clin. Pediatr.* – 2005. – 44. – 505-8.

Современные возможности метаболической терапии ацетонемического синдрома у детей

Н.В. Коньшева, Я.Ю. Галаева, И.С. Евтушенко, А.А. Галаева, Е.М. Доля

В статье описаны причины и клинические проявления ацетонемического синдрома у детей. Обоснована метаболическая терапия данного синдрома. Показан положительный клинический опыт применения препарата Бетаргин.

Цель исследования: анализ результатов применения Бетаргина в комплексной терапии детей с ацетонемическим синдромом.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 57 детей с ОРВИ и острыми кишечными инфекциями разной этиологии в возрасте от 1 года до 9 лет, которые были распределены на две группы, аналогичные по возрастному составу, полу, степени выраженности симптомов АС. В первую группу вошли 29 детей, во вторую (контрольную) – 28.

Выводы: 1. Применение Бетаргина в комплексной терапии ацетонемического синдрома у детей с острыми респираторными и кишечными инфекциями статистически достоверно укорачивает продолжительность периода интоксикации, способствует более быстрому (по сравнению с контрольной группой) исчезновению диспептических жалоб, восстановлению аппетита, уменьшению степени выраженности ацетонурии. 2. Бетаргин хорошо переносится детьми: не отмечено ни одного случая побочных эффектов в период его приема.

Ключевые слова: ацетонемический синдром, метаболическая терапия, Бетаргин

Modern approaches towards of acetonemic syndrome metabolic treatment

N.V. Konisheva, Y.J. Galayeva, I.S. Yevtushenko, A.A. Galayeva, O.M. Dolia

Acetonemic syndrome (AS) is a complex of symptoms due to high blood levels of ketone bodies such as acetone, acetoacetate and β -hydroxybutyric acid which are main products of incomplete fatty acid oxidation during some metabolism violations. Acetonemic syndrome shows linkage between a severe course of acute intestinal infections and respiratory viral infections. Stress, severe intoxication, fever and the associated acceleration of metabolism, cholestasis, toxic liver damage in these diseases on the background of the age discrepancy in the correlation between maturation and development of various organ systems and regulation of their physiological functions causes high frequency acetonemic syndrome cases in children of preschool and younger school age.

Recently it has been noted the successful administration of certain drugs that enhance the metabolic activity of the liver, and indirectly decrease ketoacidosis level in complex therapy of AS along with chelators, drugs for rehydration, correctors of metabolic acidosis and electrolyte imbalance [9,10,12,]. One of such drugs is Betargine (Pharmetis S.A.S., France), made out of active substances such as amino acids arginine and betaine which are successfully used to restore homeostasis and normalize the function during primary and secondary liver lesions [7]. These amino acids have the ability to reduce the effects of toxemia due to direct interaction with the endogenous toxicants, decreasing the intensity of cytolytic syndrome and restoring normal protein synthesis by the liver [4]. Arginine is involved in protein synthesis and metabolism of urea, promotes the secretion of the final degradation products of the protein, involved in biosynthesis of nitric oxide, shows antioxidant effect and normalizes microcirculation in the liver, reduces the formation of free radicals and eliminates vasoconstriction.

Citric ions present in Betargine (consisting of arginine citrate) contribute to the digestive process in the case of increased acidity of gastric juice, reduce acidosis, eliminate nausea, reduce a feeling of heaviness in the stomach and flatulence [3, 4].

We conducted the analysis of the Betargine treatment results as a part of complex therapy of children with acetonemic syndrome. We examined 57 children with acute respiratory viral infection and acute intestinal infections of various etiologies aging from 1 year to 9 years who were divided into two groups according to similarity of age, gender, severity of acetonemic syndrome symptoms.

All examined patients were administered basic therapy including enterosorbents and probiotics, detoxication and rehydration infusion therapy, antiemetic and indicated pancreatic enzymes. All children received alkaline drinking and acetogenic diet. The efficiency of metabolic therapy in the group of patients who received Betargine, was assessed by decreasing rate of intoxication symptoms, asthenic syndrome and the degree of acetonuria on the 1st, 2nd, 3rd and 5th days of inpatient treatment.

Treatment of acetonemic syndrome by Betargine in children with acute respiratory and intestinal infections demonstrated statistically significant decrease of the period of intoxication, contributes in more rapid (in comparison with the control group) diminishing of dyspeptic complaints, restored appetite and reduced the severity of acetonuria.

The Betargine does not possess any side effects in patients during all period of treatment.

Keywords: Acetonemic syndrome, metabolic treatment, Betargin

ПРОБЛЕМЫ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАБОТЫ НОРМАЛЬНОГО И ИЗМЕНЕННОГО МИОКАРДА

А.В. Пасечник, А.Е. Кузовников

Кафедра общей патологии и патологической физиологии
Медицинский факультет

Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Энергетика миокарда отличается рядом существенных особенностей, которые надо иметь в виду, чтобы разобраться в патогенезе его поражений. Сердце не имеет существенных запасов энергосубстратов. Гликолиз играет весьма небольшую роль в энергетическом метаболизме миокарда. Особое место в энергетике миокарда занимает лактат. Его вклад в энергетический обмен миокарда может достигать 65 и даже 90%. Другой специфической особенностью энергетического обмена в сердечной мышце является значительная доля свободных жирных кислот среди окисляемых субстратов, особенно натошак и в состоянии покоя. В целом организм снабжение тканей кислородом может возрастать, в среднем, в 3 раза за счет более полной диссоциации оксигемоглобина. Увеличить же уровень снабжения миокарда кислородом за счет более интенсивного его экстрагирования практически невозможно. По этой причине любое увеличение функциональной нагрузки, повышающее потребность миокарда в кислороде, требует соответствующего увеличения коронарного кровотока. При уменьшении снабжения сердца кровью быстро нарушается аэробный энергетический метаболизм в миокарде и немедленно ухудшается сократительная функция сердечной мышцы. В условиях же гипоксии важна максимально быстрая мобилизация резервов анаэробной энергетической системы сердца, достигаемая в том числе и за счет применения ряда метаболических кардиопротекторных лекарственных средств.

Ключевые слова: сердце, энергетический метаболизм, лактат, свободные жирные кислоты, кислородный резерв, коронарная недостаточность, ишемия миокарда.

Энергетика миокарда отличается рядом существенных особенностей, которые надо иметь в виду, чтобы разобраться в патогенезе его поражений [1]. Сердце не имеет сколько-нибудь существенных запасов энергетических субстратов. При этом надежность энергоснабжения миокарда в известной мере возникает при использовании широкого диапазона окисляемых соединений [2]. Гликолиз играет весьма небольшую роль в энергетическом метаболизме миокарда в связи с тем, что при анаэробном окислении глюкозы образуется в 19 раз меньше молекул АТФ, чем при ее полном аэробном окислении в цикле Кребса (2 молекулы АТФ вместо 38 — в митохондриях).

Особое место в энергетике миокарда занимает молочная кислота (лактат), которая лишь через один промежуточный этап (образование и декарбоксилирование пирувата) поступает в цикл трикарбоновых кислот [3]. Вклад молочной кислоты, образующейся в больших количествах в процессе гликолиза в скелетных мышцах при интенсивной физической нагрузке, в энергетический обмен миокарда может достигать 65% и даже 90%. Другой специфической особенностью энергетического

обмена в сердечной мышце является значительная доля свободных жирных кислот среди окисляемых субстратов, особенно натошак и в состоянии покоя [1, 4]. На окисление жиров может расходоваться до 60—70% потребляемого сердцем кислорода. При физической нагрузке относительный вклад свободных жирных кислот в энергетику миокарда заметно уменьшается, хотя абсолютное их потребление даже возрастает. Это происходит за счет резкого увеличения использования миокардом при нагрузке молочной кислоты [3, 4].

При полном окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты образуется до 44 молекул АТФ, в то время как при полном окислении одной молекулы глюкозы — до 38 молекул АТФ. Однако при образовании одного и того же количества АТФ в случае окисления жирных кислот требуется несколько больше кислорода, чем в случае окисления глюкозы. Поэтому при ограниченной доставке кислорода к миокарду использование глюкозы более выгодно [2, 5]. Энергетический обмен в миокарде имеет аэробный характер. Около 85% энергии, расходуемой при функционировании сердца, вырабатывается с участием кислорода, и лишь 15% потребляемой энергии запасается в процессе анаэробного гликолиза. Даже максимальная активация гликолиза в условиях гипоксии миокарда не может обеспечить адекватный потребностям уровень энергообеспечения [1, 4, 5]. Это определяется весьма высоким уровнем потребления миокардом кислорода. В покое сердце потребляет 8—10 мл кислорода на 100 г ткани в минуту. Это примерно в 15 раз выше, чем средний уровень потребления кислорода другими органами и тканями, и в 2 раза выше уровня потребления головного мозга [5].

Экстракция кислорода из притекающей крови в миокарде очень эффективна. Если, в среднем в организме поглощается из притекающей крови до 30% содержащегося в ней кислорода, то миокардом его экстрагируется 70—75% даже в условиях относительного покоя. В большинстве органов и тканей имеется определенный кислородный резерв, который может быть использован путем увеличения степени экстракции при возрастании функциональной активности и, соответственно, уровня метаболизма, а также в условиях снижения уровня кровоснабжения [3, 4].

В целом организме снабжение тканей кислородом может возрасть, в среднем, в 3 раза за счет более полной диссоциации оксигемоглобина. Увеличить же уровень снабжения миокарда кислородом за счет более интенсивного его экстрагирования практически невозможно. Поэтому даже небольшое ограничение коронарного кровотока приводит к снижению кислородного обеспечения миокарда. По этой же причине любое увеличение функциональной нагрузки, повышающее потребность миокарда в кислороде, требует соответствующего увеличения коронарного кровотока [2, 5].

При этом чрезвычайно важно сохранять соответствие уровня коронарного кровотока уровню кислородной потребности миокарда. При уменьшении снабжения сердца кровью быстро нарушается аэробный энергетический метаболизм в миокарде и немедленно ухудшается сократительная функция сердечной мышцы [2, 4].

В условиях же гипоксии важна максимально быстрая мобилизация резервов анаэробной энергетики сердца, которая может быть достигнута в том числе и за счет применения ряда метаболических кардиопротекторных лекарственных средств (триметазида, ранолазина и т.п.). При этом важно учитывать минимальное влияние этих препаратов на системную и органно-тканевую гемодинамику, а также исключительно внутриклеточный, метаболический характер их действия [5].

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Mathis D., Vence L., Benoist C. // *Nature*. — 2001. — 414. — P. 792—798.
- [2] Lipson K.L., Fonseca S.G., Urano F. // *Curr. Mol. Med.* — 2006. — 6. — P. 71—77.
- [3] Veldman B.A., Vervoort G., Blom H., Smits P. // *Diabet Med.* — 2005. — 22. — P. 301—305.
- [4] Ghibelli L., Coppola S., Fanelli C., Rotilio G., Civitareale P., Scovassi S.I., Ciriolo M.R. // *FASEB J.* — 1999. — 13. — P. 2031—2036.
- [5] Steegborn C., Clausen T., Sondermann P., Jacob U., Worbs M., Marinkovic S., Huber R., Wahl M.C. // *J Biol Chem.* — 1999. — 274. — P. 12675—12684.

POWER MAINTENANCE PROBLEMS OF THE NORMAL AND CHANGED MYOCARDIAL WORK

A.V. Pasechnik, A.E. Kuzovnikov

Department of general pathology and pathological physiology

Medical faculty

Russian Peoples' Friendship University

Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

The power of a myocardium differs a number of essential features, which should be meant to understand in pathogenesis its defeats. Heart has no essential stocks of the energy substrates. Glycolysis plays rather small role in the myocardial energy metabolism. Lactate plays the special rule in the myocardial energetic process. Its contribution to myocardial power can achieve 65 and even 90%. Other specific feature of a power exchange in a cardiac muscle is the significant share of free fat acids among oxidized substrates, especially on an empty stomach and in a condition of rest. Supply of fabrics by oxygen can increase in the whole organism, on the average, in 3 times due to fuller oxyhaemoglobin dissociation. To increase a level of the oxygen supply to a myocardium due to more intensive oxygen extraction it is practically impossible. For this reason any increase in the functional loading increasing of the myocardial oxygen need, demands meeting increase in the coronary blood-groove. At reduction of the blood supply to the heart the aerobic power metabolism in a myocardium is quickly broken and the cardiac muscle contractility function immediately worsens. In hypoxical conditions as much as possible fast mobilization of the myocardial anaerobic energetic reserves, including due to application of some metabolic cardioprotective medical drugs, is important.

Keywords: heart, energy metabolism, lactate, free fat acids, oxygen reserve, coronary insufficiency, myocardial ischemia.

**ИЗУЧЕНИЕ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ
ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП
В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ
ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ**

А.В. Воронков, К.А. Мирошниченко, Д.И. Поздняков, А.А. Потапова

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский университет»*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии*

Хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ) – тяжелое нейродегенеративное заболевание, способное поражать людей всех возрастов и профессий. Целью исследования явилось изучение воздействия препаратов различных фармакологических групп на течение экспериментально вызванной ХТЭ. Материалы и методы. Модель патологии была воспроизведена посредством падения груза, массой 150 г с высоты 0,5 м, на теменную область черепной коробки крыс в течение 7 дней. Результаты. Исходя из результатов эксперимента установлено восстановление когнитивных функций и снижение концентраций маркеров нейродеградации при применении препаратов: Церебро, Пантогам, Гипоксен, Стимол, Фенибут. Выводы: проанализировав экспериментальные данные, можно предположить наличие у исследуемых препаратов церебропротекторной активности и возможности их использования при терапии хронической травматической энцефалопатии.

Ключевые слова: хроническая травматическая энцефалопатия, ноотропы, антигипоксантами.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-2(74)-48-52

**STUDY OF CEREBROPROTECTIVE EFFECT OF DRUGS
OF DIFFERENT GROUPS IN EXPERIMENTAL CHRONIC
TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY**

A.V. Voronkov, K.A. Miroshnichenko, D.I. Pozdnyakov, A.A. Potapova

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – affiliate of the FSBEI HE «The Volgograd State
Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,*

department of pharmacology with clinical pharmacology course

Chronic traumatic encephalopathy (CTE) is a severe neurodegenerative disease that can affect people of all ages and professions. The aim of the study was to study the effects of drugs of different pharmacological groups on the course of CTE. Materials and methods. The pathology model was reproduced by dropping a 150 g load from a height of 0.5 m onto the parietal region of the rat skull for 7 days. Results. Based on the results of the experiment, the restoration of cognitive functions and a decrease in the concentration of markers of neurodegradation was established with the use of Cerepro, Panthogam, Hypoxene, Stimol, Phenibut. Conclusions: having analyzed the experimental data, it is possible to assume the presence of cerebroprotective activity in the studied drugs and the possibility of their use in the treatment of chronic traumatic encephalopathy.

Key words: chronic traumatic encephalopathy, nootropics, antihypoxants.

Хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ) – это комплексное прогрессирующее заболевание головного мозга, характеризующееся дегенерацией клеток центральной нервной системы, приводящей к развитию дисфункций нейронов и нейроглии, которые в свою очередь определяют клинические проявления данной патологии: когнитивные, сенсомоторные, двигательные расстройства [8]. Этиологией ХТЭ является повторяющаяся черепно-мозговая травма, различного происхождения и силы тяжести.

Также имеются литературные сведения о пагубном влиянии стресса на развитие ХТЭ, что делает данную патологию более социально значимой, чем предполагалось ранее [6]. Диагностическим признаком ХТЭ является обнаружение

повышенной концентрации биомаркеров нейродеградации: бета-амилоида (Аβ), глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), нейронспецифичной енолазы (NSE), белка группы S100 (S100B).

В настоящее время эффективные методы профилактики и лечения ХТЭ сводятся, как правило, к двум стратегиям: использование индивидуальных средств защиты, либо применение лекарственных препаратов, относящихся к различным фармакотерапевтическим группам: ноотропы (холина альфосцерат, гопантеновая кислота), средства метаболического действия (L-цитруллин), антигипоксантами (полидигидроксифенилентиосульфат натрия) и транквилизаторы – стрессопротекторы (аминофенилмасляная кислота).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение способности таких препаратов, как Церебро, Пантогам, Гипоксен, Стимол, Фенибут, снижать уровень когнитивного дефицита и концентрацию маркеров нейродеградации в условиях экспериментальной ХТЭ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты были выполнены на крысах-самцах линии *Wistar* с массой 240–270 г. Число животных в одной группе составляло 10 особей. Манипуляции, производимые с крысами, были выполнены в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Модель ХТЭ у крыс формировали путем прямого воздействия груза массой 150 г на теменную область черепа, с высоты 50 см, в течение семи дней (один удар в сутки) [7]. Изучаемые препараты применяли перорально, спустя 30 минут после травмирования животных, также в течение семи дней. Препарат Церебро (Верофарм, РФ) вводили в дозе 100 мг/кг, Пантогам («ПИК-ФАРМА ПРО», РФ) 100 мг/кг, Гипоксен («Олифен корпорация», Россия) 25 мг/кг, Стимол (Biocodex, Франция) 25 мг/кг, Фенибут («ОлайнФарм», Латвия) 25 мг/кг [1]. Крысам группы негативного контроля (НК) вводили в эквивалентном количестве физиологический раствор натрия хлорида. По истечении семи суток после последнего введения исследуемых препаратов были оценены когнитивные функции животных в тестах «экстраполяционное избавление» (ТЭИ) и «условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ).

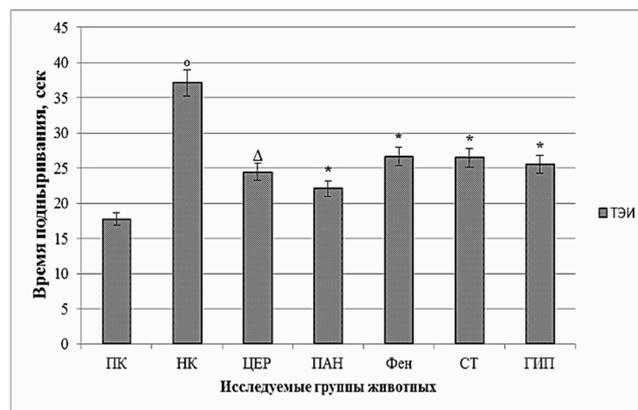
Далее было изучено изменение концентрации маркеров нейродеградации Аβ, GFAB, NSE, S100B, при помощи метода твердофазного иммуноферментного анализа, используя видоспецифичные наборы реактивов производства компании *Cloud Clone Corp.* (США). Определение концентрации Аβ выполняли в супернатанте головного мозга, а других биомаркеров – в сыворотке крови. Проведение анализа соответствовало прилагаемой производителем инструкции.

Оценка данных, полученных в ходе исследования, выполнена при помощи метода вариационной статистики с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc.). Для обработки результатов эксперимента был использован критерий сравнения Ньюмена – Кейсла.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении когнитивных функций крыс отмечено, что у животных группы положительного контроля (ПК) время, необходимое для выполнения задачи в тесте ТЭИ, было равное ($18,100 \pm 6,861$) с, что сопоставимо с ранее проведенными исследованиями (рис. 1) [5].

В то же время у группы крыс НК данный период увеличился на 136,1 % ($p < 0,05$), относительно животных группы ПК. При введении крысам Церебро, Пантогама и Фенибута наблюдалось уменьшение времени, затрачиваемого для выполнения задачи, по сравнению с группой животных НК, на 71,2 % ($p < 0,01$), на 68,3 % ($p < 0,05$) и 39,3 % ($p < 0,05$) соответственно. На фоне применения Стимола и Гипоксена установлено сокращение периода до «подныривания» крыс, относительно животных группы НК, на 40,2 % ($p < 0,05$) и 45,9 % ($p < 0,05$) соответственно.



Статистически значимо (критерий Ньюмена – Кейсла) относительно ПК группы животных ($p < 0,05$), относительно крыс НК группы ($*p < 0,05$; $\Delta p < 0,01$).

Рис. 1. Результаты определения когнитивных функций исследуемых групп животных в тесте ТЭИ в условиях экспериментальной ХТЭ и ее коррекции, здесь и далее:

- ПК – группа животных положительного контроля;
- НК – группа крыс негативного контроля;
- ПАН – группа крыс, которым вводили Пантогам;
- ЦЕР – группа животных, получавшая Церебро;
- Фен – крысы группы, которые получали Фенибут;
- СТ – группа крыс, получавшая Стимол;
- ГИП – группа животных, которым вводили препарат гипоксен

Исходя из данных оценки состояния когнитивных функций крыс, в тесте УРПИ, установили, что у животных группы ПК период времени латентного захода крыс в темный отсек был равен ($34,000 \pm 3,586$) с (табл.).

У группы животных НК значение исследуемого показателя уменьшилось на 67,5 % ($p < 0,05$), по сравнению с данными крыс группы ПК, что характеризует проявление когнитивного дефицита [4].

При применении Церебро, Пантогама и Фенибута было отмечено увеличение периода латентного захода в темный отсек установки, по отношению к животным группы НК, на 184,1 % ($p < 0,05$), в 2,7 раза ($p < 0,01$), в 3,1 раза ($p < 0,05$).

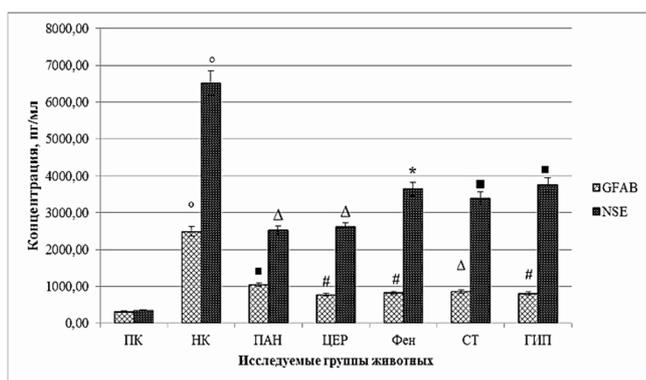
На фоне введения Стимола и Гипоксена установлено удлинение времени латентного захода животных в 2,2 раза ($p < 0,05$) и в 2,7 раза ($p < 0,05$) соответственно относительно крыс группы НК.

Определение состояния когнитивных функций исследуемых групп крыс в тесте УРПИ в условиях экспериментальной ХТЭ и ее коррекции

Показатель	ПК	НК	ХА	ГК	Фен	СТ	ГИП
Количество заходов	1,0 ± 0,0	1,350 ± 0,694	1,230 ± 0,497	1,0 ± 0,000	1,0 ± 0,0	1,370 ± 0,111	1,0 ± 0,0
Время первого захода, с	34,420 ± 3,025	9,960 ± 3,586°	31,000 ± 4,231	41,58 ± 1,435	46,100 ± 3,008	31,600 ± 2,698	36,600 ± 3,574
Время в светлом, с	118,02 ± 0,658	116,000 ± 1,257	117,00 ± 0,538	117,9 ± 4,058	116,900 ± 4,648	118,500 ± 2,358	117,200 ± 3,208

При оценке изменений содержания биомаркеров нейродеградации установлено, что количество GFAB у группы животных ПК было (310,920 ± 12,203) пг/мл (рис. 2).

В то же время у крыс группы НК наблюдалось повышение концентрации исследуемого показателя, по сравнению с аналогичным значением группы животных ПК в 7,2 раза ($p < 0,001$), что характеризует развитие нейродеградации в условиях экспериментальной ХТЭ. На фоне введения Пантогама, Церебро, Фенибута наблюдалось снижение концентрации GFAB, относительно крыс группы НК, на 138,4 % ($p < 0,02$), в 2,1 раза ($p < 0,001$), в 1,9 раза ($p < 0,001$) соответственно. При применении Стимола и Гипоксена установлено уменьшение концентрации GFAB на 189,6 % ($p < 0,01$) и в 2,1 раза ($p < 0,001$), по отношению к животным группы НК.



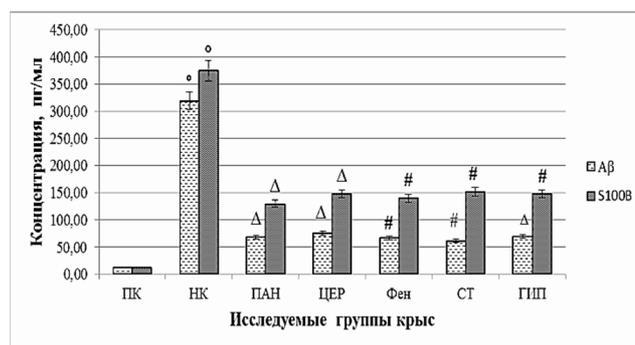
Статистически значимо (критерий Ньюмена – Кейлса) относительно ПК группы животных ($^{\circ}p < 0,001$), относительно крыс НК группы (* $p < 0,05$; # $p < 0,001$; $\Delta p < 0,01$; $\blacksquare p < 0,02$).

Рис. 2. Оценка содержания GFAB и NSE у исследуемых групп животных в условиях ХТЭ и ее коррекции

При изучении содержания NSE установлено, что его значение у группы крыс ПК составляло (345,220 ± 8,592) пг/мл (рис. 2), что соответствует ранее полученным данным [10]. Концентрация NSE у животных группы НК возросла в 18,3 раза ($p < 0,01$), по отношению к группе крыс ПК.

На фоне введения Пантогама, Церебро, Фенибута установлено уменьшение содержания NSE, относительно животных группы НК, на 157,2 % ($p < 0,01$), на 150,8 % ($p < 0,01$), на 77,2 % ($p < 0,05$). При применении Стимола и Гипоксена отмечено снижение концентрации NSE на 92,2 % ($p < 0,02$) и на 73,6 % ($p < 0,02$), по сравнению с группой крыс НК.

Содержание Аβ у животных группы ПК отмечено на уровне (11,980 ± 0,359) пг/мл (рис. 3), что согласуется с данными литературных источников [9]. У крыс группы НК наблюдалось повышение концентрации исследуемого маркера, по сравнению с животными группы ПК, в 25,8 раза ($p < 0,001$), что является показателем нейродеградации у крыс в условиях смоделированной ХТЭ. На фоне введения Пантогама, Церебро, Фенибута отмечено достоверно значимое уменьшение количества Аβ, в 3,6 раза ($p < 0,01$), в 3,1 раза ($p < 0,01$), в 3,7 раза ($p < 0,001$), относительно крыс группы НК. При применении Стимола и Гипоксена установлено снижение концентрации Аβ, по отношению к группе животных НК, в 4 раза ($p < 0,001$) и в 3,6 раза ($p < 0,01$).



Статистически значимо (критерий Ньюмена – Кейлса) относительно ПК группы животных ($^{\circ}p < 0,001$), относительно крыс НК группы (# $p < 0,001$; $\Delta p < 0,01$).

Рис. 3. Определение содержания Аβ и S100B у исследуемых групп животных в условиях экспериментальной ХТЭ и ее коррекции

Концентрация белка S-100B у группы крыс ПК определена на уровне (12,920 ± 0,445) пг/мл, что согласуется с данными литературы [5]. Содержание исследуемого параметра у животных группы НК возросло в 29 раз ($p < 0,001$), по отношению к крысам группы ПК. При введении Пантогама, Церебро, Фенибута наблюдалось уменьшение концентрации S-100B, по сравнению с группой животных НК, на 182,4 % ($p < 0,01$), на 153,1 % ($p < 0,01$), на 165,9 % ($p < 0,001$). На фоне применения Стимола и Гипоксена установлено снижение содержания S-100B на 146,9 % ($p < 0,001$) и на 153,1 % ($p < 0,001$), относительно крыс группы НК.

Патогенез ХТЭ представлен комплексом механизмов, обусловленных недостаточным уровнем

физиологических обменных процессов и нарушением метаболических систем головного мозга. Так, холина альфосцерат в организме метаболизируется в холин, который стимулирует синтез ацетилхолина, в свою очередь, последний стимулирует холинэргическую передачу импульсов. Таким образом, восстанавливается функция рецепторов, улучшается мозговой кровоток, тем самым нормализуя обменные процессы, что выражается в устранении когнитивного дефицита у крыс на 184,1 % ($p < 0,05$) в тесте УРПИ и на 71,2 % ($p < 0,01$) в тесте ТЭИ, по отношению к группе крыс НК [3]. Гопантенная кислота и Фенибут, механизм действия которых обусловлен наличием в своей структуре гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), стимулируя ГАМК_B-рецептор-канальный комплекс, воздействуя на передачу нервных импульсов, нормализуют метаболизм нейронов и глии, посредством увеличения скорости кровообращения мозга, что находит отражение в достоверно меньшей концентрации таких показателей, как GFAB на 138,4 % ($p < 0,02$) и в 1,9 раза ($p < 0,001$) соответственно, NSE на 157,2 % ($p < 0,01$) и на 77,2 % ($p < 0,05$), относительно животных группы НК. Фармакологический эффект Стимол и Гипоксена обусловлен стимулирующим действием на активность митохондрий, в виде поддержания аэробных процессов метаболизма, посредством воздействия на ферменты дыхательной цепи, что препятствует образованию лактата и дальнейшему каскаду патобиохимических процессов, характерных для ХТЭ, вышеперечисленное отражается в виде снижения концентрации Аβ в 4 раза ($p < 0,001$) и в 3,6 раза ($p < 0,01$), и S100B на 146,9 % ($p < 0,001$) и на 153,1 % ($p < 0,001$), относительно крыс группы НК [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальная модель ХТЭ, как видно из результатов исследования, приводит к дегенерации клеток центральной нервной системы, что выражается в повышенной концентрации маркеров патологических состояний головного мозга у животных группы НК, по сравнению со значениями группы крыс ПК.

В то же время гибель нейронов и глии подтверждается развитием когнитивного дефицита.

Применение вышеперечисленных препаратов оказывает воздействие на течение заболевания, в виде снижения концентрации биомаркеров нейродеградации и некотором восстановлении когнитивных функций, по отношению к животным группы НК, что позволяет предположить наличие церебропротекторной активности.

По степени выраженности фармакологического эффекта исследуемые препараты можно расположить в следующем порядке: Стимол > Фенибут > Гопантенная кислота > Гипоксен > Холина альфосцерат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронков А.В., Мирошниченко К.А., Поздняков Д.И. и др. Производные пиримидина – перспективные корректоры метаболических и функциональных нарушений головного мозга в условиях хронической травматической энцефалопатии // Вестник смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – № 3 (18). – С. 18–24.
2. Громова О.А., Захарова И.Н., Торшин И.Ю. и др. О патофизиологической терапии астении у детей препаратами цитруллина малат // Медицинский совет. – 2017. – № 19.
3. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные расстройства. Применение холина альфосцерата // Нервные болезни. – 2013. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sosudistye-kognitivnye-rasstroystva-primeneniye-holina-alfostserata> (дата обращения: 08.11.2019).
4. Тюренок И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И. Изменение мнестической и психоэмоциональной функции у животных с недостаточностью половых гормонов и коррекция их ГАМК-ергическими средствами // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8, № 1 (2).
5. Heidari K., et al. Prediction of neuropsychological outcome after mild traumatic brain injury using clinical parameters, serum S100B protein and findings on computed tomography // Brain injury. – 2015. – No. 1 (29). – P. 33–40.
6. McKee A.C., Stein T.D., Kiernan P.T., Alvarez V.E. The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy // Brain pathology. – 2015. – No. 3 (25). – P. 350–364.
7. Pozdnyakov D.I., et al. The administration of the new pyrimidine derivative-4-{2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-Vinyl]-6-Ethyl-4-Oxo-5-Phenyl-4H-Pyrimidine-1-Il} Benzulfamide restores the activity of brain cells in experimental chronic traumatic encephalopathy by maintaining mitochondrial function // Medicina. – 2019. – No. 7 (55). – P. 386.
8. Randy V.O., Lili-Naz H. Pathological Assessment of Chronic Traumatic Encephalopathy: Review of Concepts and Methodology // Academic forensic pathology: the official publication of the national association of medical examiners. – 2018. – С. 555–564. – ISSN: 1925-3621. – <https://doi.org/10.1177/1925362118797729> 2018.
9. Smith D.H., et al. Immediate coma following inertial brain injury dependent on axonal damage in the brainstem // Journal of neurosurgery. – 2000. – No. 2 (93). – P. 315–322.
10. Whalley K., O'Neill P., Ferretti P. Changes in response to spinal cord injury with development: Vascularization, hemorrhage and apoptosis // Neuroscience. – 2006. – No. 137. – P. 821–832. – doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.07.064.

REFERENCES

1. Voronkov A.V., Miroshnichenko K.A., Pozdnyakov D.I., et al. Proizvodnyye pirimidina – perspektivnyye korrektory metabolicheskikh i funktsional'nykh narusheniy golovnogo mozga v usloviyakh khronicheskoy travmaticheskoy entsefalopatii [Pyrimidinederivatives – promising correctors of metabolic and functional brain disorders in chronic traumatic encephalopathy]. *Vestnik smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* [Bulletin of the Smolensk State Medical Academy], 2019, no. 3 (18), pp. 18–24. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Gromova O.A., Zakharova I.N., Torshin I.Yu., et al. O patofiziologicheskoy terapii astenii u detey preparatami tsitrullina malat [On the pathophysiological treatment

of asthenia in children with citrulline amalate]. *Medicinskij sovet* [Medical council], 2017, no. 19. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Parfenov V.A. Sosudistyye kognitivnyye rasstroystva. Primeneniye kholina alfostserata [Vascular cognitive impairment. The use of choline alfoscerate] *Nervnyye bolezni* [Nervous diseases], 2013, no. 2; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sosudistyye-kognitivnyye-rasstroystva-primenenie-holina-alfostserata> (date of viewing: 08.11.2019). (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Robertus A.I. Izmeneniye mnesticheckoy i psikhoemotsional'noy funktsii u zhivotnykh s nedostatochnost'yu polovykh gormonov i korrektsiya ikh GAMK-yergicheskimi sredstvami [Change in mnestic and psychoemotional function in animals with sex hormone deficiency and their correction with GABA-ergic means]. *Psihofarmakologiya i biologicheskaja narkologiya* [Psychopharmacology and Biological Narcology]. 2008, vol. 8, no. 1 (2). (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Heidari K., et al. Prediction of neuropsychological outcome after mild traumatic brain injury using clinical parameters, serum S100B protein and findings on computed tomography. *Brain injury*, 2015, no. 1 (29), pp. 33–40.

6. McKee A.C., Stein T.D., Kiernan P.T., Alvarez V.E. The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. *Brain pathology*, 2015, no. 3 (25), pp. 350–364.

7. Pozdnyakov D.I., et al. The administration of the new pyrimidine derivative—4-{2-[2-(3, 4-Dimethoxyphenyl)-Vinyl]-6-Ethyl-4-Oxo-5-Phenyl-4H-Pyrimidine-1-Il} benzulfamide restores the activity of brain cells in experimental chronic traumatic encephalopathy by maintaining mitochondrial function. *Medicina*, 2019, no. 7 (55), pp. 386.

8. Randy V.O., Lili-Naz H. Pathological assessment of chronic traumatic encephalopathy: review of concepts and methodology. *Academic forensic pathology: the official publication of the national association of medical examiners*, 2018, pp. 555–564; ISSN: 1925-3621; URL: <https://doi.org/10.1177/1925362118797729> 2018.

9. Smith D.H., et al. Immediate coma following inertial brain injury dependent on axonal damage in the brainstem. *Journal of neurosurgery*, 2000, no. 2 (93), pp. 315–322.

10. Whalley K., O'Neill P., Ferretti P. Changes in response to spinal cord injury with development: Vascularization, hemorrhage and apoptosis. *Neuroscience*. 2006. no. 137, pp. 821–832; doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.07.064.

Контактная информация

Воронков Андрей Владиславович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», e-mail: prohor.77@mail.ru

УДК 616.36:599.233+615.015

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСЕНА НА АКТИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В. Е. НОВИКОВ, Е. И. КЛИМКИНА, Л. И. УСАЙ

Смоленская государственная медицинская академия

В эксперименте на крысах изучена активность свободнорадикального окисления (по концентрации ТБК-активных продуктов в сыворотке крови) в условиях хронической алкогольной интоксикации. Показано, что синтетический полихинон гипоксен в дозе 20 мг/кг ингибирует процессы липидной пероксидации, индуцированные алкоголем, и может быть использован в качестве гепатопротектора.

Одной из основных причин алкогольного поражения печени является накопление активного токсического метаболита алкоголя – ацетальдегида. Дезинтоксикация большого количества ацетальдегида обедняет гепатоцит по основному антиоксидантному соединению – свободному глутатиону. Это ведет к накоплению свободных радикалов, стимуляции перекисного окисления липидов. Токсические продукты перекисного окисления липидов еще в большей степени увеличивают дефицит глутатиона, что приводит к повреждению мембран гепатоцитов и их цитолизу. Для лекарственной коррекции нарушений функции печени широко используют гепатопротекторные средства. В последние годы большую популярность получили препараты метаболического типа действия – синтетические антиоксиданты-антигипоксанты, способные регулировать протекание процессов свободнорадикального окисления, оказывать протекторное действие на ткани организма в условиях гипоксии, интоксикации и других вредных воздействий. Так, ранее нами показано гепатопротекторное действие синтетического тиолового соединения гипоксена в условиях токсического гепатита [2, 3].

В настоящей работе мы исследовали влияние гипоксена на активность свободнорадикального окисления (СРО) при хронической алкогольной интоксикации.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на белых беспородных крысах массой 150–250 г. Все животные были разделены на 3 группы: 1-я группа – интактные крысы; 2-я группа – контрольная, крысам в течение месяца внутрижелудочно через зонд вводили 40%-ный спирт этиловый в дозе 1 мл на 100 граммов массы животного; 3-я группа – опытная, на фоне всего периода алкогольной интоксикации получала гипоксен. Препарат вводили в дозе 20 мг на кг массы животного внутрижелудочно за 1 час до введения алкоголя.

На 31-е сутки от начала интоксикации животных подвергали декапитации, в момент которой производился забор крови. Кровь подвергали центрифугированию в течение 15 мин при 3000 оборотов в минуту. Полученную в результате центрифугирования сыворотку подвергали биохимическому исследованию для определения активности СРО.

Мы использовали метод определения концентрации малонового диальдегида (МДА), являющийся распространенным методом оценки образования вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов. В основе метода лежит реакция МДА и 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК), в ходе которой при высокой температуре и кислом значении рН образуется окрашенный триметиновый комплекс (λ_{макс} 532 нм), содержащий 1 молекулу МДА и 2 молекулы ТБК. Кроме МДА, в реакцию вступают и другие соединения, поэтому результаты исследования более правильно обозначать как ТБК-активные продукты.

В ходе исследования 0,3 мл сыворотки смешивали с 37 мл 2%-ной ортофосфорной кислоты и добавляли 1 мл 1%-ной тиобарбитуровой кислоты. Пробирку закрывали пробкой и помещали в кипящую водяную баню на 45 мин. Затем пробирки охлаждали, добавляли 4 мл бутанола для экстракции ТБК-положительных продуктов. После пере-

мешивания производили центрифугирование в течение 10 минут при 3000 об/мин. В надосадочной фракции регистрировали оптическое поглощение на спектрофотометре при длине волны 535 нм и 580 нм. Концентрацию ТБК-продуктов определяли в моль/л.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенных экспериментов нами были получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1. Влияние гипоксена на концентрацию ТБК-активных продуктов в сыворотке крови животных с алкогольной интоксикацией

Группы животных n=7	Содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке крови в ммоль/л	% к интакту
Интактная	1,250145 ± 0,045333	100%
Хроническая алкогольная интоксикация (контроль)	2,271072 ± 0,108329 $p < 0,01$	180 %
Алкогольная интоксикация + гипоксен 20 мг/кг	1,533298 ± 0,196151 $p_1 < 0,01$	122,4%

Примечание. Достоверность различий: p – с интактной группой, p_1 – с контролем.

Как видно из таблицы, хроническая алкогольная интоксикация сопровождалась повышением содержания ТБК-положительных продуктов в 1,8 раза по сравнению с интактной группой животных. У опытных животных, получавших лечение гипоксеном, концентрация ТБК-активных продуктов превышает показатели интактных животных только в 1,22 раза, но достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что гипоксен ингибирует процессы свободнорадикального окисления липидов, инициированные интоксикацией спиртом этиловым. Выявленный антиоксидантный эффект наряду с известными антигипоксическими свойствами позволяет предполагать наличие у препарата протективного действия в отношении функции печени в условиях алкогольной интоксикации.

Гипоксен представляет собой синтетический полихинон. Антигипоксический эффект препарата связан с наличием в его структуре полифенольного хинонового компонента, участвующего в переносе электронов дыхательной цепи. Антигипоксическое действие препарата осуществляется в результате шунтирования транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий. В постгипоксическом периоде это приводит к быстрому окислению накопленных

восстановленных эквивалентов (НАДФН₂, ФАДН).

Гипоксен обладает высокой электрон-объемной емкостью, связанной с полимеризацией фенольных ядер в орто-положении. Полимеризованный фенольный комплекс обладает высокой антирадикальной активностью, препятствует развитию реакций свободнорадикального окисления и образованию перекисей липидов. Способность легко образовывать семихинон обеспечивает ему заметное антиоксидантное действие, необходимое для нейтрализации продуктов ПОЛ. Положительное действие препарата на процессы липидной перекисидации может быть связано с частичным восстановлением соотношения тиоловых и дисульфидных групп в редокс-системах глутатиона, являющегося одним из компонентов антиоксидантной системы организма [4].

Заключение. Хроническая интоксикация экспериментальных животных спиртом этиловым приводит к значительной активности СРО, о чем свидетельствует повышение концентрации ТБК-активных продуктов в сыворотке крови. Антиоксидант/антигипоксант гипоксен в дозе 20 мг/кг достоверно подавляет процессы перекисидации и может быть рекомендован в качестве гепатопротектора при алкогольном поражении печени.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамченко В. В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. – С.-Пб: ДЕАН, 2001. – 399 с.
- Климкина Е. И., Новиков В. Е., Лосенкова С. О., Пономарева А. О. Гепато- и гастропротекторные свойства гипоксена // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. Т. 5. Приложение 2. – С. 98–100.
- Новиков В. Е., Климкина Е. И. Гепатопротекторы. – Смоленск, 2006. – 120 с.
- Оковитый С. В., Шуленин С. В., Смирнов А. В. Клиническая фармакология антиоксидантов и антигипоксантов. – С.-Пб.: ФАРМ-индекс, 2006. – 71 с.