УДК: 616.1-084:577.164.183 **DOI:10.37279/2413-0478-2020-26-4-80-84**

Ющенко А. Ю.

L-КАРНИТИН В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, г. Симферополь

Iushchenko A. Yu.

L-CARNITINE IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical academy named after S. I. Georgievsky, Simferopol

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы по применению L-карнитина в реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. L-карнитин – это эндогенная молекула, участвующая в метаболизме жирных кислот, биосинтезируемая в организме человека с использованием аминокислот: L-лизина и L-метионина в качестве субстратов. L-карнитин переносит длинноцепочечные жирные кислоты через внутреннюю митохондриальную мембрану для β-окисления, и считается, что нарушения метаболизма карнитина способствуют сердечной дисфункции. Прием L-карнитина улучшает энергетический метаболизм в кардиомиоцитах, что приводит к механической эффективности и способствует улучшению клинических симптомов и сердечной функции. Отмечены благоприятные эффекты в виде повышения ФВ ЛЖ, УО, уменьшении конечно-систолического и конечно-диастолического размера ЛЖ (по данным ЭхоКГ), снижении уровней мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в сыворотке крови. Высокие дозы L-карнитина оказывают положительное влияние при разных заболеваниях, например, хроническая сердечная недостаточность, различные типы кардиомиопатий, заболевания периферических сосудов, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия и артериальная гипертензия. Необходимы дальнейшие исследования для более точного определения целевых групп пациентов с «карнитиновой недостаточностью», где положительные эффекты от приема карнитина будут максимальными.

Ключевые слова: L-карнитин, сердечно-сосудистые заболевания, реабилитация, энергетический обмен.

SUMMARY

The article presents a review of the literature on the use of L-carnitine in the rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. L-carnitine is an endogenous molecule involved in the metabolism of fatty acids that is biosynthesized in the human body using amino acids: L-lysine and L-methionine as substrates. L-carnitine transports long-chain fatty acids across the inner mitochondrial membrane for β-oxidation, and it is believed that abnormalities in carnitine metabolism contribute to cardiac dysfunction. Taking L-carnitine improves energy metabolism in cardiomyocytes, which leads to mechanical efficiency and helps improve clinical symptoms and heart function. Favorable effects were noted in the form of increased LV EF, UO, reduced end-systolic and end-diastolic LV size (according to EchoCG data), decreased levels of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal brain natriuretic propeptide (NT-proBNP) in blood serum. High doses of L-carnitine have a positive effect on various diseases, such as chronic heart failure, various types of cardiomyopathies, peripheral vascular diseases, type 2 diabetes, dyslipidemia, and hypertension. Further research is needed to more accurately determine the target groups of patients with "carnitine insufficiency", where the positive effects of taking carnitine will be maximum.

Keywords: L-carnitine, cardiovascular diseases, rehabilitation, energy metabolism.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти в мире, намного опережая смертность от инфекционных болезней, ВИЧ/СПИДа и туберкулеза [1]. Следовательно, более пристальное внимание к совершенствованию вторичной профилактики ССЗ должно улучшить эти мрачные прогнозы.

Одной из многообещающих альтернативных терапий для вторичной профилактики ССЗ является L-карнитин, биологически активный стереоизомер пищевого карнитина (β-гидрокси-γ-N-триметиламиномасляная кислота) [2, 3]. Клетки сердечной мышцы не могут синтезировать L-карнитин de novo и должны приобретать его экзогенно через транспортер 2 арнитина/органических катионов (OCTN2). Ацетил-L-карнитин (ALK) и пропионил-L-карнитин (ПLK) – два встречающихся в природе производных карнитина, образование которых катализируется карнитинацетилтрансферазой (КАТ), ферментом, присутствующим в митохондриях и пероксисомах и высоко экспрессирующимся в ткани печени и сердца [3, 4].

L-карнитин является важным кофактором карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 (КПТ1), обеспечивая транспорт жирных кислот в митохондрии и включение длинноцепочечных жирных кислот в цикл β-окисления для получения ацетил-КоА. L-карнитин играет важную роль не только в метаболизме жирных кислот, но и в метаболизме глюкозы благодаря своей роли в модуляции внутримитохондриального отношения ацетил-КоА/КоА и комплекса пируватдегидрогеназы (ПДГ) (рис. 1) [5, 6].

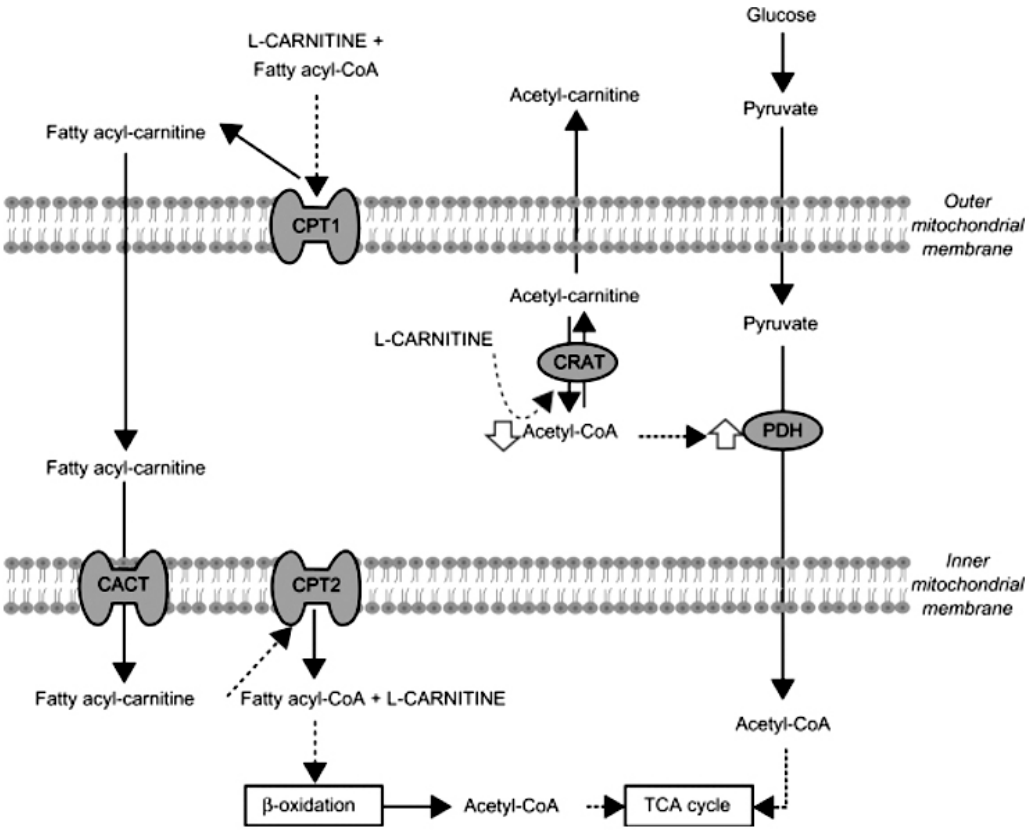

Рисунок 1 – L-карнитин и энергетический обмен

Регулирование подачи энергии с помощью L-карнитина особенно важно для сердечной ткани [7]. Более того, сердечно-сосудистые заболевания, такие как сердечная недостаточность и ишемия, часто сопровождаются снижением уровня АТФ в миокарде, что приводит к снижению эффективности механической работы [8].

Таким образом, дефицит L-карнитина или его переносчика оказывает особенно неблагоприятное воздействие на кардиомиоциты, приводя к кардиомиопатии, сердечной аритмии, сердечной недостаточности и сердечной недостаточности [3]. Поскольку экзогенный L-карнитин способствует возобновлению нормального окислительного метаболизма и восстановлению энергетических резервов миокарда, прием L-карнитина оказывает благоприятное воздействие на пациентов с ССЗ [3].

Следовательно, L-карнитин и его производные были рекомендованы для использования в метаболической терапии, которая помогает кардиомиоцитам удовлетворить их абсолютную потребность в АТФ, сохранитьсердечную функцию и поддерживать жизнеспособность клеток и тканей [9, 10, 11].

Накапливающиеся данные предыдущих экспериментальных исследований показали, что L-карнитин уменьшает повреждение мышц. Кроме того, L-карнитин значительно снижает уровни маркеров мышечного повреждения, в частности, креатинкиназы, миоглобина и лактатдегидрогеназы в течение 24 часов. Однако по истечении этого периода никаких эффектов не наблюдалось [12].

Другая общепризнанная физиологическая роль жирных кислот состоит в увеличении оттока ацильных и ацетильных групп (таких как ацилкарнитин и ацетилкарнитин, соответственно) из клеток в плазму, уменьшая накопление промежуточных продуктов β-окисления [13]. Накопление этих промежуточных продуктов приводит к развитию инсулинорезистентности в сердце и скелетных мышцах, сердечной недостаточности и ишемии [14, 15]. Соответственно, экзогенное введение ПLK и ALK имеет положительные эффекты при лечении инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний за счет восстановления тканевого карнитина скелетных мышц и миокарда.

Сложные эфиры карнитина, ALK и ПLK, обладают значительными преимуществами по сравнению с самим L-карнитином. Вкратце, ALK, благодаря своей химической структуре, может оказывать преимущественное действие на ткани мозга. Что касается ПLK, его пропионильная часть может восполнять одно из промежуточных соединений в цикле лимонной кислоты, оказывая анаплеротический эффект.

Потенциальные терапевтические эффекты ПLK и ALK при лечении сердечно-сосудистых заболеваний оценивались с середины 1980-х годов [16, 17] и за последнее десятилетие в многочисленных обзорах уже предпринимались попытки обобщить экспериментальные и клинические данные, подтверждающие полезные сердечно-сосудистые эффекты [11, 18, 19, 20]. Однако, консенсуса в отношении целевых групп пациентов, которым может быть полезен прием карнитина, достигнуто не было. Могут быть приняты две альтернативные стратегии приема L-карнитина: (1) для восполнения истощенных запасов сердца (L-карнитин назнача-

ется только при наличии его дефицита) или (2) L-карнитин вводится в качестве фармакологического агента, способного оказывать положительное влияние на пациентов с нормальным карнитиновым статусом [21]. Этот второй подход может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний посредством двух механизмов: 1) повышение цитозольного карнитина выше критических уровней усиливает образование внутриклеточных ацилкарнитинов, которые затем выходят из клеток в плазму [22, 23]. Этот процесс может отменять положительные эффекты коррекции недостаточности карнитина, поскольку повышение содержания некоторых производных ацилкарнитина в плазме может иметь пагубное влияние на сердечно-сосудистую функцию [24, 25]. Парадоксальная зависимость эффекта от дозы карнитина на триглицериды плазмы, демонстрирующая положительный эффект при низких дозах, который исчезает при высоких дозах [26], может быть связано с аналогичным механизмом; 2) увеличение пероральной дозы карнитина выше критического уровня связано с повышением уровня триметиламина [27] в плазме, что может способствовать развитию атеросклероза [28]. Повышенный риск развития основных сердечных нежелательных явлений был обнаружен только у людей с концентрациями карнитина в плазме> 45,1 мкмоль/л. [29]. По этим причинам первый подход намного безопаснее второго. Определение уровней карнитина в плазме и тканях является важным для рационального использования L-карнитина в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В серии исследований было показано, что во время развития экспериментального [30] и клинического [31] сердечного повреждения происходит высвобождение из сердца свободных ацилкарнитинов в плазму, которые экскретируются с мочой [32, 33]. Были получены противоречивые результаты о взаимосвязи между уровнем карнитина в плазме крови и тяжестью сердечной недостаточности, измеренной по классификации NYHA [32]. Концентрация карнитина в тканях, в основном в сердце и скелетных мышцах, составляет ~1-2 ммоль/кг. Высвобождение карнитина из этих тканей и связанное с этим увеличение экскреции с мочой, при отсутствии его восполнения извне, может привести к истощению карнитина в сердечных и скелетных мышцах. Следовательно, для определения «карнитиновой недостаточности», кроме уровня карнитина в плазме, следует учитывать продолжительность и степень процессов его высвобождения/экскреции/приема. Кроме того, вариации внутри генов, кодирующих различные белки, участвующие в синтезе, хранении, транспорте и выведение карнитина также могут влиять на статус «карнитиновой недостаточности» [34].

В исследовании, проведенном Schreiber B. D., уровень карнитина в плазме был более снижен у пациентов III и IV классов по NYHA по сравнению с пациентами класса II по NYHA. У пациентов (особенно III и IV классов по NYHA), получавших лечение L-карнитином, наблюдалось улучшение сердечной функции (снижение класса NYHA и увеличение показателей по результатам нагрузочного теста 6-минутной ходьбы), чем у пациентов контрольной группы. Уровень общей эффективности, оцененный по снижению класса NYHA, соответствовал 60,9 %.Улучшение класса NYHA при применении карнитина было также статистически значимым у небольших подгрупп пациентов с исходными уровнями свободного карнитина в плазме ниже среднего значения. Взятые вместе, эти данные подтверждают мнение о том, что эффективность карнитина особенно очевидна у пациентов III и IV классов NYHA и с некоторой степенью карнитиновой недостаточности [29, 35, 36].

В данном исследовании [29] было обнаружено явное улучшение по классу NYHA и данным нагрузочного теста 6-минутной ходьбы в группе плацебо. Это может быть связано с употреблением в пищу продуктов, богатых карнитином, а также уменьшением физических нагрузок, что, вероятно, привело к небольшому увеличению содержания свободного карнитина в плазме. Даже несмотря на то, что эти изменения были небольшими (от 11,8 до 15,9 мкМ), [37] этого небольшого увеличения концентрации в плазме может быть достаточно, чтобы частично скорректировать истощение клеточного карнитина, ответственного за потерю функции. В исследовании Tein I. было показано, что при генетически обусловленном дефиците карнитина даже небольшого увеличения клеточного карнитина достаточно для получения клинически значимого улучшения [38].

Было показано, что у пациентов с хроническими сердечными заболеваниями введение L-карнитина в течение 12 месяцев уменьшает дилатацию левого желудочка и предотвращает ремоделирование желудочков, одновременно снижая частоту хронической сердечной недостаточности и смерти [39].

Длительный пероральный прием L-карнитина снижает воздействие неблагоприятных факторов, связанных с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность. L-карнитин особенно подходит для лечения пациентов с метаболическим синдромом, которые часто страдают ожирением, инсулинорезистентностью и гипертонией [40, 41].

У пациентов с ХСН, на фоне терапии L-карнитина, было показано достоверное улучшение ФВ ЛЖ и УО, уменьшение конечного диастолического и систолического размеров ЛЖ, конечного систолического объема ЛЖ и снижение уровней BNP и NT-proBNP в сыворотке крови [42, 43].

У китайских пациентов с ХСН исходный уровень свободного карнитина в плазме был намного ниже, чем у здоровых китайцев и кавказцев [44, 45]. Снижение карнитина у пациентов с ХСН европеоидной расы никогда не регистрировалось. Следовательно, клинические рекомендации по применению L-карнитина в разных странах различаются. В Китае прием L-карнитина эффективен при ХСН [46]. В американских рекомендациях L-карнитин не рекомендуется пациентам с симптомами сердечной недостаточности с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка [47]. В европейских руководствах нет рекомендаций по применению L-карнитина [48].

Прием L-карнитина улучшает энергетический метаболизм в кардиомиоцитах, что приводит к механической эффективности и способствует улучшению клинических симптомов и сердечной функции. L-карнитин оказывает благотворное влияние при различных заболеваниях, таких как хроническая сердечная недостаточность, различные типы кардиомиопатий, заболевания периферических сосудов, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия и артериальная гипертензия. Необходимы дальнейшие исследования для более точного определения целевых групп пациентов с «карнитиновой недостаточностью», где положительные эффекты от приема карнитина будут максимальными.

Литература/References

1. Gersh B. J., Sliwa K., Mayosi B. M. et al. Novel therapeutic concepts. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J.* 2010; 31(6): 642-648.doi: 10.1093/eurheartj/ehq030.
2. Demarquoy J., Georges B., Rigault C., Royer M. C. Radioisotopic determination of L-carnitine content in foods commonly eaten in Western countries. *Food Chem.* 2004;86:137–142.
3. Flanagan J. L., Simmons P. A., Vehige J., Willco M. D., Garrett Q. Review Role of carnitine in disease. 2010.
4. Yusuf S., Islam S., Chow C. K., Rangarajan S. et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet.* 2011;378(9798):1231-1243. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
5. Lysiak W., Lilly K., Di Lisa F., Toth P. P., Bieber L. L. Quantitation of the effect of L-carnitine on the levels of acid-soluble short-chain acyl-CoA and CoASH in rat heart and liver mitochondria. *J Biol Chem*. 1988;263(3):1151-1156.
6. Broderick T. L., Quinney H. A., Lopaschuk G. D. Carnitine stimulation of glucose oxidation in the fatty acid perfused isolated working rat heart. *J Biol Chem.* 1992;267(6):3758-3763.
7. Broderick T. L., Panagakis G., Di Domenico D. et al. L-carnitine improvement of cardiac function is associated with stimulation in glucose but not fatty acid metabolism in carnitine-deficient hearts. *Cardiovasc Res.* 1995;30(5):815-820.
8. Abozguia K., Shivu G. N., Ahmed I., Phan T. T., Frenneaux M. P. The heart metabolism: pathophysiological aspects in ischaemia and heart failure. *Curr Pharm Des.* 2009;15(8):827-835. doi: 10.2174/138161209787582101.
9. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G., Mele D., Fucili A. et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:79-91. doi: 10.1196/annals.1320.007.
10. Revenco D., Morgan J. P. Metabolic modulation and cellular therapy of cardiac dysfunction and failure. *J Cell Mol Med*. 2009;13(5):811-825. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00759.x.
11. Anon Acetyl-L-carnitine. Monograph. Altern Med Rev. 2010;15(1):76-83.
12. Yarizadh H., Shab-Bidar S., Zamani B., Nazary Vanani A., et al. The Effect of L-Carnitine Supplementation on Exercise-Induced Muscle Damage: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of the American College of Nutrition*. 2020;39(5):457-468. Doi:10.1080/07315724.2019.1661804.
13. Chapela S. P., Kriguer N., Fernández E. H., Stella C. A. Involvement of L-carnitine in cellular metabolism: beyond Acyl-CoA transport. *Mini Rev Med Chem.* 2009;9(13):1518-1526. doi: 10.2174/138955709790361502.
14. Zhang L., Keung W., Samokhvalov V., Wang W., Lopaschuk G. D. Role of fatty acid uptake and fatty acid beta-oxidation in mediating insulin resistance in heart and skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(1):1-22. doi: 10.1016/j.bbalip.2009.09.014.
15. Samuel V. T., Petersen K. F., Shulman G. I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet.* 2010;375(9733):2267-2277. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60408-4.
16. Paulson D. J., Traxler J., Schmidt M., et al. Protection of the ischemic myocardium by L-propionylcarnitine: effects on the recovery of cardiac output after ischaemia and reperfusion, carnitine transport and fatty acid oxidation. *Cardiovasc Res.* 1986;20:536-541. doi: 10.1093/cvr/20.7.536.
17. Paulson D. J., Schmidt M. J., Romens J., Shug A. L. Metabolic and physiologic differences between zeroflow and low-flow myocardial ischemia: effects of L-acetylcarnitine. *Basic Res Cardo.* 1984;79(5):551-561.
18. Hiatt W. R. Carnitine and peripheral arterial disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1033:92-98. doi: 10.1196/annals.1320.008.
19. Andreozzi G. M. Propionyl l-carnitine: intermittent claudication and peripheral arterial disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(16):2697-2707. doi: 10.1517/14656560903215871.
20. Rosca M. G., Lemieux H., Hoppel C. L. Mitochondria in the elderly: is acetylcarnitine a rejuvenator? *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(14):1332-1342. doi: 10.1016/j.addr.2009.06.009.
21. Arduini A., Bonomini M., Savica V., Amato A., Zammit V. Carnitine in metabolic disease: potential for pharmacological intervention. *Pharmacol Ther*. 2008;120:149-156. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.08.008.
22. Zammit V. A., Ramsay R. R., Bonomini M., Arduini A. Carnitine, mitochondrial function and therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61:1353-1362. Doi: 10.1016/j.addr.2009.04.024.
23. Noland R. C., Koves T. R., Seiler S. E., Lum H., et al. Carnitine insufficiency caused by aging and overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control. *J Biol Chem*. 2009;284:22840-22852. Doi: 10.1074/jbc.M109.032888.
24. Ueland T., Svardal A., Øie E., Askevold E.T., Nymoen S.H., et al. Disturbed carnitine regulation in chronic heart failure – increased plasma levels of palmitoyl-carnitine are associated with poor prognosis. *Int J Cardiol*. 2013;167:1892-1899. Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.150.
25. Djoussé L., Benkeser D., Arnold A., Kizer J. R., Zieman S. J., et al.Plasma free fatty acids and risk of heart failure: the Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail*. 2013;6:964-969. Doi:10.1161/circheartfailure.113.000521.
26. Guarnieri G., Biolo G., Vinci P., Massolino B., Barazzoni R. Advances in carnitine in chronic uremia. *J Ren Nutr.* 2007;17:23-29. Doi: 10.1053/j.jrn.2006.10.006.
27. Bain M. A., Milne R. W., Evans A. M. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in humans. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:1163-1170. Doi: 10.1177/0091270006292851.
28. Koeth R. A., Wang Z., Levison B. S., Buffa J. A., Org E., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19:576-585. Doi: 10.1038/nm.3145.
29. Zhi-Cheng J., Bing-Xiang W., Jian-Qiang P., Xin-Li L., Pan L., et al. Effect of intravenous L-carnitine in Chinese patients with chronic heart failure. *European Heart Journal Supplements.* 2016;18:A27-A36. doi.org/10.1093/eurheartj/suw008.
30. Pierpont M. E., Foker J. E., Pierpont G. L. Myocardial carnitine metabolism in congestive heart failure induced by incessant tachycardia. *Basic Res Cardiol*. 1993;88:362-370. doi: 10.1007/BF00800642.
31. Masumura Y., Kobayashi A., Yamazaki N. Myocardial free carnitine and fatty acylcarnitine levels in patients with chronic heart failure. *Jpn Circ J*. 1990;54:1471-1476. doi: 10.1253/jcj.54.12_1471.
32. Ueland T., Svardal A., Øie E., Askevold E. T., Nymoen S. H., et al. Disturbed carnitine regulation in chronic heart failure – increased plasma levels of palmitoyl-carnitine are associated with poor prognosis. *Int J Cardiol.* 2013;167:1892-1899. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.150.
33. Baker H., De Angelis B., Orlando J., Correia J. Cardiac carnitine leakage is promoted by cardiomyopathy. *Nutrition.* 2005;21:348-350. doi: 10.1016/j.nut.2004.07.009.
34. Li F. Y., El-Hattab A. W., Bawle E. V., Boles R. G., Schmitt E. S., et al. Molecular spectrum of SLC22A5 (OCTN2) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency. *Hum Mutat.* 2010;31:E1632-E1651. doi: 10.1002/humu.21311.
35. Brass E. P. Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man. *Pharmacol Rev*. 2002;54:589-598. doi: 10.1124/pr.54.4.589.
36. Schreiber B. D. Congestive heart failure in patients with chronic kidney disease and on dialysis. *Am J Med Sci*. 2003;325:179-193. doi: 10.1097/00000441-200304000-00004.
37. Arduini A., Bonomini M., Savica V., Amato A., Zammit V. Carnitine in metabolic disease: potential for pharmacological intervention. *Pharmacol Ther.* 2008;120:149-156. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.08.008.
38. Tein I. Carnitine transport: pathophysiology and metabolism of known molecular defects. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26:147-169.doi: 10.1023/a:1024481016187.

39. Di Nicolantonio J. J., Lavie C. J., Fares H., Menezes A. R., O'Keefe J. H. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proc.* 2013;88 (6): 5444-51.
40. Eckel R. H., Alberti K., Grundy S. M., Zimmet P. Z. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2010;375(9710):181-183.
41. De Fronzo R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Clinics of North America.* 2004;88(4):787-835.
42. Gao L. Clinical efficiencies of levocarnitine in the treatment of ischemic cardiomyopathy heart failure and its effect on myocardial cell function. *Journal of Bengbu Medical College*. 2015;40(12):1643-1645 (Chinese).
43. Ma J., Zhou X., Li X. The influence of L-carnitine on patients' cardiac function and renal function with resulting from chronic heart failure.*Chinese Journal of Gerontology.* 2015;35(20):5761-5762 (Chinese).
44. Brass E. P. Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man. *Pharmacol Rev*. 2002;54:589-598. doi: 10.1124/pr.54.4.589.
45. Niu Y. J., Jiang Z. M., Shu H., Li C. F., Liu W., et al. Assay of carnitine in plasma and urine of healthy adults. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2002;24:185-187.
46. Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, "Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and management of chronic heart failure 2014". *Chinese Journal of Cardiology*. 2014;42(2):98-122 (Chinese).
47. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. "2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American college of cardiology foundation/American Heart Association task force on practice guidelines". *Circulation.* 2013;128(16):1810-1852.
48. Špinar J., Hradec J., Špinarová L., Vítovec J. "Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology". *Cor et Vasa*. 2016;58(5):e530-e568.

Сведения об авторе
Ющенко Александра Юрьевна – ассистент кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: yushenko_aleksandra@mail.ru

Information about author
Iushchenko A. Yu. – http://orcid.org/0000-0002-3734-7169

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 10.07.2020 г.

Received 10.07.2020