

РОЛЬ И МЕСТО L-КАРНИТИНА В ЦИТОПРОТЕКЦИИ И КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Пациенты с метаболическим синдромом (МС) имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, что делает необходимым не только выявление, но и своевременную коррекцию этих состояний. Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС направлены на основные звенья патогенеза синдрома и его осложнений: ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемию и артериальную гипертензию.

Между тем свободной остается ниша для препаратов мультитаргетного действия, одновременно влияющих на несколько факторов риска, объединенных одной патогенетической основой. В качестве возможного кандидата можно рассматривать L-карнитин. В обзоре описаны кардиопротективный, нейропротективный, нефропротективный и гепатопротективный эффекты L-карнитина, отмечено его благоприятное влияние на углеводный, жировой и белковый обмены, что позволяет рассматривать препарат в качестве универсального регулятора метаболических процессов в организме у пациентов с МС и различными его проявлениями.

Ключевые слова: метаболический синдром, регуляция метаболизма, цитопротекция, органопротекция, L-карнитин.

ROLE AND LOCATION OF L-CARNITINE IN CYTOPROTECTION AND CORRECTION OF METABOLIC PROCESSES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Trukhan D.I.

Patients with metabolic syndrome (MS) have an increased risk of developing cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus, which makes it necessary not only to identify, but also to timely correct these conditions. Therapeutic measures in the treatment of patients with MS are directed to the main links of the pathogenesis of the syndrome and its complications: obesity, insulin resistance, violation of carbohydrate metabolism, dyslipidemia and arterial hypertension.

Meanwhile, the niche remains for multi-potent drugs, simultaneously affecting several risk factors, united by a single pathogenetic basis. As a possible candidate, L-carnitine can be considered. The review describes cardioprotective, neuroprotective, nephroprotective and hepatoprotective effects of L-carnitine, its favorable effect on carbohydrate, fat and protein metabolism is noted, which allows treating the drug as a universal regulator of metabolic processes in the body in patients with MS and its various manifestations.

Keywords: metabolic syndrome, metabolic regulation, cytoprotection, organoprotection, L-carnitine.

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии (АГ).

Основным критерием МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения (объем талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). К дополнительным критериям МС относятся: уровень артериального давления (АД) >140 и 90 мм рт. ст. или лечение артериальной гипертензии (АГ) препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и < 11,1 ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л; нарушенная гликемия натощак (НГН) – повы-

шенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и < 7,0 ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л; комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и < 7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и < 11,1 ммоль/л. Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных [1].

Пациенты с МС имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа, что делает необходимым не только выявление, но и своевременную коррекцию этих состояний. Использование понятия МС дает возможность прогнозировать уровень распространенности ССЗ, смертности вследствие ССЗ, СД 2-го типа и всех причин в определенных популяциях во всем мире.

Своевременная диагностика и коррекция отдельных компонентов МС предотвращает развитие и прогрессирование тяжелых кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений. Терапевтические мероприятия при лечении

пациентов с МС направлены на основные звенья патогенеза синдрома и его осложнений: ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемию и АГ.

Вместе с тем свободной остается ниша для препаратов мультитаргетного действия, одновременно влияющих на несколько факторов риска, объединенных одной патогенетической основой.

В качестве возможного кандидата рассмотрим L-карнитин. Впервые карнитин выделили в 1905 г. российские ученые В.С. Гулевич и П.З. Кримберг из экстракта мышечных тканей. С момента открытия карнитина прошло более 100 лет, и за это время накоплен огромный фактический материал о его распространении в природе, биологических функциях, а также применении в медицине [3–6].

По мере совершенствования методов молекулярной биологии удалось установить, что карнитин является необходимым компонентом β -окисления жирных кислот, которое происходит в энергетических «станциях» клетки – митохондриях. С одной стороны, он обеспечивает транспорт длинно- и короткоцепочечных молекул жирных кислот через митохондриальную мембрану в матрикс органеллы (процесс β -окисления жирных кислот происходит именно там, в результате чего высвобождается энергия, в которой нуждается организм), с другой – карнитин доставляет в цитоплазму ацетил-Ко-А – вещество, необходимое для синтеза жирных кислот, происходящего в цитоплазме клетки. Благодаря воздействию карнитина на соотношение свободного и ацилированного Ко-А регулируется интенсивность энергетического метаболизма в тканях. При участии карнитина выполняется еще одна важная миссия – освобождение клеток от токсичных органических кислот – промежуточных продуктов окислительных процессов. Благодаря способности карнитина осуществлять транспорт биологически активных веществ через мембранные структуры за пределы митохондрии выводятся токсичные продукты распада. Следовательно, карнитин – важный фактор обеспечения нормального энергетического статуса клетки [4, 7].

Суточная потребность в карнитине индивидуальна и составляет для взрослых 200–500 мг/сут. Однако при повышенных физических, психоэмоциональных нагрузках, заболеваниях и особых состояниях организма (беременность, лактация, стресс) потребность в карнитине возрастает в 4–20 раз. Уровень карнитина в организме обеспечивается за счет эндогенного синтеза и поступления с пищей (наибольшее его количество содержится в красном мясе и мясных субпродуктах). Однако количество карнитина, синтезируемого организмом из лизина и метионина, составляет лишь 10% от реальной потребности.

Причин развития дефицита карнитина может быть несколько. Это генетические аномалии, вследствие которых снижена его продукция, недостаток витаминов С, В1, В6, В12, фолиевой кислоты, железа, а также некоторых аминокислот и специфических ферментов. Показано, что стабильный оптимальный уровень синтеза карнитина устанавливается только к 15 годам.

Карнитин представляет собой эссенциальный субстрат для карнитин-пальмитоилтрансферазы-1, которая обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии. Изучение рацемической смеси D- и L-форм карнитина показало, что выраженной биологической активностью обладает только левовращающий изомер карнитина – L-карнитин [5, 8].

Карнитин был одобрен FDA (Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США) в 1985 г. для лечения «первичного дефицита карнитина», а позднее в 1992 г. для лечения «вторичного дефицита карнитина», которое включало большинство соответствующих метаболических нарушений, связанных с низким или аномальным содержанием карнитина в плазме [9].

L-карнитин участвует и регулирует многочисленные жизненно важные процессы, протекающие в организме человека [10, 11]. Способность L-карнитина утилизировать жирные кислоты в качестве субстрата для энергетического метаболизма широко используется в разных областях медицины, в частности для коррекции избыточной массы тела [12, 13], в комплексе мероприятий по увеличению мышечной массы в спортивной медицине [14–18]. На основе анализа литературы научно обосновано применение L-карнитина у спортсменов, особенно с сердечно-сосудистыми и иммунными расстройствами [17].

На возможность использования L-карнитина при МС и сопутствующих сердечно-сосудистых факторах риска указывается в обзоре канадских исследователей [19]. В обзоре китайских исследователей обосновываются перспективы применения L-карнитина для лечения сердечной дисфункции, связанной с метаболическими заболеваниями, такими как ожирение и диабет [20].

Изучение опыта применения в педиатрической практике и взрослых пациентов различных форм L-карнитина (для перорального и парентерального введения) в России и в зарубежных исследованиях позволяет вести речь о многоцелевом органопротективном эффекте L-карнитина [21].

Кардиопротективный эффект L-карнитина продемонстрирован в экспериментальных и клинических исследованиях. В китайском экспериментальном исследовании показано, что L-карнитин может оказывать антиоксидантное и NO-модулирующее действие, что, вероятно, способствует его кардиозащитным эффектам [22]. В обзоре иранских ученых рассматривались экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo*, в клинических испытаниях которых изучались защитные эффекты L-карнитина и его производных на эндотелиальную дисфункцию и агрегацию тромбоцитов в патологических условиях. Проведенный анализ позволил авторам отметить клиническое значение L-карнитина в качестве возможного варианта для поддержания нормальной гомеостатической функции сосудистой сети и предотвращения активации тромбоцитов [23]. Еще в 2 китайских исследованиях, экспериментальном [24] и клиническом [25], показано, что L-карнитин ослабляет потерю сердечной функции путем ингибирования образования активных форм кислорода (АФК) и апоптоза в миокарде [24].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что систематическое применение L-карнитина у животных обеспечивает стойкое снижение концентрации липидов в сыворотке крови, а также в паренхиме печени [26]. В греческом клиническом исследовании совместное введение L-карнитина с симвастатином было связано со значительным снижением уровня липопротеинов сыворотки крови по сравнению с монотерапией симвастатином у пациентов со смешанной гиперлипидемией [27].

В отечественном обзоре [28] отмечается, что в основе кардиопротективного и других цитопротективных эффектов L-карнитина лежит сложный комплекс процессов, связанных со снижением уровня АФК в экстремальных состояниях клеток, который обусловлен системным увеличением антиоксидантной защиты, осуществляемой на разных уровнях, по разным механизмам. L-карнитин является прямым и опосредованным антиоксидантом, увеличивает экспрессию, синтез и активность антиоксидантных ферментов, а также протективных агентов (GSH, сиртуины, HSPs и др.). Подавляет активность ферментов, образующих АФК, в результате связывания металлов с переменной валентностью (Fe²⁺, Cu²⁺) в их активных центрах. Прерывает и предупреждает образование АФК в цепных реакциях, выступая в качестве ловушек начальных радикалов. L-карнитин разлагает пероксиды и превращает их в неактивные, нетоксические продукты. Участвует в репарации и восстановлении поврежденных макромолекул и тем самым сохраняет жизнеспособность клеток в условиях оксидативного стресса. Центральным механизмом действия L-карнитина является его влияние на клеточную редокс-сигнализацию и совокупность факторов транскрипции генов, контролирующих антиоксидантные и противовоспалительные процессы, снижение активности которых спасает клетки сердечно-сосудистой системы от повреждений и гибели, вызываемой различными видами стрессов, включая оксидантный стресс.

Кардиопротективный эффект L-карнитина уже в течение длительного времени успешно используется в педиатрической кардиологии [29–34].

Уровень L-карнитина в миокарде снижается при ишемической болезни сердца (ИБС), остром инфаркте миокарда (ОИМ) и сердечной недостаточности различного генеза [5, 29, 35]. К настоящему времени накоплен определенный опыт применения L-карнитина у пациентов с различными формами ИБС и кардиомиопатиями [36–40].

Положительный клинический эффект L-карнитина при стенокардии подтвержден в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, показавших достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке и времени до развития депрессии сегмента ST на электрокардиограмме при проведении нагрузочных проб [5, 41, 42]. При этом отмечается, что антиангинальный и противоишемический эффект L-карнитина не связан с изменением артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, а обусловлен, по-видимому, лишь улучшением метаболизма миокарда и сохранением запасов АТФ в период ишемии [5, 28, 43].

В исследовании CEDIM [44] было показано, что добавление к терапии больных с передним ОИМ естественной субстанции L-карнитина эффективно защищает сердце от дегенеративных изменений, ведущих к хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смерти.

Наиболее известной и значимой работой, продемонстрировавшей эффективность L-карнитина при остром инфаркте миокарда (ОИМ), является рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование CEDIM-2, выполненное в Италии [45], в котором было отмечено снижение ранней летальности от ОИМ при добавлении L-карнитина к стандартной терапии.

Раствор для инъекций L-карнитина продемонстрировал положительное дозозависимое инотропное действие при введении больным с синдромом малого выброса в остром периоде инфаркта миокарда [39, 40]. В иранском клиническом исследовании показано, что L-карнитин положительно влияет на физическую и эмоциональную подшкалу вопросника MacNew, может улучшить прогноз после ИМ и может быть потенциальным вмешательством для улучшения качества жизни и вторичной профилактики ИМ [46].

Большое значение имеет предупреждение под влиянием L-карнитина фатальных аритмий, спровоцированных ишемией миокарда и дисметаболическими нарушениями [37, 38, 47].

В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для оценки влияния лечения L-карнитином у пациентов с ХСН показано, что его применение эффективно для пациентов с ХСН в улучшении клинических симптомов и сердечных функций, снижая уровни сыворотки BNP и NT-proBNP [48].

В течение последнего года опубликованы исследования, свидетельствующие об эффективной кардиопротекции L-карнитином в кардиохирургии при коронарной ангиопластике [49] и протезировании сердечных клапанов [50].

В аспекте курации пациента с МС представляется актуальным не только кардиопротективный эффект и позитивное влияние L-карнитина на липидный спектр, но и на уровень АД [51, 52].

Несомненный интерес представляют результаты исследований, посвященных влиянию карнитина на метаболизм глюкозы. Было показано, что его введение в организм больных СД обеспечивает повышение чувствительности к инсулину, соответственно, снижая резистентность к нему [21, 53]. Более того, было установлено, что регулярное потребление с пищей карнитина обеспечивает снижение концентрации глюкозы, определяемой в периферической крови натощак [54].

Представляют интерес и результаты экспериментального исследования, посвященного изучению возможности использования L-карнитина у животных с ожирением и экспериментальным СД [55], в котором ведение L-карнитина обеспечивало снижение концентрации глюкозы в крови. В ряде исследований при использовании L-карнитина отмечено повышение чувствительности к инсулину, а также более высокая утилизация в митохондриях свободных жирных кислот [21, 56–58].

Немецкими исследователями в обобщающем обзоре данных [59], полученных как из экспериментальных исследований, так и из клинических наблюдений, сообщающих о воздействии либо добавлении L-карнитина или дефицита карнитина в организме на параметры гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину, показано, что как у людей, так и у животных отмечено улучшение толерантности к глюкозе, особенно при наличии инсулинорезистентности. По мнению авторов обзора, добавление L-карнитина может быть эффективным инструментом для улучшения использования глюкозы у пациентов с ожирением и диабетом 2-го типа [59].

У детей, больных сахарным диабетом 1-го типа, отмечено благоприятное влияние на метаболизм глюкозы и эффективность применения препарата L-карнитина в составе комплексной кардиометаболической терапии для профилактики диабетической кардиопатии [60]. Тенденция к улучшению показателей углеводного обмена отмечена и при использовании L-карнитина при лечении такого осложнения СД, как диабетическая полинейропатия [61, 62].

АГ и СД в настоящее время являются основными причинами развития хронической болезни почек (ХБП) [63–65]. В этой связи благоприятным для пациента с МС будет нефропротективный эффект L-карнитина. В литературном обзоре, включавшем все опубликованные клинические и экспериментальные исследования по нефропротективному эффекту L-карнитина при нефротоксических реакциях, вызванных лекарственными средствами, L-карнитин, благодаря его антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотическим свойствам, был предложен в качестве препарата выбора, особенно в отношении повреждения почек, вызванного цисплатином [66]. L-карнитин также может быть использован в качестве потенциальной терапевтической стратегии против рецидива мочекаменной болезни. L-карнитин защищает трубчатые эпителиальные клетки от последующей адгезии кристаллов моногидрата оксалата кальция [67].

Дефицит карнитина в организме развивается при хроническом гемодиализе [68, 69]. Пероральный прием L-карнитина (750 мг/день) улучшает липидный профиль у пациентов на гемодиализе [70]. В сравнительном исследовании [71] у пациентов, принимавших L-карнитин, достоверно реже отмечались такие сопутствующие симптомы, как слабость, гипотония и мышечные судороги ($p < 0,05$). В другом исследовании пероральный прием L-карнитина пациентами, получающими гемодиализ, улучшал не только ощущения мышечного дискомфорта, но также сопутствующие желудочно-кишечные расстройства и нарушения кишечного микробиоценоза [72]. Еще в одном исследовании [73] его авторы отмечают, что терапия L-карнитином является разумным подходом к снижению системного воспаления и его осложнений у пациентов на хроническом гемодиализе. Использование L-карнитина перед сеансами гемодиализа эффективно уменьшает число эпизодов внутрдиализной гипотензии [74].

В иранском клиническом исследовании продемонстрировано, что пероральный прием L-карнитина оказы-

вает нефропротективный эффект и предотвращает развитие нефропатии, индуцированной рентгенконтрастными препаратами [75].

Японские ученые показали, что перевод пациентов на парентеральное введение L-карнитина вместо перорального введения улучшает профили липидов, тем самым поддерживая клиническую полезность в/в введения L-карнитина для лечения пациентов, находящихся на гемодиализе [76]. В другом исследовании внутривенное введение 2 г карнитина в каждом гемодиализе (3 раза в неделю) в течение 8–10 месяцев уменьшало на 10% дозы дарбепозитина альфа, необходимые для поддержания адекватных уровней гемоглобина. При этом наблюдалось существенное увеличение насыщения плазминовым трансферинном, увеличение фракции выброса левого желудочка и снижение плазменных мозговых натрий-уретических пептидов [77].

Практически у всех пациентов с МС имеется жировая дистрофия гепатоцитов, и почти у половины обнаруживается стеатогепатит, что позволяет рассматривать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) в качестве печеночного компонента МС [2, 78, 79]. В этой ситуации становится полезным гепатопротективный эффект L-карнитина [80].

Известно, что низкий уровень карнитина связан с повышенным риском острой печеночной недостаточности [81]. В эксперименте показан гепатопротективный эффект введения L-карнитина при синдроме Рейе [82]. В другой экспериментальной работе на фоне введения L-карнитина отмечено снижение осаждения липидов, увеличение метаболитов, связанных с β -окислением и значительное снижение уровней жирных кислот в печени [83].

В нескольких клинических исследованиях было зафиксировано успешное лечение гепатотоксичности, вызванной аспарагиназой и другими цитостатиками при использовании L-карнитина [84]. Описаны позитивные эффекты L-карнитина у пациентов с циррозом печени [85]. Кроме этого, L-карнитин может быть и эффективным дополнительным компонентом в комплексной противовирусной терапии хронического гепатита С [86].

На сегодняшний день к числу наиболее часто используемых L-карнитин отраслей медицины относится, наряду с кардиологией, и неврология [87–89]. В последние годы наблюдается значительный интерес к терапевтическому потенциалу L-карнитина и его ацетилированного производного ацетил-L-карнитина для нейропротекции при ряде расстройств, включая гипоксию – ишемию, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Альцгеймера и другие заболевания и состояния.

В экспериментальных исследованиях получены доказательства того, что L-карнитин и ацетил-L-карнитин могут улучшить энергетический статус, снизить окислительный стресс и предотвратить последующую гибель клеток в моделях повреждения ЦНС взрослых, новорожденных и детей [90]. Также в экспериментальном исследовании L-карнитин способствовал разрешению церебрального вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния [91]. У мужчин старческого возраста, страдающих цереброваскулярной болезнью в форме дисцирку-

ляторной энцефалопатии с кардиоцеребральным синдромом, в комплексном лечении с использованием внутривенного введения L-карнитина (100 мг/мл) были получены достоверные различия в пользу использования L-карнитина по сравнению с обычным лечением сосудорасширяющими и ноотропными препаратами. До и после лечения было проведено психологическое тестирование для диагностики когнитивных нарушений и физическая нагрузочная проба с 6-минутной ходьбой для оценки состояния кардиореспираторной системы [87].

В эпилептологии L-карнитин считается стандартным антидотом при остром отравлении вальпроевой кислотой и основным средством для коррекции токсического действия вальпроатов (гипераммониемия, гепатотоксичность, психические и когнитивные нарушения) [92].

Имеются убедительные подтверждения эффективности применения карнитина у больных не только с остры-

ми, но и хроническими расстройствами мозгового кровообращения, в частности дисциркуляторной энцефалопатией, вертебрально-базиллярной недостаточностью. Длительность курса лечения и суточные дозы L-карнитина определяются индивидуально [5, 8].

В исследованиях последних лет отмечены положительные эффекты L-карнитина у пациентов с остеоартрозом [93], гипотиреозом [94-96], вульгарной пузырчаткой (Pemphigus vulgaris) [97].

Таким образом, L-карнитин обладает кардиопротективным, нейропротективным, нефропротективным и гепатопротективным эффектами, оказывает благоприятное влияние на углеводный, жировой и белковый обмены, что предполагает возможность его применения в качестве универсального регулятора метаболических процессов в организме у пациентов с метаболическим синдромом и различными его проявлениями.



ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013. 42 с. URL: <http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-po-kardiologii-2013>
2. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности. *Consilium Medicum*, 2016, 8: 68-74
3. Alesci S, Manoli I, Costello R et al. Carnitine: the science behind a conditionally essential nutrient. *Ann NY Acad Sci*, 2004, 1033: 1-197.
4. Pittner F, Lohninger A, Pittner G. Editorial: 100 years research on carnitine. *Monatsh Chem*, 2005, 136: 1255-544.
5. Верткин А.Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты. *Неврология и ревматология*. (Прил.), 2012, 1: 83-6.
6. Хорошилов И. Карнитин: роль в организме и возможности терапевтического применения при разных заболеваниях. *Врач*, 2017, 3: 2-6.
7. Noordali H, Loudon BL, Frenneaux MP, Madhani M. Cardiac metabolism - a promising therapeutic target for heart failure. *Pharmacol Ther*, 2017 Aug 15. pii: S0163-7258(17)30211-5.
8. Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Ханмурзаева С.Б. Применение карнитина у пациентов с диабетической полинейропатией. *Consilium Medicum*, 2017, 19(2): 136-40.
9. Buist NR. Historical Perspective on Clinical Trials of Carnitine in Children and Adults. *Ann Nutr Metab*, 2016, 68(Suppl 3): 1-4.
10. Lohninger A, Pittner G, Pittner F. L-Carnitine: New Aspects of a Known Compound - A Brief Survey. *Monatsh. Chem.*, 2005, 136(8): 1255-68.
11. Surai PF. Antioxidant action of carnitine: molecular mechanisms and practical applications. *EC Veterinary Science*, 2015, 2(1): 66-84.
12. Ключников С.О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии. *Consilium Medicum*, 2007, Прил. 2: 116-9.
13. Маркелова И.А., Балькова Л.А. и др. Применение метаболической терапии для оптимизации толерантности юных спортсменов к физическим нагрузкам. *Педиатрия*, 2008, 4: 51-5.
14. Балькова Л.А., Солдатов О.М., Ивянский Л.А., Феррапонтова О.В. Обоснование использования L-карнитина в спортивной медицине. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2010, 5: 90-7.
15. Ивянский С.А., Солдатов О.М., Щёкина Н.В. и др. Новые аспекты применения L-карнитина в спортивной практике. *Ульяновский медицинский журнал*, 2012, 3: 97-103.
16. Хорошилов И.Е., Андриянов А.И. Оптимальное питание и нутриционно-метаболическая поддержка спортсменов высокой квалификации. *Вопросы питания*, 2015, 53: 74.
17. Radzhabkadiyev RM, Korosteleva MM, Evstratova VS et al. L-carnitine: properties and perspectives for use in sports practice. *Vopr Pitan*, 2015, 84(3): 4-12.
18. Яковлева Л.В., Шангареева Г.Н. Вариабельность сердечного ритма и психологические особенности юных хоккеистов в спорте высших достижений. *Практика педиатра*, 2016, 4: 11-7.
19. Johri AM, Heyland DK, Héту MF et al. Carnitine therapy for the treatment of metabolic syndrome and cardiovascular disease: evidence and controversies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014 Aug, 24(8): 808-14.
20. Zhang Y, Fang X, Dai M et al. Cardiac-specific down-regulation of carnitine palmitoyltransferase-1b (CPT-1b) prevents cardiac remodeling in obese mice. *Obesity (Silver Spring)*, 2016 Dec, 24(12): 2533-43.
21. Xu Y, Jiang W, Chen G et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med*, 2017 Mar-Apr, 26(2): 335-8.
22. Zhao M, Jiang Q, Wang W et al. The Roles of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide in Perfluorooctanoic Acid-Induced Developmental Cardiotoxicity and L-Carnitine Mediated Protection. *Int J Mol Sci*, 2017 Jun 8, 18(6). pii: E1229.
23. Mohammadi M, Hajhossein Talasaz A, Alidoosti M. Preventive effect of L-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation. *Clin Nutr ESPEN*, 2016 Oct, 15: 1-10.
24. Fan Z, Han Y, Ye Y et al. L-Carnitine preserves cardiac function by activating p38 MAPK/Nrf2 signalling in hearts exposed to irradiation. *Eur J Pharmacol*, 2017 Jun 5, 804: 7-12.
25. Cui YJ, Song CL, Chen F et al. Myocardial protective effect of L-carnitine in children with hand, foot and mouth disease caused by Coxsackie A16 virus. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2017 Aug, 19(8): 908-12.
26. Sachan DS, Yatim AM. Suppression of aflatoxin B1-induced lipid abnormalities and macromolecule-adduct formation by L-carnitine. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 1992, 11: 205-10.
27. Florentin M, Elisaf MS, Rizos CV et al. L-Carnitine/Simvastatin Reduces Lipoprotein (a) Levels Compared with Simvastatin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Lipids*, 2017 Jan, 52(1): 1-9.
28. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на окислительный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский совет*, 2016, 10: 104-10.
29. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*, 2006, 2: 12-4.
30. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J et al. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)*, 2010 Apr 16, 7: 30.
31. Чечуров В.В., Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. и др. Эффективность энерготропной терапии у детей с миокардиодистрофией. *Вопросы практической педиатрии*, 2011, 6: 77-81.
32. Марушко Ю.В., Гишак Т.В., Марушко Е.Ю. Применение левокарнитина в комплексном лечении детей с невропатическим кардитом. *Педиатрия. Восточная Европа*, 2015, 3 (11): 80-9.
33. Гнусеев С.Ф., Иванова И.И., Самошкина Л.К. и др. Особенности течения заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей с маленькими аномалиями сердца. *Практика педиатра*, 2016, 3: 5-9.
34. Гарина С.В., Балькова Л.А., Назарова И.С. и др. Постгипоксическая кардиопатия у новорожденных: новые возможности лечения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Спранского*, 2017, 1: 28-36.
35. Yoshihisa A, Watanabe S, Yokokawa T et al. Associations between acylcarnitine to free carnitine ratio and adverse prognosis in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*, 2017 Aug, 4(3): 360-4.
36. Helton E, Darragh R, Francis P et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. *Pediatrics*, 2001, 105: 1260-70.
37. Lango R, Smolenski R, Narkiewicz M et al. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res*, 2001, 51: 21-9.
38. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2012, 2: 58-65.
39. Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А., Иванова Е.В. Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2013, 3: 43-6.
40. Семиголовский Н.Ю. Применение левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. *Российский семейный врач*, 2013, 1: 45-9.
41. Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carni-

- tine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1033: 79-91.
42. Аронов Д.М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии. *Российский кардиологический журнал*, 2013, 5: 73-80.
 43. Пасечник И.Н., Скобелев Е.И. Перспективы метаболической терапии критических состояний. *Доктор.Ру*, 2015, 8-9: 22-7.
 44. Illiceto S, Scutrinio D, Bruzzi P et al. Effects of carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine Ecardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26(2): 380-7.
 45. Tarantini G, Scutrinio D, Bruzzi P et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. *Cardiology*, 2006, 106(4): 215-33.
 46. Sharifi MH, Eftekhari MH, Ostovan MA, Rezaianazadeh A. Effects of a therapeutic lifestyle change diet and supplementation with Q10 plus L-carnitine on quality of life in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2017, 9(1): 21-8.
 47. Roussel J, Labarthe F, Thireau J et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2016 Jan, 13(1): 165-74.
 48. Song X, Qu H, Yang Z et al. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6274854. doi: 10.1155/2017/6274854. Epub 2017 Apr 13.
 49. da Silva Guimarães S, de Souza Cruz W, da Silva L et al. Effect of L-Carnitine Supplementation on Reverse Remodeling in Patients with Ischemic Heart Disease Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Nutr Metab*, 2017, 70(2): 106-10.
 50. Li M, Xue L, Sun H, Xu S. Myocardial Protective Effects of L-Carnitine on Ischemia-Reperfusion Injury in Patients With Rheumatic Valvular Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016 Dec, 30(6): 1485-93.
 51. Балькова Л.А., Ивянский С., Широкова А. и др. Оценка уровня артериального давления у детей, привлеченных к регулярным занятиям спортом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015, 6: 113-9.
 52. Сычева Ю.А., Горбачева И.А., Орехова Л.Ю. Применение метаболической терапии у полиморбидных больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне гипертонической болезни. *Пародонтология*, 2016, 2(79): 39-42.
 53. Mingrone G. Carnitine in type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1033: 99-107.
 54. Rahbar AR, Shakerhosseini R, Saadat N et al. Effect of L-carnitine on plasma glycemic and lipidemic profile in patients with type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*, 2005, 59: 592-6.
 55. Power RA, Hulver MW, Zhang JY et al. Carnitine revisited: potential use as adjunctive treatment in diabetes. *Diabetologia*, 2007, 50: 824-32.
 56. Faradji V, Sotelo J. Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand*, 1990, 81: 402-6.
 57. Lopaschuk GD. Fatty Acid Oxidation and Its Relation with Insulin Resistance and Associated Disorders. *Ann Nutr Metab*, 2016, 68(Suppl 3): 15-20.
 58. Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, Fernández-Fernández C et al. Significance of L-carnitine for human health. *IJMB Life*, 2017 Jun 26. doi: 10.1002/ijmb.1646.
 59. Ringseis R, Keller J, Eder K. Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: evidence from in vivo and in vitro studies with carnitine supplementation and carnitine deficiency. *Eur J Nutr*, 2012 Feb, 51(1): 1-18.
 60. Иванов Д.А., Гнусаев С.Ф., Дианов О.А. Ранняя диагностика и профилактика кардиопатии у детей с сахарным диабетом I типа. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2005, 3: 19-24.
 61. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J et al. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)*, 2010 Apr 16, 7: 30.
 62. Sergi G, Pizzato S, Piovesan F et al. Effects of acetyl-L-carnitine in diabetic neuropathy and other geriatric disorders. *Aging Clin Exp Res*, 2017 May 22. doi: 10.1007/s40520-017-0770-3.
 63. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина, 2011. 176 с.
 64. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания почек и мочевых путей: клиника, диагностика и лечение. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2017. 174 с.
 65. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. 253 с.
 66. Jafari A, Dashti-Khavidaki S, Khalili H, Lessan-Pezeshki M. Potential nephroprotective effects of L-carnitine against drug-induced nephropathy: a review of literature. *Expert Opin Drug Saf*, 2013 Jul, 12(4): 523-43.
 67. Li S, Wu W, Duan X et al. L-Carnitine Protects Renal Tubular Cells Against Calcium Oxalate Monohydrate Crystals Adhesion Through Preventing Cells From Dedifferentiation. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(5): 582-92.
 68. Sgambat K, Moudgil A. Carnitine deficiency in children receiving continuous renal replacement therapy. *Hemodial Int*, 2016 Jan, 20(1): 63-7.
 69. Kamei D, Tsuchiya K, Nitta K et al. Association between resistance to erythropoiesis-stimulating agents and carnitine profile in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrology (Carlton)*, 2017 Jun 13. doi: 10.1111/nep.13079.
 70. Naini AE, Sadeghi M, Mortazavi M et al. Oral carnitine supplementation for dyslipidemia in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012 May, 23(3): 484-8.
 71. Zhang YM, Zhuo L, Hu J et al. Clinical significance of different carnitine levels for improving the prognosis of patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail*, 2016 Nov, 38(10): 1654-8.
 72. Irie J, Kanno Y, Kikuchi R et al. L-Carnitine improves gastrointestinal disorders and altered the intestinal microbiota in hemodialysis patients. *Biosci Microbiota Food Health*, 2017, 36(1): 11-16.
 73. Khalatbari-Soltani S, Tabibi H. Inflammation and L-carnitine therapy in hemodialysis patients: a review. *Clin Exp Nephrol*, 2015 Jun, 19(3): 331-5.
 74. Ibarra-Sifuentes HR, Del Cueto-Aguilera Á, Gallegos-Arguijo DA et al. Levocarnitine Decreases Intradialytic Hypotension Episodes: A Randomized Controlled Trial. *Ther Apher Dial*, 2017 Aug 14. doi: 10.1111/1744-9987.
 75. Mohammadi M, Hajhossein Talasaz A, Alidoosti M et al. Nephroprotective Effects of L-Carnitine against Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Open-Labelled Clinical Trial. *J Tehran Heart Cent*, 2017 Apr, 12(2): 57-64.
 76. Fukami K, Yamagishi S, Sakai K et al. Effects of switching from oral administration to intravenous injection of L-carnitine on lipid metabolism in hemodialysis patients. *Clin Kidney J*, 2014 Oct, 7(5): 470-4.
 77. Aoki Y, Yamamoto T. Carnitine reduced erythropoietin dose required and improved cardiac function of patients on maintenance hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2017 May-Jun, 28(3): 477-482.
 78. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2012, 1: 3-9.
 79. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2014, 2: 10-5.
 80. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Имплементация комбинированных препаратов в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*, 2016, 08: 13-8.
 81. Sood V, Rawat D, Khanna R et al. Study of Carnitine/Acylcarnitine and Amino Acid Profile in Children and Adults With Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017 Jun, 64(6): 869-75.
 82. Ghonghadze M, Antelava N, Lilitashvili K et al. Action of L-carnitine, corvutin and their combination on functional state of liver in experimental model of reye syndrome in rats. *Georgian Med News*, 2017 Feb, (263): 105-11.
 83. Fujisawa K, Takami T, Matsuzaki A et al. Evaluation of the effects of L-carnitine on medaka (*Oryzias latipes*) fatty liver. *Sci Rep*, 2017 Jun 5, 7(1): 2749.
 84. Blackman A, Boutin A, Shimanovsky A et al. Levocarnitine and vitamin B complex for the treatment of pegasargase-induced hepatotoxicity: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*, 2017 Jan 1: 1078155217710714.
 85. Sakai Y, Nishikawa H, Enomoto H et al. Effect of L-Carnitine in Patients With Liver Cirrhosis on Energy Metabolism Using Indirect Calorimetry: A Pilot Study. *J Clin Med Res*, 2016 Dec, 8(12): 863-869.
 86. Tsukuda Y, Suda G, Tsunematsu S et al. Anti-adipogenic and antiviral effects of L-carnitine on hepatitis C virus infection. *J Med Virol*, 2017 May, 89(5): 857-866.
 87. Головкин В.И., Зуев А.А., Привалова М.А., Абакаров Ш.А. Коррекция когнитивных нарушений и переносимости физической нагрузки у больных дисциркуляторной энцефалопатией с кардиоцеребральным синдромом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*, 2012, 2: 58-61.
 88. Лобзин С.В., Головкин В.И., Попова Л.О. Карнитин и его производные при цереброваскулярных заболеваниях. *Российский семейный врач*, 2013, 1: 40-4.
 89. Баймеева Н.В., Птицина С.Н., Мирошниченко И.И. L-карнитин в свете психоневрологических заболеваний. *Психиатрия*, 2016, 3: 92-7.
 90. Ferreira GC, McKenna MC. L-Carnitine and Acetyl-L-carnitine Roles and Neuroprotection in Developing Brain. *Neurochem Res*, 2017 Jun, 42(6): 1661-75.
 91. Soyer A, Gokten M, Oge K, Soylemezoglu F. The effect of intravenous L-carnitine on vasospasm process in the experimental subarachnoid hemorrhage model. *Turk Neurosurg*, 2017 Mar 25. doi: 10.5137/1019-5149JTN.19257-16.2.
 92. Nakamura M, Nagamine T. The Effect of Carnitine Supplementation on Hyperammonemia and Carnitine Deficiency Treated with Valproic Acid in a Psychiatric Setting. *Innov Clin Neurosci*, 2015 Sep-Oct, 12(9-10): 18-24.
 93. Malek Mahdavi A, Mahdavi R, Kolahi S. Effects of L-Carnitine Supplementation on Serum Inflammatory Factors and Matrix Metalloproteinase Enzymes in Females with Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *J Am Coll Nutr*, 2016 Sep-Oct, 35(7): 597-603.
 94. An JH, Kim SG. L-carnitine supplementation in hypothyroidism [Letter to the Editor]. *Endocr J*, 2016 Oct 29, 63(10): 939-40.
 95. Benvenga S, Sindoni A. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with hypothyroidism on levothyroxine treatment [Letter to the Editor]. *Endocr J*, 2016 Oct 29, 63(10): 937-8.
 96. An JH, Kim YJ, Kim KJ et al. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with hypothyroidism on levothyroxine treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr J*, 2016 Oct 29, 63(10): 885-95.
 97. Mohammadi H, Djalali M, Daneshpazhoo M et al. Effects of L-carnitine supplementation on biomarkers of oxidative stress, antioxidant capacity and lipid profile, in patients with pemphigus vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, 2017 Aug 23. doi: 10.1038/ejcn.2017.131.