

УДК 577.1

Цитрулін як маркер функціонального стану органів за умов патологічних станів

Л.С. Мхітарян, О.Б. Кучменко, І.Н. Євстратова, Н.Г. Ліпкан,
Н.М. Василичук, Т.Ф. Дроботько

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цитрулін, маркер, серцево-судинні захворювання, нирки, кишечник

Один із важливих регуляторів проміжного обміну в організмі – амінокислота цитрулін. Свою назву вона отримала від *Citrullus vulgaris* (кавун звичайний), із соку якого її вперше було виділено і досліджено в 40-х роках ХХ ст. Цитрулін – це потужний антиоксидант, особливо виражена його активність щодо нейтралізації гідроксильних радикалів. Найбільш реакційноздатний залишок у молекулі цитруліну – його α -аміногрупа (рис. 1). Константа реакції взаємодії цитруліну з гідроксильним радикалом дорівнює $3,9 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Це дозволяє йому ефективно захищати різні макромолекули і, в першу чергу, ДНК від окисних пошкоджень [4, 9, 21].

Основна кількість цитруліну синтезується в кишечнику із амінокислоти глутаміну, який надходить з їжею. Частково він може синтезуватися в самому кишечнику із амінокислоти аргініну за участі ферментних систем аргінази II (EC 3.5.3.1) і орнітин-карбамоїл-трансферази (EC 2.1.3.3) [9, 10, 20, 21]. Проте в ентероцитах цитрулін не може використовуватися через дуже низьку активність ферментів, які забезпечують його подальші перетворення в ентероцитах, зокрема аргініносукцинат-синтетази (EC 6.3.4.5) й аргініносукцинат-ліази (EC 4.3.2.1). У зв'язку з цим цитрулін, що утворився, із кишечника вивільнюється в кров, що циркулює, звідки посилено захоплюється нирками. В них і відбувається його перетворення на амінокислоту аргінін. Отже, синтез цитруліну в кишечнику вважається важливим регулятором синтезу аргініну в нирках. Існування такого міжорганного циклу аргінін – цитрулін – аргінін дозволяє захищати аргі-

нін, який надходить із їжею, від надмірної деградації його в печінці, де під впливом аргінази печінки синтезується сечовина (рис. 2, 3).

Таким шляхом регулюється і підтримується синтез сечовини відповідно до надходження білка до організму. Аргінін при цьому є основним регулятором синтезу сечовини, а цитрулін відіграє роль важливого регулятора білкового обміну, особливо за умов обмеженого надходження білків до організму [11].

За умов обмеженого надходження білка із їжею, як показали дослідження [11], відбувається зростання експресії гена, який кодує орнітин-карбамоїл-трансферазу (EC 2.1.3.3) в кишечнику, і утворення цитруліну, що може привести до

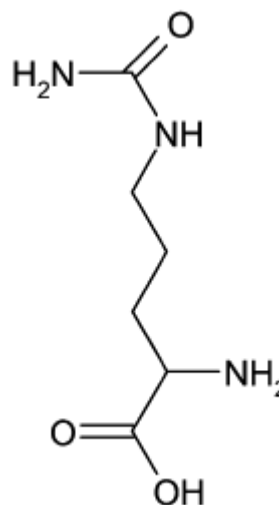


Рис. 1. Структура молекули цитруліну ($\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$).

Кучменко Олена Борисівна, д. біол. н., проф., пров. наук. співр.
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.
E-mail: kuchmeh@yahoo.com

© Л.С. Мхітарян, О.Б. Кучменко, І.Н. Євстратова, Н.Г. Ліпкан, Н.М. Василичук, Т.Ф. Дроботько, 2016

зниження інтенсивності синтезу сечовини в печінці.

Показана важлива роль цитруліну разом із лейцином у підтриманні білкового обміну у м'язовій тканині залежно від фізіологічних умов в організмі. Так, після прийому їжі лейцин стимулює секрецію інсуліну і біосинтез білка за наявності достатньої кількості необхідних амінокислот. За умов малого надходження білка з їжею саме зростання рівня цитруліну забезпечує підтримання секреції інсуліну і біосинтез білка на базальному рівні [16, 21].

Показано, що вплив цитруліну та лейцину на процес білкового синтезу частково опосередковується через mTOR-сигнальний шлях [4, 11, 21].

Оскільки нирки – це основний орган, де відбувається метаболізм цитруліну, визначення його рівня в крові може бути використано як специфічний біохімічний маркер для оцінки функціонального стану проксимальних каналців нирок, ступеня пошкодження нирок і наяв-

ності ниркової недостатності за різних патологічних станів [4, 9, 21].

Особливий інтерес становить цей показник у діагностиці серцево-судинних захворювань. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією визначення вмісту цитруліну може бути використано як специфічний маркер пошкодження одного з важливих органів-мішеней – нирок [4, 16, 18].

Доведено, що в людини рівень цитруліну зростає із прогресуванням ниркової недостатності. Зміни величини цього показника прямо корелюють із вмістом креатиніну в плазмі крові. Встановлено, що рівень цитруліну в плазмі крові зростає вже на початкових стадіях розвитку помірної ниркової недостатності, ще до вірогідних змін вмісту креатиніну і сечовини крові [10, 16, 18, 21, 28].

У власних дослідженнях, проведених разом із відділом гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, у пацієнтів з гіпертонічною хворобою без уражен-

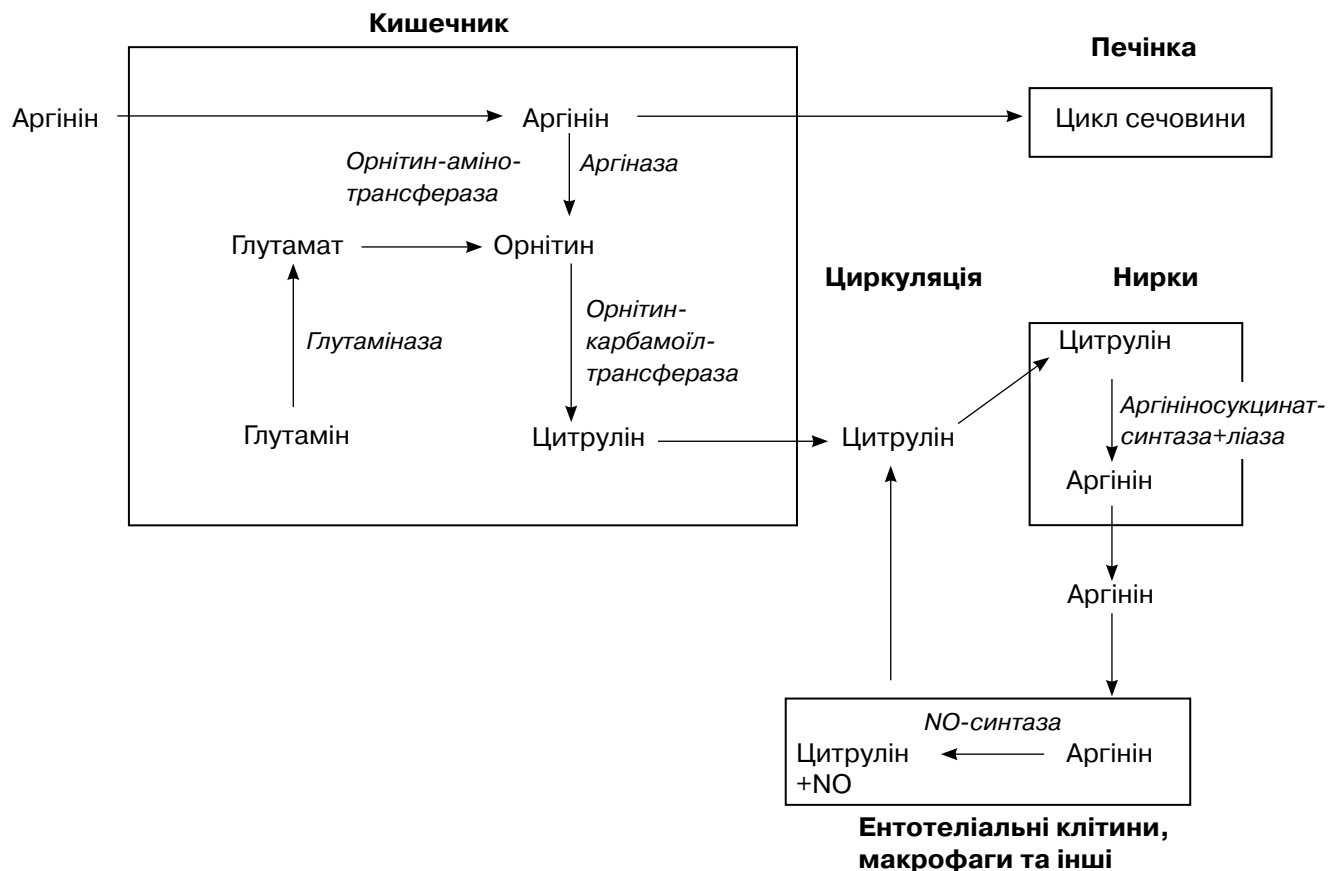


Рис. 2. Міжорганний цикл аргінін – цитрулін – аргінін в організмі [21, з модифікацією].

ня нирок вміст цитруліну в крові був вищий за нормальні величини на 65 % ($(92,2 \pm 4,4)$ проти $(56,0 \pm 6,1)$ мкмоль/л). У групі пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ураженням нирок цей показник був ще вищий – $(113,60 \pm 7,07)$ мкмоль/л. При цьому пацієнти з ураженням нирок мали вірогідно вищий рівень маркера системного запалення С-реактивного білка порівняно з групою пацієнтів з гіпертонічною хворобою без ураження нирок ($(4,35 \pm 0,27)$ проти $(3,50 \pm 0,16)$ мг/л), хоча ці значення залишалися в межах фізіологічно допустимих значень.

При обстеженні пацієнтів з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю (дослідження проведені разом із відділом атеросклерозу та хронічної ішемічної хвороби серця і відділом серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України) вміст цитруліну в сироватці крові становив відповідно $(77,37 \pm 1,61)$ та $(116,25 \pm 6,03)$ мкмоль/л, що на 40 і 110 % перевищує величини показника в контрольній групі.

Отримані результати дозволили запропонувати можливість використання рівня цитруліну в

крові як маркера порушень обмінних процесів і визначення ступеня тяжкості серцевої недостатності у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи [2].

Ще одним важливим джерелом утворення цитруліну в організмі є система, що забезпечує біосинтез важливого регулятора судинного тону – NO. Відомо, що із молекули амінокислоти аргініну під впливом ферментної системи NO-синтази (NOS) (EC 1.14.13.39) утворюються два кінцевих продукти – NO і цитрулін у співвідношенні 1 : 1. NO-синтазна система, як відомо, в організмі представлена у вигляді трьох ізоферментів: ендотеліальної NOS (NOS3) (клітини ендотелію), індукцйбельної NOS (NOS2) (клітини імунної та серцево-судинної системи), нейрональної NOS (NOS1) (клітини нервової системи, клітини скелетних м'язів) [12, 27].

Нами показана можливість використання визначення функціональної активності однієї з ізоформ NOS – індукцйбельної NOS, що представлена переважно в лейкоцитах і моноцитах крові, шляхом вимірювання рівня цитруліну в поживному середовищі, що містить популяцію

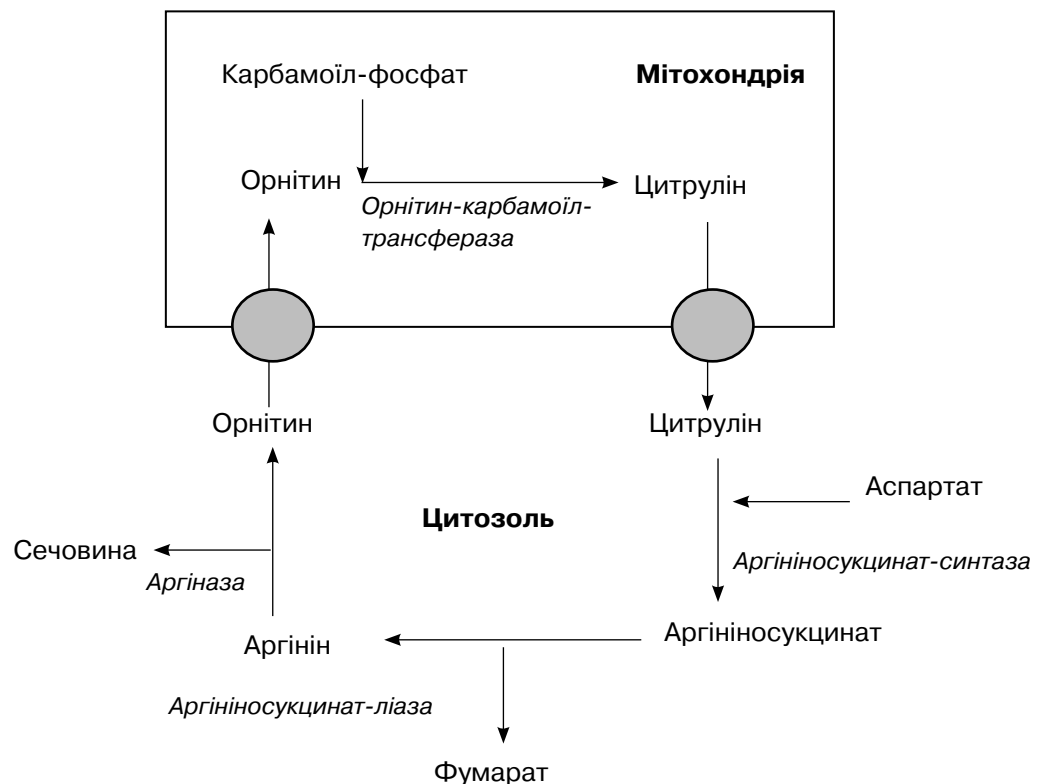


Рис. 3. Схема перетворень у циклі сечовини в клітинах печінки [1].

клітин, які досліджуються, до і після інкубації за відповідних умов [3]. Результати такої постановки досліджень активності індукцибельної NOS можуть бути широко і успішно використані в діагностиці тяжкості патологічного процесу, наявності запальної реакції, «нітрозативного» стресу, а також для оцінки ефективності лікування пацієнтів із серцево-судинною патологією.

У фізіологічному сенсі рівень цитруліну в плазмі крові демонструє різницю між його продукцією в кишечнику і подальшим його метаболізмом у нирках. Тому цитрулін може вдало відігравати роль маркера функціональної активності кишечника [4, 6, 9, 16, 31, 34, 35]. Так, доведено можливість використання рівня цитруліну як показника маси ентероцитів тонкого кишечника [31], наявності синдрому «короткого кишечника» в дітей [26, 33], визначення ступеня атрофії ворсинок слизової оболонки кишечника [5, 25]. Показано, що в цілому, всі ситуації, які супроводжуються зменшенням активності й маси ентероцитів, можуть призводити до гіпоцитрулінемії, яка пропорційна до тяжкості захворювання. Таким чином, дослідження рівня цитруліну може мати велику діагностичну і прогностичну цінність у разі захворювань шлунково-кишкового тракту [16, 21, 31, 33, 35]. Зниження рівня цитруліну разом зі зростанням активності ферменту діаміноксидази (ЕС 1.4.3.6) спостерігається в ранній період розвитку ішемії брижової артерії; інтенсивність змін величин цих показників залежатиме від тривалості ішемії [8].

Відомо, що в нативному вигляді сам цитрулін не використовується в процесах біосинтезу білка. Водночас існують білки, до складу яких він входить у результаті посттрансляційних модифікацій [4, 13, 17]. При цьому залишок цитруліну, що утворюється під дією ферментів пептидил-аргінін-деїмінази (ЕС 3.5.3.15) із аргініну, приєднується до білкової молекули. За фізіологічних умов залишок цитруліну міститься в таких білках, як основний білок мієліну, філагрин, деякі гістонові білки тощо. Білки фібрин та віментин піддаються модифікації цитруліном за умов розвитку запальної реакції або в процесі клітинної загибелі [4, 9, 17].

Посттрансляційна модифікація гістонових білків, зокрема деїмінування/цитрулінування, змінює їх структуру та функції. Ця модифікація гістонових білків за допомогою ферменту аргінін-деїмінази 4 може бути індукована ліпополісахаридами та є ранньою відповіддю на запальні

стимули в нейтрофілах. Більше того, модифікований цитруліном гістон H3 (Cit H3) ідентифіковано як компонент так званої маси, що виділяється дегранульованими нейтрофілами у позаклітинний простір (NETs – Neutrophil Extracellular Traps). Відомо три стратегії відповіді нейтрофілів на дію подразників: фагоцитоз (протягом ~10 хв), дегрануляція (протягом ~30 хв) та NET (потребує близько 2–3 год для секреції ядерних білків). Показано, що деїмінування/цитрулінування – це важливий молекулярний механізм формування NET. Нейтрофіли експресують значну кількість ферменту аргінін-деїмінази 4, яка у відповідь на різні стимули, включаючи інфекційні агенти та запальну відповідь, каталізує швидкий гідроліз гуанідинової групи залишку аргініну в гістоновому білку з утворенням уреїдної групи та аміаку, що призводить до модифікації гістонового білка. Це стимулює деконденсацію хроматину та формування NET. Рівень Cit H3 асоціюється із тяжкістю запального процесу та може бути використаний як ефективний біомаркер розвитку сепсису [17, 37].

Дуже часто антитіла до білків, що містять залишок цитруліну, визначаються у пацієнтів з автоімунними запальними захворюваннями, особливо з ревматоїдним артритом. Тому цитрулін відіграє важливу роль як біомаркер у ранній діагностиці ревматоїдного артриту. При цьому вимірюється рівень антитіл до циклічного цитрулін-вмісного пептиду [4, 13, 16, 19]. За експериментальних умов продемонстровано зростання рівня білків, модифікованих цитруліном, у суглобах тварин з експериментальним артритом. При цьому їх рівень корелює зі ступенем запалення [13, 19]. При цьому показано наявність асоціації між високим рівнем цих антитіл і зменшенням маси міокарда і об'єму лівого шлуночка серця у пацієнтів із ревматоїдним артритом, у яких не діагностували захворювань серцево-судинної системи [13].

Процес посттрансляційної модифікації білків цитруліном може посилюватися за різних патологічних станів, а також з віком. Наприклад, це спостерігається у м'язах пацієнтів, хворих на міозит, мієлінових оболонках нервових закінчень за розсіяного склерозу, в слизовій оболонці кишечника в пацієнтів із запальними захворюваннями слизової оболонки кишечника тощо [4, 9, 17, 19].

Зниження рівня цитруліну встановлено за гострого респіраторного дистрес-синдрому, що

може бути пов'язано зі зменшенням доступності цитруліну, або зростанням його використання для синтезу NO, або дефіцитом амінокислоти аргініну в організмі [10, 36].

Цитрулін як попередник у синтезі NO може виступати як ефективний біохімічний маркер для скринінгу наявності легеневої гіпертензії у передчасно народжених немовлят з бронхолегеневою дисплазією, в яких його рівень знижений [22].

За умов експерименту на тваринних моделях показано, що зростання рівня цитруліну в плазмі крові може асоціюватися з розвитком ожиріння та виступати предиктором розвитку метаболічного синдрому [29]. Водночас зниження рівня цитруліну спостерігається за умов гіпоксії та хімічного пошкодження печінки [24].

Зростання рівня цитруліну може спостерігатися також за порушень циклу сечовини. Залежно від причини виникнення розрізняють цитрулінемію типу I (за дефіциту аргініносукцинат-синтетази (EC 6.3.4.5)), цитрулінемію типу II (за мутації в гені SLC25A8, що відповідає за синтез білка цитрину, який у нормі забезпечує транспорт молекул через мітохондріальну мембрану) та аргініносукцинат-ацидурию (за дефіциту аргініносукцинат-ліази (EC 4.3.2.1)) (див. рис. 3) [1, 9].

Крім того, рівень цитруліну зменшується в результаті складних оперативних втручань [15].

Вищевикладені дані стали основою патогенетично обґрунтованого підходу використання цитруліну як терапевтичного засобу в комплексному лікуванні таких патологічних станів, як синдром короткого кишечника, еректильна дисфункція, серповидноклітинна анемія, для відновлення балансу нітрогену, гіперліпідемія, гіпероксичне пошкодження легенів, порушення циклу сечовини, хвороба Альцгеймера, мультиінфарктна деменція, розсіяний склероз, а також як імунomodulatory і при хіміотерапії онкологічних захворювань [7, 16, 23]. На культурі гладеньком'язових клітин продемонстровано протективний ефект L-цитруліну, що є незалежним від L-аргініну та опосередкованим через індукцію iNOS [14].

Тривале споживання багатой на цитрулін їжі ефективно щодо зростання вмісту аргініну в плазмі крові здорових осіб. Показано, що вживання цитрулін-вмісних продуктів призводить до зменшення прогресування атеросклерозу в кролів, яких утримували на холестеринозбагаченій

дієті, очевидно, через eNOS-залежний механізм [4, 23]. Крім того, продемонстровано зростання під дією цитруліну стабільності мРНК ABCA1 і ABCG1 (ATP-binding cassette transporters) у макрофагах, що сприяє стимуляції транспорту холестерину з макрофагів [32].

Враховуючи потужні антиоксидантні властивості цитруліну, його вживання в якості препаратів може призводити до зменшення кількості окиснених ліпопротеїнів низької густини та лігандів LOX-1 (lectin-like oxidized LDL receptor 1), що було продемонстровано в пацієнтів із вазопастичною стенокардією [23].

У дітей із природженими вадами серця після оперативного втручання застосування цитруліну приводило до зростання в крові концентрації цитруліну та аргініну, а також до збільшення утворення NO. Крім того, підвищений рівень цитруліну в цих пацієнтів асоціювався зі зменшенням ризику розвитку післяопераційної легеневої гіпертензії [30].

У цілому застосування препаратів цитруліну є більш безпечним, на відміну від препаратів аргініну та орнітину, при застосуванні яких у великих дозах можуть спостерігатися побічні ефекти, зокрема з боку кишково-шлункового тракту [4, 16].

Таким чином, вміст цитруліну в крові є інтегральним біохімічним маркером характеристики стану системи травлення, проміжного обміну та забезпеченості організму аргініном. Рівень цитруліну в крові може бути використаний як маркер порушень функціонального стану нирок у пацієнтів із серцево-судинними та іншими внутрішніми захворюваннями. Аналіз даних літератури та власні отримані результати дозволяють запропонувати можливість використання визначення рівня цитруліну в крові як маркера порушень обмінних процесів, визначення ступеня тяжкості серцевої недостатності в пацієнтів з патологією серцево-судинної системи, а також ефективності та безпечності застосування лікарських засобів.

Література

1. Мари Р., Гренер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. – М.: Мир, 1993. – Т. 1. – 384 с.
2. Патент 71737А, Україна, А61К31/215 Процес визначення ступеня тяжкості серцевої недостатності у хворих на серцево-судинну патологію / Євстратова І.Н., Ліпкан Н.Г., Мхітарян Л.С., Орлова Н.М., Дроботько Т.Ф.; заявл. 21.11.2003, опубл. 15.12.2004. Бюл. № 12, 6 с.
3. Патент 57878, Україна, А61К31/215 Спосіб визначення

- функціонального стану індуцибельної NO-синтазної системи у хворих з серцево-судинною патологією / Мхітарян Л.С., Євстратова І.Н., Якушко Л.В., Ліпкан Н.Г., Гавриленко Т.І.; заявл. 06.10.2010, опубл. 10.03.2011.
4. Bahri S., Zerrouk N., Aussel C. et al. Citrulline: from metabolism to therapeutic use // *Nutrition*. – 2013. – Vol. 29, No. 3. – P. 479–484.
 5. Barzal J.A., Szczylik C., Rzepecki P. et al. Plasma citrulline level as a biomarker for cancer therapy-induced small bowel mucosal damage // *Acta Biochimica Polonica*. – 2014. – Vol. 61 (4). – P. 615–631.
 6. Berkeverd M., Langendijk P., Verheijden J.H.M. et al. Citrulline and intestinal fatty acid-binding protein: Longitudinal markers of postweaning small intestinal function in pigs? // *J. Anim. Sci.* – 2008. – Vol. 86. – P. 3440–3449.
 7. Brunini T.M., da Silva C.D., Siqueira M.A. et al. Uremia, atherothrombosis and malnutrition: the role of L-arginine-nitric oxide pathway // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. – 2006. – Vol. 6 (2). – P. 133–140.
 8. Cakmaz R., Buyukasik O., Kahramansoy N. et al. A combination of plasma DAO and citrulline levels as a potential marker for acute mesenteric ischemia // *Libyan J. Med.* – 2013. – Vol. 8. – P. 20596.
 9. Curis E., Nicolis I., Moinard C. et al. Almost all about citrulline in mammals // *Amino Acids*. – 2005. – Vol. 29. – P. 177–205.
 10. Cynober L. Citrulline: just a biomarker or a conditionally essential amino acid and a pharmacological nutrient in critically ill patients? // *Crit. Care*. – 2013. – Vol. 17 (2). – P. 122.
 11. Cynober L., de Bandt J.P., Moinard C. Leucine and citrulline: two major regulators of protein turnover // *World Rev. Nutr. Diet.* – 2013. – Vol. 105. – P. 97–105.
 12. de Meirelles L.R., Resende Ade C., Matsuura C. et al. Platelet activation, oxidative stress and overexpression of inducible nitric oxide synthase in moderate heart failure // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2011. – Vol. 38 (10). – P. 705–710.
 13. Giles J.T., Fert-Bober J., Park J.K. et al. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study // *Arthritis Research and Therapy*. – 2012. – Vol. 14. – P. R39.
 14. Ham D.J., Gleeson B.G., Chee A. et al. L-Citrulline protects skeletal muscle cells from cachectic stimuli through an iNOS-dependent mechanism // *PLoS*. – 2015. – Vol. 10 (10). – P. e0141572.
 15. Hol J.W., van Lier F., Valk M. et al. Effect of Major and Minor Surgery on Plasma Levels of Arginine, Citrulline, Nitric Oxide Metabolites, and Ornithine in Humans // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 258 (6). – P. 1072–1078.
 16. Kaore S.N., Amane H.S., Kaore N.M. Citrulline: pharmacological perspectives and its role as an emerging biomarker in future // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 27 (1). – P. 35–50.
 17. Li Y., Liu B., Fukudome E.Y. et al. Identification of CitH3 as a potential serum protein biomarkers in a lethal model of LPS-induced shock // *Surgery*. – 2011. – Vol. 150 (3). – P. 442–451.
 18. Lin I.C., Hsu C.N., Lo M.H. et al. Low urinary citrulline/arginine ratio associated with blood pressure abnormalities and arterial stiffness in childhood chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2016. – Vol. 10 (2). – P. 115–123.
 19. Makrygiannakis D., af Klint E., Lundberg I.E. et al. Citrullination is an inflammation-dependent process // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 1219–1222.
 20. Marini J.C. Interrelationships between glutamine and citrulline metabolism // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2016. – Vol. 19 (1). – P. 62–66.
 21. Moinard C., Cynober L. Citrulline: a new player in the control of nitrogen homeostasis // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137. – P. 1621S–1625S.
 22. Montgomery A.M., Bazy-Asaad A., Asnes J.D. et al. Biochemical screening for pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia // *Neonatology*. – 2016. – Vol. 109 (3). – P. 190–194.
 23. Morita M., Sakurada M., Watanabe F. Effect of oral L-citrulline supplementation on lipoprotein oxidation and endothelial dysfunction in humans with vasospastic angina // *Immun. Endocr. And Metab. Agents in Med. Chem.* – 2013. – Vol. 13. – P. 214–220.
 24. Muratsubaki H., Yamaki A. Profile of plasma amino acid levels in rats exposed to acute hypoxic hypoxia // *Ind. J. Clin. Biochem.* – 2011. – Vol. 26 (4). – P. 416–419.
 25. Piton G., Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2016. – Jan. 22.
 26. Prasad M., Miller M., Bhutada A., Rastogi S. Citrulline: is it ready for primetime. Its uses and limitations in neonatal medicine // *J. Neonatal. Biol.* – 2014. – Vol. 3 (4). – P. 147.
 27. Rath M., Muller I., Kropf P. et al. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – Vol. 5. – Article 532.
 28. Reddy Y.S., Kiranmayi V.S., Bitla A.R. et al. Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease // *Indian J. Nephrol.* – 2015. – Vol. 25 (5). – P. 287–291.
 29. Sailer M., Dahlhoff C., Giesbertz P. et al. Increased plasma citrulline in mice marks diet-induced obesity and may predict the development of the metabolic syndrome // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8 (5). – P. e63950.
 30. Smith H.A., Canter J.A., Christian K.G. et al. Nitric oxide precursors and congenital heart surgery: a randomized controlled trial of oral citrulline // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 136. – P. 58–65.
 31. Suzuki K., Kanamori Y., Sugiyama M. et al. Plasma citrulline may be a good marker of intestinal functions in intestinal dysfunction // *Pediatr. Int.* – 2012. – Vol. 54 (6). – P. 899–904.
 32. Uto-Kondo H., Ayaori M., Nakaya K. et al. Citrulline increases cholesterol efflux from macrophages in vitro and ex vivo via ATP-binding cassette transporters // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2014. – Vol. 55 (1). – P. 32–39.
 33. Vecino López R., Andrés Moreno A.M., Ramos Boluda E. et al. Plasma citrulline concentration as a biomarker of intestinal function in short bowel syndrome and in intestinal transplant // *An Pediatr (Barc)*. – 2013. – Vol. 79 (4). – P. 218–223.
 34. Velden M.G.M., Rinaldo P., Elvers B. et al. The proline/citrulline ratio as a biomarker for OAT deficiency in early infancy // *JIMD Reports*. – 2012. – Vol. 6. – P. 95–99.
 35. Vokurka S., Svoboda T., Rajdl D. et al. Serum citrulline levels as a marker of enterocyte function in patients after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation – a pilot study // *Med. Sci. Monit.* – 2013. – Vol. 19. – P. 81–85.
 36. Ware L.B., Magarik J.A., Wickersham N. et al. Low plasma citrulline levels are associated with acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis // *Crit. Care*. – 2013. – Vol. 17 (1). – P. R10.
 37. Wijinands K.P., Castermans T.M.R., Hommen M.P.J. et al. Arginine and citrulline and the immune response in sepsis // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7. – P. 1426–1463.

Цитруллин как маркер функционального состояния органов при патологических состояниях

Л.С. Мхитарян, Е.Б. Кучменко, И.Н. Евстратова, Н.Г. Липкан, Н.Н. Василянчук,
Т.Ф. Дроботько

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

Аминокислота цитруллин является одним из важных регуляторов промежуточного обмена в организме. Основное количество цитруллина синтезируется в кишечнике из аминокислоты глутамин. Частично он может синтезироваться из аминокислоты аргинин. Одним из важных источников цитруллина являются NO-синтазы. Но вследствие очень низкой активности ферментов катаболизма цитруллин не может утилизироваться энтероцитами и выделяется в циркуляцию крови, откуда усиленно захватывается почками. Почки являются основным органом, где происходит метаболизм цитруллина. Уровень цитруллина в плазме крови демонстрирует разницу между его продукцией в кишечнике и дальнейшим метаболизмом в почках. Уровень цитруллина является маркером функциональной активности кишечника, функционального состояния проксимальных канальцев почек, степени повреждения почек и развития почечной недостаточности. Уровень цитруллина в плазме крови возрастает уже на начальных стадиях развития почечной недостаточности, еще до достоверных изменений содержания креатинина и мочевины в крови. Уровень цитруллина в крови может быть суррогатным маркером синтеза NO. Особый интерес представляет этот показатель в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с гипертонической болезнью определение содержания цитруллина может быть использовано как специфический маркер повреждения одного из органов мишеней – почек. Уровень цитруллина в крови может использоваться как маркер нарушения обменных процессов и определения степени тяжести сердечной недостаточности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: цитруллин, маркер, сердечно-сосудистые заболевания, почки, кишечник.

Citrulline as a marker of the functional state of organs under pathological conditions

L.S. Mkhitaryan, O.B. Kuchmenko, I.N. Ievstratova, N.G. Lipkan, N.M. Vasylynychuk, T.F. Drobotko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citrulline is an amino acid that is a common molecule in intermediary metabolism. The small intestine releases large amount of citrulline that is an end product of the intestinal glutamine metabolism. Moreover, citrulline can also be synthesized from arginine. NOSs are an important sources of citrulline. The activity of the intestinal enzymes that catabolize citrulline is very low. Therefore, citrulline can not be used in situ, and it is released into circulation. Citrulline is mainly taken up and metabolized by the kidneys. The plasma concentration of citrulline reflects difference between intestinal production and its metabolism by the kidney. Citrulline is a good marker of the functional state of intestine and kidneys. Citrulline level could be used to estimate the degree of renal damage, to detect acute and chronic renal failure. Citrulline concentration is increased in mild renal failure without any changes in uremia and creatininemia. Citrulline level is a surrogate marker for the NO synthesis. It may be also used as a marker of metabolic disorders and for estimation of the severity of heart failure.

Key words: citrulline, marker, cardiovascular disease, kidney, intestine.