

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 мышц, 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

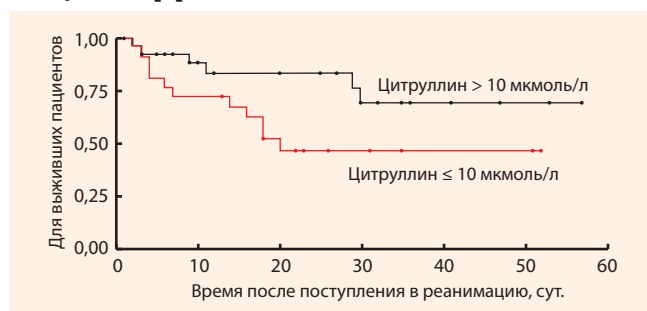
Следует отметить, что назначение ребенку многочисленных препаратов, каждый из которых бы решал ту или иную из перечисленных задач (т. н. полипрагмазия), чревато многочисленными побочными эффектами. Препарат Стимол® – синергидная комбинация двух естественных метаболитов организма, оказывающая воздействие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

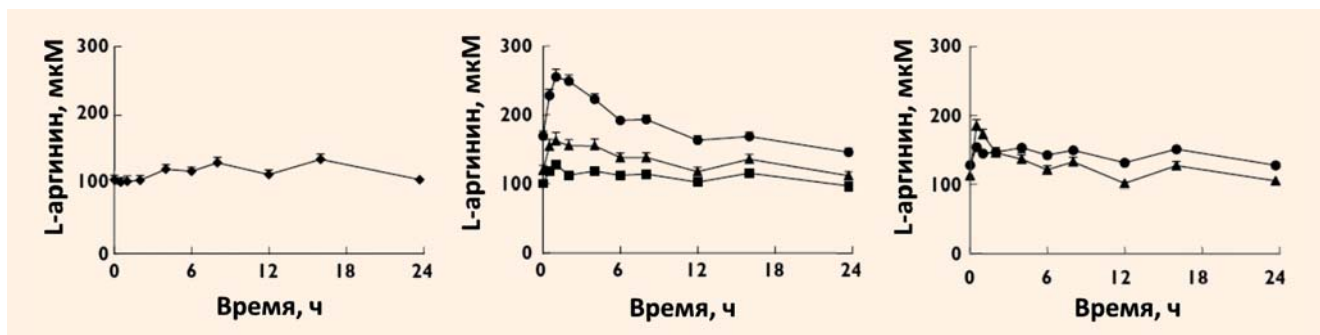
Клиническое исследование продемонстрировало выраженный эффект ЦМ на переработку аммиака при максимальном нагрузочном тесте у здоровых нетренированных добровольцев ($n = 10$). Во время испытания уровни NH_3 достоверно возрастали при нагрузках, превышающих 75% от максимального значения. На 5-й и 30-й минутах 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].

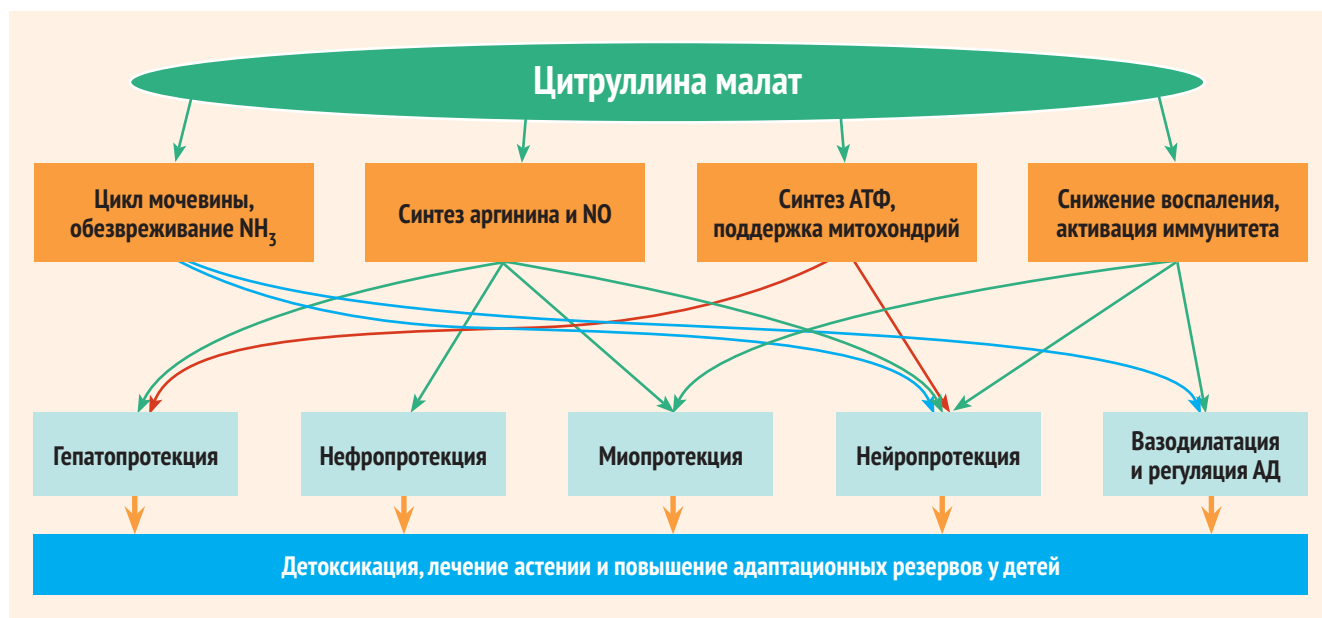
Во-вторых, ЦМ проявляет выраженные противовоспалительные свойства при септических повреждениях печени, снижает уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [40], провоспалительного маркера диметиларгинин [41], защищает эндотелий сосудов от атеросклеротических повреждений [42].

В-третьих, цитруллина малат способствует антибак-

У пациентов с расстройствами цикла мочевины ($n = 43$, врожденный дефицит орнитинтранс-карбамилазы 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 хемореактивного 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 пневмонией. 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, Weppler 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, Manzoni C, Monnet E, Cypriani B, Barbot O, Navellou JC, Carbonnel 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.



СТИМОЛ®
ЦИТРУЛЛИНА МАЛАТ

Общетонизирующий препарат

- Для лечения астении, переутомления, повышенной усталости*
- Способствует детоксикации печени*
- Применяется у взрослых и детей от 5 лет*
- Не содержит глюкозу – может применяться у больных сахарным диабетом*

STM201704-RX-01

ООО «БИОКОДЕКС»,
107045, г. Москва, Последний пер., д. 11, стр. 1
Тел.: +7(495)783-26-80, факс: +7(495)783-26-81,
phv@biocodex-corp.ru, www.biocodex.ru

РУ П N014154/01 от 17.06.2008
* Инструкция
по медицинскому применению

BIOCODEX

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

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 рубрикация 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, Zumbunn 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. Epub 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., Конопличкая 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. *Бернард Хоспиталь*, 94, Лимей-Бреван, Франция.
37. Няньковский С.Л., Яцула М.С., Бабики И.В., Шпычка О.И., Мовяк Л.О. Вегетативные дисфункции у детей с острой венозной 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. Rapov 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, Berghelm 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, Morais 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.