

УДК: 616.9-085.356:615.37]:001.895

ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ МОЖЛИВОСТІ L-КАРНІТИНУ – ІНОВАЦІЙНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЕ СУПРОВОДЖЕННЯ ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ

І.О. Мітюряєва - Корнійко**Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна****L-carnitine immunomodulating possibilities – therapy innovative drug support of the infectious process Miturayeva-Korniiko I.****Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**

Aim. Literature review gives a brief analysis of new protective effects, immunomodulating and anti-inflammatory mechanisms of L-carnitine action on cells of organs and systems of the body as a result of injuries caused by infectious processes of the viro-bacterial nature, which are based on acute or chronic oxygen deficiency, metabolic and energy disorders. Particular attention is given to the ability of L-carnitine to act as a promising drug regulator for the functioning of mitochondria, an active factor which make influence on the transcription of genes, which control the survival of cells under conditions of oxidative stress and inflammation. These changes lead to an increase of the duration of the infectious-inflammatory process, to the development of neuroendocrine-immune dysfunctions, which is manifested by asthenia formation, complications and frequent relapses of the underlying disease.

Conclusions. The innovative capabilities of the L-carnitine system in combination with vitamin coenzymes can be recommended as part of complex treatment and prophylaxis in outpatient and inpatient conditions as a clinically effective and safe anti-asthenic medication in patients.

Keywords: L-carnitine, immunocorrection, anti-inflammatory effect, infectious process.

Иммуномодулирующие возможности L-карнитина – инновационное медикаментозное сопровождение терапии инфекционного процесса**Митюряева-Корнейко И.А.****Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина**

Цель. В обзоре литературы дается краткий анализ новых защитных эффектов, иммуномодулирующих и противовоспалительных механизмов действия L-карнитина на клетки органов и систем организма в результате повреждений, вызываемых инфекционными процессами вирусно-бактериальной природы, в основе которых лежит острый или хронический дефицит кислорода, метаболические и энергетические нарушения. Особое внимание уделяется способности L-карнитина выступать в качестве перспективного медикаментозного регулятора функционирования митохондрий, активного фактора, влияющего на транскрипцию генов, контролирующей выживаемость клеток в условиях оксидативного стресса и воспаления. Указанные изменения приводят к увеличению длительности течения инфекционно-воспалительного процесса, развитию нейроэндокринноиммунных дисфункций, что проявляется формированием астении, осложнений и частых рецидивов основного заболевания.

Заключение. Инновационные возможности системы L-карнитина в сочетании с витаминными коферментами могут быть рекомендованы в составе комплексного лечения и профилактики в амбулаторных и стационарных условиях в качестве клинически эффективного и безопасного противоастенического к медикаментозного сопровождения пациентов.

Ключевые слова: L-карнитин, иммунокоррекция, противовоспалительный эффект, инфекционный процесс.

Адреса для кореспонденції:**Мітюряєва-Корнійко Інга Олександрівна** – д.м.н., професор кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету

ім. О.О. Богомольця, 03004, м. Київ, вул. Терещенківська 23-25; тел. +380442354188; e-mail: ingamk19@gmail.com

Останні сучасні уявлення про розвиток інфекційного захворювання свідчать про те, що цей процес є метаболічнообумовленим, поділяється на декілька етапів та ускладнюється біохімічним "змаганням", найчастіше багатьох співтовариств мікроорганізмів та макроорганізму [3].

Насамперед, патогенний збудник вступає до контакту з головним захисним бар'єром – мікробіотою людини – тим прихованим органом, що створюється одразу після народження та складається з генетично детермінованої індивідуальної нормальної мікрофлори у вигляді біоплівки. Перш за все, показники її колонізаційної резистентності (здібність зв'язуватися з рецепторами, синтезувати бактерицидні речовини, знижувати до оптимального рівень внутріпорожнинного рН, конкурувати з транзиторними бактеріями за метаболіти життєдіяльності), сприяють розповсюдженню сторонньої інфекції [4, 8].

Надалі питання перетворення процесу інфікування до зараження майже повністю залежить від з одного боку – здібностей патогенних збудників формувати за рахунок спеціальних речовин (сигнальних молекул та ін.) власну колонію – біоплівку [35]. Прикладом подібного метаболіту можуть бути сигнальні молекули N-ацилгомосеринлактону (AHL), які виявлені у *Pseudomonas aeruginosa*, вони не тільки зв'язують бактерії між собою, але й мають можливість проникати в клітини хворого, що порушує їх функціонування та в цілому сприяє формуванню стійких колоній [9]. Треба зазначити, що не тільки бактерії, а й віруси теж мають доказові властивості формувати комплекси подібні бактеріальним біоплівкам, зокрема HTLV-1-ретровірус [22]. З другого боку – від можливостей клітинних (макрофаги, ДК, нейтрофіли, тучні клітини, еозінофіли, базофіли, НК- клітини, НКТ- клітини та ін.) та гуморальних (антитіла, цитокіни, комплемент, білки гострої фази, інтерферон, пропердин, катіонні протимікробні пептиди, лізоцим та ін.) елементів імунних механізмів макроорганізму. Відомо, що саме завдяки відповідним метаболітам шкідливі бактерії захищають себе від означених факторів неспецифічного імунітету пацієнта. Так, *Pseudomonas aeruginosa* назустріч лейкоцитам виділяє рамноліпіди, які концентруються на поверхні біоплівки та руйнують вказані клітини крові [9].

Імунометаболічні порушення поступово призводять до повторних епізодів гострих респіраторних захворювань, які проявляються стресорним виснаженням ферментних систем, змінами метаболічних процесів, зниженням імунної реактивності [35]. Клінічно постінфекційні астеновегетативні порушення можуть проявлятися не тільки у вигляді психо-емоційних розладів [11], що супроводжуються підвищеною втомлюваністю, емоційною лабільністю, розладом сну, але й соматичними проявами, як-то гастроінтестинальні, вестибулярні, кардіоваскулярні, та енергетичним виснаженням імунної системи організму, що призводить до зниження функціональної активності імунних клітин і виникнення ускладнень та рецидивів основного захворювання [7, 33].

Нещодавні дослідження українських педіатрів 2017-2018 рр. показали, що зокрема перебіг гострого бронхіту у дітей супроводжується розвитком астеничного синдрому, прояви якого не обмежуються гострим періодом захворювання без належної корекції, характеризуються високим ступенем астенизації (до 72,3% за шкалою MFI-20), що у більшості хворих позначаються на метаболічних процесах у міокарді (змінами показників ЕКГ, через збереження ендогенної інтоксикації та зниження функціональної активності імунної системи (збільшенням індексу Лейкоцити/ШОЕ у 3,9 рази), енергетичного виснаження та метаболічного дисбалансу (підвищення кількості кетонів у сечі, коефіцієнту енергодефіциту «лактат/піруват сироватки крові» у 1,49 рази) й зберігаються у періоді реконвалесценції [7].

Доведено [6], що при рекурентних захворюваннях респіраторного тракту у хворих дітей на відміну від умовно здорових спостерігається напруження нейроендокриноімунної регуляції, яка призводить до дисбалансу нейропептидів: посилення експресії протизапальної субстанції Р, зниження рівня вазоінтестинального протеїну, підвищення кінцевих стабільних метаболітів NO, максимально висока концентрація останніх, особливо при частих епізодах ГРЗ, сприяє подовженню ще й нейрогенного запалення з астеничними проявами та функціональними порушеннями різних органів та систем.

Прийнято справедливо вважати, що майже основною запорукою ефективного лікування та реабілітації інфекційного захворювання є адекватне тяжкості введення в організм хворого оптимальної кількості енергоємних речовин для підтримки факторів імунного захисту та купірування запального процесу [1, 8]. На жаль, тільки продукти харчування не в змозі забезпечити необхідний рівень корекції окислювально-відновного стану організму інфекційного пацієнта, що стає головною умовою затримки репаративних процесів. Досвід, накопичений протягом останніх десятиліть [33, 35], вказує на значні зв'язки між запаленням та окислювальним стресом. Обидва процеси сприяють активації один одного, тим самим створюючи зачароване коло, здатний увічнювати та поширювати запальну відповідь.

Отже, знахідки [39, 40] зворотної кореляції між концентраціями L-карнітину та запальними цитокінами може бути пов'язане з недостатнім дієтичним вмістом цієї сполуки та підвищеною потребою у енергоємних молекулах під час запалення.

Знижений пул карнітинів був продемонстрований як у сироватці, так і в тканинах, або в обох випадках у пацієнтів з широким спектром розладів, що характеризуються нерегульованими або порушеними імунними реакціями, починаючи від синдрому сепсису до системного склерозу, інфікування вірусом імунодефіциту людини та синдрому хронічної втоми [15, 23]. Крім того, в експериментальних дослідженнях неодноразово повідомляли, що порушені імунні реакції та менш ефективно запалення як реакція на

мікроорганізми, зумовлені старінням, можуть бути посилені або модульовані шляхом лікування карнітинами [20, 21, 24].

L-карнітин (LC – 3-гідрокси-4-N,N,N-триметиламінобутират) є умовно незамінною поживною речовиною, що відіграє важливу роль в обміні енергії в клітинах. Карнітин є головним кофактором і регулятором метаболізму жирних кислот у міокарді, печінці та скелетних м'язах, єдиним переносником довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії, де відбувається їх бета-окислення до ацетил-КоА, який є субстратом для утворення АТФ у циклі Кребса [22, 34]. В умовах нормального кисневого забезпечення він переводить метаболізм клітин на окислення жирних кислот як найбільш енергоємного субстрату, а в умовах гіпоксії L-карнітин виводить токсичні метаболіти жирних кислот із мітохондрій, переводячи метаболізм клітини на окислення глюкози, здійснюючи таким чином антигіпоксичну дію [18, 26]. Карнітин та його споріднені речовини можуть регулювати імунні схеми, а їхній вплив на функції імунних клітин переважно або виключно спирається на залежне від нього виробництво енергії з жирних кислот.

Серія досліджень була проведена для визначення впливу L-карнітину на клітини імунної системи [16, 17, 19, 20]. LC не тільки володіє антирадикальною, але й протизапальною активністю при різних патологічних станах. Цей вид активності LC пов'язаний з його впливом на функціональну активність прозапальних клітин, важливим етапом активації яких виступає стимуляція утворення індукцибельної NOS (iNOS) – прозапального ферменту, що генерує велику кількість радикалів NO, що чинять цитотоксичну дію на чужорідні і власні клітини людини.

У досліджах *in vitro* на перещеплюваних макрофагах лінії RAW 264-7, стимульованих одним з найбільш сильних індукторів iNOS, ліпополісахаридними ендотоксинами грамнегативних бактерій (LPS), було вивчено вплив L-карнітину на утворення NO і активність фактора транскрипції NF- κ B, який контролює ген iNOS. Було показано, що LC концентраційно-залежним чином пригнічував утворення NO, знижував експресію білка iNOS і гальмував активність NF- κ B. Інгібіторний вплив LC на утворення білка iNOS відбувався на рівні його транскрипції [25]. Крім того, LC достовірно знижував експресію прозапальних цитокінів TNF- α і IL-6 і збільшував експресію захисного білка PPAR α , а також блокував розвиток апоптозу за цим механізмом [36]. Ці результати свідчать про тісний зв'язок антизапальної дії LC з його здатністю змінювати активність факторів транскрипції NF- κ B і PPARs.

У відомих публікаціях [23, 38, 39] є дані, що зниження рівня LC може негативно вплинути на перебіг сепсису, принаймні в експериментальних моделях, а попередні дослідження показують, що дефіцит карнітину в кінцевому підсумку пов'язаний з патофізіологією опосередкованої ендотоксинами поліорганної недостатності. Ряд даних [13, 27, 29] вказує на те, що дефіцит LC є фактором, що сприяє

прогресуванню інфекції вірусу імунодефіциту людини, і терапія карнітином у цих пацієнтів може протидіяти нерегульованому процесу апоптозу лімфоцитів та покращити кількість CD4. У деяких випадках [2, 11, 40] повідомляється про застосування цього метаболіту для лікування важкого молочнокислого ацидозу, який ускладнює в деяких пацієнтів використання інгібіторів зворотної транскриптази.

L-карнітин і його ефіри не тільки беруть участь в енергетичному обміні міоцитів серця (відповідальні за перенесення довголанцюжкових жирних кислот з цитоплазми в мітохондрії), але і володіють іншими життєво важливими видами активності. Вони чинять антиоксидантну і протизапальну дію на різних рівнях. Встановлено, що LC є прямим антиоксидантом і видаляє вже утворені радикали кисню, а також пригнічує генерацію радикалів кисню цитозольними і мембрано-пов'язаними ферментами в результаті утворення комплексів з іонами заліза і міді в їх активних центрах. Провідною причиною захисних ефектів LC є зміна активності редокс-чутливих сигнальних шляхів, мішенями дії яких виступають ядерні рецептори (вони ж – фактори транскрипції генів NF- κ B; PPARs; Nrf2, AP1 і ін.) [22, 31]. Ці фактори контролюють активність груп генів, відповідальних за виживання і стійкість клітин до впливів різних видів стресу, включаючи оксидативний, а також попереджають загибель міоцитів серця і ендотеліальних клітин при ішемії/реперфузії та інших патологічних станах, обумовлених гіпоксією.

Нещодавно вивчали 47 пацієнтів з ІХС [28], у яких виміряли концентрацію L-карнітину, антиоксидантний статус (активність малондіальдегіду та антиоксидантних ферментів), маркери запалення (C-реактивний білок [CRP], інтерлейкіни [IL] -6 та фактор некрозу пухлини [TNF] -6). 39 учасників завершили дослідження (19 – отримували плацебо, 20 – лікувались комплексною терапією з додаванням LC). Після застосування L-карнітину рівень маркерів запалення був значно знижений порівняно з початковим (CRP, $P < 0,01$; IL-6, $P = 0,03$; TNF-6, $P = 0,07$) та рівнями у групі плацебо (CRP, $P < 0,05$; IL-6, $P = 0,04$; TNF-6, $P = 0,03$). Кількість маркерів запалення суттєво негативно корелювали з рівнями L-карнітину та антиоксидантних ферментів ($P < 0,05$). Отже вважається [2], що L-карнітин, через його антиоксидантні ефекти, може мати потенційну корисність для зменшення запалення в комплексній терапії ІХС.

Izgot-Uysal and colleagues, 2003 [24] демонструють, що L-карнітин здатний відновити зміни в функціях запальних клітин, пов'язаних з віком, і відігравати захисну роль при руйнуванні тканини при запаленні, зменшуючи виробництво супероксид-аніона.

Акумуляційні дані, отримані як у тварин, так і в клінічних дослідженнях, свідчать про те, що фармакологічні дози L-карнітину мають імуномодулюючу дію, схожу на глюкокортикоїди (ГК) [10, 14]. Перш за все, на відміну від ГК, які викликають втрату кісткової маси, LC, напевно, позитивно впливає на метаболізм кісток. Для вивчення молекулярних основ цієї ГК-подібної активності LC досліджували його

вплив на вивільнення цитокіну, модульоване глюкокортикоїдними рецепторами *ex vivo*, а також на транскрипційну активність, внутрішньоклітинний трафік та зв'язування глюкокортикоїдних рецепторів *in vitro* [30]. Результати показали, що у високих нецитотоксичних дозах LC: (а) пригнічував стимульоване ліпополісахаридами вивільнення фактору некрозу пухлини альфа та інтерлейкіну-12 з первинних моноцитів людини за GK-подібним механізмом, (б) стимулював транскрипційну активність глюкокортикоїдних рецепторів на GK-реактивних промоторах, (в) викликав ядерну транслокацію глюкокортикоїдного рецептора, сполученого з зеленим флуоресцентним білком, і (г) зменшував зв'язування цільної клітини [(3) H]-дексаматазону з глюкокортикоїдними рецепторами. Аналіз отриманих даних свідчить, що LC є "дієтичним модулятором" глюкокортикоїдного рецептора, діючи як агоніст-подібна сполука. Оскільки LC, на відміну від GK, як виявилось, позитивно впливає на метаболізм кісток, тому завдяки його використанню можна отримувати деякі терапевтичні властивості GK, особливо на імунну систему, але без шкідливих побічних ефектів на деякі інші органи/тканини. Отже, LC є потенційно корисною альтернативою GK у певних терапевтичних ситуаціях. Клінічні та терапевтичні наслідки цих знахідок, а також краще розуміння їх механізмів, вимагають подальших досліджень.

Нещодавні дослідження *in vitro* продемонстрували, що L-карнітин відіграє критичну роль при запальних захворюваннях шляхом модуляції функцій запальних клітин [26]. L-карнітин може мати потенціал для контролю запалення шляхом зменшення основних запальних цитокінів, включаючи ядерний фактор-капа В (NF- κ B) і TNF- α [22, 40].

L-карнітин здатен викликати регрес запального процесу, модульований цими цитокінами. Вказані прозапальні цитокіни збільшуються при активації імунітету і запаленні та можуть викликати вироблення окислювачів, простагландинів та мітохондріальних активних форм кисню за допомогою макрофагів, що сприяє запальним реакціям [25, 38]. Макрофаги та моноцити є основним джерелом IL-1 ν , молекули здатної індукувати запальні та проапоптотичні реакції, опосередковані факторами, такими як простагландини, активні форми кисню, індукцйбельна NO-синтаза та NO. IL-6 – плейотропний цитокін, який впливає на імунні реакції та антигенспецифічні запальні реакції, які є основним посередником гострофазового запалення, і може продукуватись кількома типами клітин, включаючи T- і B-клітини, моноцити, макрофаги, фібробласти та ендотеліальні клітини. Цитокін IFN в основному продукується лімфоцитами T-хелперами типу 1 (Th1), природними кілерами (NK)-клітинами, B-клітинами і NKT-клітинами. Під час відповіді типу Th1, IFN є, напевно, найважливішим тригером високого продукування активних форм кисню в макрофагах за допомогою фагоцитарної НАДФН-оксидази. Результати дослідження довели, що існує негативна кореляція між усіма вивченими цитокінами з концентраціями L-карнітину

та позитивна кореляція між вмістом МДА та значеннями IL-1 ν та IL-6 [19, 21]. Аналіз даних показує, що L-карнітин може поліпшити захист клітин від запалення та окисного стресу.

Одним з інноваційних методів метаболічної та енергетичної корекції нейроендокриноімунних порушень, що виникають при інфекційних захворюваннях, є застосування в комплексній терапії препарату Кардонат дія якого спрямована на скорочення гострого періоду запального процесу та попередження розвитку імовірних ускладнень та рецидивів.

Кардонат є комбінованим препаратом з унікальним складом: карнітину хлориду – 100 мг, лізину гідрохлориду – 50 мг, кобамамід (добенкосиду, коферменту B12) – 1 мг, кокарбоксілази (хлориду) (коферменту B1) – 50 мг, піридоксал-5-фосфату (коферменту B6) – 50 мг, дія якого зумовлена синергічними ефектами компонентів, що входять до його складу. L-карнітин – триметиламонієве (бетаїнове) похідне γ -аміно- β -гідроксимаєляної кислоти, належить до засобів з анаболічною дією. Синтезується у печінці, нирках та центральній нервовій системі з амінокислот лізину та метіоніну з участю заліза та аскорбінової кислоти, у плазмі крові присутній у вільній формі та у формі ацилкарнітинових ефірів.

Дорослим і дітям віком від 15 років Кардонат призначається по 1-2 капсули 3 рази на добу після їжі, дітям віком 5-15 років – по 1 капсулі 2 рази на добу, хворим віком від 1 до 5 років рекомендується прийом вмісту 1 капсули 1 раз на добу. Середня тривалість курсу лікування становить від 3-х тижнів до 3-х місяців.

За результатами дослідження на кафедрі дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (зав. – проф. Крамарьов С.О., 2016) встановлено [5], що при застосуванні у комплексному лікуванні дітей, хворих на різні інфекційні захворювання апробованого препарату Кардонат спостерігається регресія симптомів астенії від 82% до 100% випадків; проявів головного болю, запаморочення – від 82% до 90%; зникнення кардіалгій, міалгій, артралгій в 100%; покращення апетиту – у 73% випадків. Зроблено заключення, впровадженого в Інформаційному листі МОЗ, що застосування препарату Кардонат для корекції астеничного синдрому при інфекційних захворюваннях у дітей з перших днів перебування в стаціонарному відділенні сприяє усуненню симптомів астеничного синдрому, скороченню термінів перебування хворого в стаціонарі, що в кінцевому результаті зменшує витрати на лікування, препарат має задовільну переносимість та зручність у застосуванні.

На кафедрі педіатрії Одеського Національного медичного університету (зав. – проф. Стоєва Т.В., 2018) отримані результати [7] лонгітудинального спостереження 50 дітей, госпіталізованих з діагнозом гострий простий бронхіт, 30 з яких отримували крім стандартного лікування препарат Кардонат. Ефективність метаболічної корекції у дітей з інфекційними захворюваннями респіратор-

ної системи, розпочатої з першого дня терапії, підтверджується достовірним відновленням показників лабораторно-інструментальних даних, зменшенням рівня астенії на тлі гострого інфекційного процесу, а тривалість терапії відзначається більш оптимальною при подовженому режимі застосування препарату Кардонат (не менш ніж 30 днів), задля досягнення повної компенсації порушень метаболічного обміну, відновлення енергетичних процесів імунної системи та підвищення функціональності її клітинного пулу.

Таким чином, система L-карнітину в поєднанні з коферментами вітамінів групи B, як виявилось, є релевантним ендogenous фізіологічним медіатором для захисту від пошкоджень при запальній реакції, а нерегульоване виробництво активних форм кисню може стати основним фактором, що викликає пошкодження клітин. Застосування L-карнітину, зазвичай, має достатньо високу клінічну ефективність, вважається безпечним та має низький ризик несприятливих реакцій, що робить його перспективним для включення до комплексних схем профілактики та лікування нейроендокринноімунних змін в якості медикаментозного управління окислювально-відновним станом організму при багатьох інфекційних захворюваннях.

Література / References

1. Абатуров А.Е. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 1). *Здоровье ребенка* 2018;№1(13):232-240.
2. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс. *Медицинский совет* 2016; 10:104-110.
3. Бережной В.В., Крамарев С.А., Шунько Е.Е. Нарушения микробной экологии человека: причины и следствия, способы восстановления физиологической нормы. *Здоровье женщины* 2004;3:7.
4. Владимиров Е.В. Часто болеющие дети: клинико-психологические особенности, механизмы адаптации, реабилитация: Автореф. дис...к.м.н. Саратов; 2012:22.
5. Інформаційний лист про нововведення в системі Охорони Здоров'я N332-2016. Можливість корекції астеничного синдрому при інфекційних хворобах у дітей / Крамарев С.О., Шадрин В.О.// Випуск 16 з проблеми "Педіатрія" - Київ, 2017.
6. Овчаренко Л.С., Шелудько Д.Н. Влияние факторов воспаления на показатели вегетативного тонуса у детей с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта. *Здоровье ребенка* 2018;3:9-14.
7. Стоева Т.В., Браткова Л.Б., Прохорова С.В., Рижикова Т.И. Скорочення тривалості синдрому астенії у дітей, що розвинулась на тлі гострих респіраторних захворювань, з використанням метаболічної терапії препаратом Кардонат. *Здоровье ребенка* 2018;1:144-149.
8. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Никишена И.С., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Бондарчук Ю.Л., Сергеев А.В. Астенические расстройства у детей и их дифференцированная терапия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014;114:99-103.
9. Широбоков В.П. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Киев; 2011:1000.
10. Alesci S, De Martino MU, Kino T, Ilias J. L-carnitine is a modulator of Glucocorticoid Receptor Alpha. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1026:132-146.
11. Binienda ZK, Ali SF. Neuroprotective role of L-carnitine in the 3-nitropropionic acid induced neurotoxicity. *Toxicol Lett* 2001;125:67-73.
12. Biofilms: Discovery of New Mechanism of Virus Propagation. *Science Daily* 2010;Feb:8.
13. Bonafe L, Berger MM, Que YA, Mechanick JL. Carnitine deficiency in chronic critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:200-209.
14. Buckbinder L, Robinson RP. The Glucocorticoid Receptor: Molecular Mechanism and New Therapeutic Opportunities. *Current Drug Targets-Inflammation and Allergy* 2002;3:49-60.
15. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Malamud S, Culliney B, Lapin J. et al. Safety, tolerability and symptom outcomes associated with L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue, and carnitine deficiency: a phase 1/11 study. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:551-559.
16. Cuturic M, Abramson RK, Moran RR [et al.]. Serum carnitine levels and levocarnitine supplementation in institutionalized Huntingtons disease patients. *Neurol Sci* 2013;34:93-98.
17. Erguven M, Yilmaz O, Koc S, Caki S, Ayhan Y, Donmez M, Dolunay G. A case of early diagnosed carnitine deficiency presenting with respiratory symptoms. *Ann Nutr Metab* 2007;51:331-334.
18. Evans A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Amer J of Kidney Dis* 2003;24:812-826.
19. Famularo G, De Simone C, Trinchieri V, Mosca L. Carnitines and its cogeners: a metabolic pathway to the regulation of immune response and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:132-138.
20. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab* 2010;7:30-39.
21. Guerreiro G, Mescka CP, Sitta A et al. Urinary biomarkers of oxidative damage in maple syrup urine disease: the L-carnitine role. *Int J Dev Neurosci* 2015; 42:10-14.
22. Gulcin I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sci* 2006;78:803-811.
23. Hatamkhani S, Karimzadeh I, Elyasi S et al. Carnitine and sepsis: a review of an old clinical dilemma. *J Pharm Sci* 2013;16:414-423.
24. Izgut-Uysal VN, Agac A, Derin N. Effect of L-carnitine on carrageenan-induced inflammation in aged rats. *Gerontology* 2003;49:287-292.

25. Koc A, Ozkan T, Karabay AZ, Sunguroglu A, Aktan F. Effect of L-carnitine on the synthesis of nitric oxide in RAW 263 A7 murine macrophage cell line. *Cell Biochem Fuct* 2011;29:679-685.
26. Kolodziejczyk J, Saluk-Juszczak J, Wachwicz B. L-carnitine protects plasma components against oxidative alterations. *Nutrition* 2011;27:693-699.
27. Koybasi S, Taner Y. The effect of L-carnitine on Wound Healing by secondary intention in an animal model. *Wonds* 2005;17:62-66.
28. Lee BJ, Lin JS, Lin YC, Lin PT. Antiinflammatory effects of L-carnitine supplementation / 1000 mg/d / in coronary artery disease patients. *Nutrition* 2015;31:475-484.
29. Li JL, Wang QY, Luan HY, Kang ZC, Wang CB. Effects of L-carnitine against oxidative stress in human hepatocytes: involvement of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Biomed Sci* 2012;19:19-32.
30. Manoli I, De Martino MU, Kino T, Alesei S. Modulatory effects of L-carnitine on glucocorticoid receptor activity. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:147-157.
31. Moeinian M, Ghasemi-Niri S, Mozaffari S, Abdollahi M. Synergistic effect of probiotics, buyrate and L-Carnitine in treatment of IBD; *Journal of Medical Hypotheses and Ideas* (2013) 7, 50-53.
32. Munoz A, Costa M. Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation. *Oxidative Med Cell Longev* 2013;61:95-104.
33. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:30-41.
34. Rodionova E.Y., Chutko L.S., Surushkina S.Y., Yakovenko E.A. Clinical and physiological characteristics and therapy asthenic disorders in adolescents girls. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017;112:68-70.
35. Sethumadhavan S, Chinnakannu P. L-carnitine and alpha-lipoic acid improve age-associated decline in mitochondrial respiratory chain activity of rat heart muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:650-659.
36. Setia S, Sanyal SN. Nuclear factor kappa B: a pro-inflammatory, transcription factor-mediated signaling pathway in lung carcinogenesis and its inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2012;31:27-37.
37. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:42-51.
38. Surai P.F. Antioxidant action of carnitine: molecular mechanisms and practical applications. *EC Veterinary Science* 2015;2:66-84.
39. Surai P.F. Carnitine Enigma: From Antioxidant Action to Vitagene Regulation. Part 2. Transcription Factors and Practical Applications. *EC Veterinary Science* 2015;3:17-26.
40. Tein I. Carnitine transport: Pathophysiology and metabolism of known molecular defects. *J Inherited Metab Dis* 2003;744:129-142.

Відомості про автора:

Мітюряєва-Корнійко Інга Олександрівна – д.м.н., професор кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, 03004, м. Київ, вул. Терещенківська 23-25; тел. +380442354188; e-mail: ingamk19@gmail.com