

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.², Федотова Л.Э.², Громов А.Н.³, Рудаков К.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

³ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия

¹141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., 9; ²153000, Иваново, Шереметевский пр., 8;

³119333, Москва, ул. Вавилова, 44/2

Хемореактомный анализ молекул цитруллина и малата

Цитруллина малат способствует обезвреживанию аммиачных эндотоксинов за счет участия в цикле мочевины, необходим для биосинтеза аргинина. Показаниями для назначения цитруллина малата являются функциональная астения, астенический синдром, переутомление, повышенная усталость, реабилитация в период выздоровления после перенесенных заболеваний.

Цель исследования – провести моделирование биологических свойств цитруллина малата.

Материал и методы. Для данной молекулы получены достоверные оценки более 2500 биологических активностей и проведено сравнение с контрольными молекулами – ацетилкарнитином и мeldonием.

Результаты и обсуждение. Полученные при хемореактомном моделировании данные позволяют предположить существенные отличия между фармакологическими эффектами цитруллина малата и контрольными молекулами. Малат-анион в составе малата цитруллина значительно повышает всасывание молекул цитруллина в желудочно-кишечном тракте независимо от кислотности желудка. Цитруллина малат улучшает всасывание бикарбонат-аниона в почках, что способствует преодолению ацидоза. Результаты хемореактомного моделирования указывают на антидепрессивные, анксиолитические, противовоспалительные свойства цитруллина малата, что может вносить существенный вклад в развитие противоастенического и детоксикационного эффекта препарата. Цитруллина малат также может проявлять антикоагулянтный, антивазопрессорный, гипогликемический, антигиперхолестеринемический и антибактериальный эффект. Эти свойства цитруллина малата могут способствовать скорейшему восстановлению пациентов после астении или интенсивных физических нагрузок по сравнению с контрольными молекулами (мельдоний, ацетилкарнитин).

Заключение. Полученные результаты соответствуют имеющимся экспериментальным и клиническим данным и указывают на перспективные направления терапевтического применения цитруллина малата.

Ключевые слова: цитруллина малат; ацетилкарнитин; мeldonий; хемореактомное моделирование; биоинформатика.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ и др. Хемореактомный анализ молекул цитруллина и малата. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):30–35.

Chemoreactomic analysis of citrulline malate molecules

Torshin I. Yu.¹, Gromova O. A.², Fedotova L. E.², Gromov A. N.³, Rudakov K. V.¹

¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Moscow Region, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ³Federal Research Center of Informatics and Management, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

¹9, Institutsky Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700; ²8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000; ³44/2, Vavilov St., Moscow 119333

Citrulline malate that is essential for the biosynthesis of arginine promotes dehydration of ammonium endotoxins, by participating in the urea cycle. The indications for the use of citrulline malate are functional asthenia, asthenic syndrome, overfatigue, increased fatigue, and rehabilitation during recovery following diseases.

Objective: to simulate the biological properties of citrulline malate.

Material and methods. Reliable estimates of more than 2,500 biological activities were obtained for this molecule, which were compared with those of the reference molecules of acetylcarnitine and meldonium.

Results and discussion. The data obtained from chemoreactome simulation may suggest that there are substantial differences between the pharmacological effects of citrulline malate and the reference molecules. Malate anion as a component of citrulline malate significantly enhances the absorption of citrulline molecules in the gastrointestinal tract regardless of gastric acidity. Citrulline malate improves renal bicarbonate anion absorption, which contributes to the overcoming of acidosis. The results of chemoreactome simulation indicate that citrulline malate has antidepressant, anxiolytic, and anti-inflammatory properties, which can make a substantial contribution to the development of anti-asthenic and detoxifying effects of the drug. Citrulline malate can also show anticoagulant, antivasopressor, hypoglycemic, antihypercholesterolemic, and antimicrobial effects. These properties of citrulline malate can contribute to the earliest recovery of patients after asthenia or intensive strenuous exercises as compared to those of the reference molecules (meldonium, acetylcarnitine).

Conclusion. The findings are consistent with the available experimental and clinical data and are indicative of promising clinical applications of citrulline malate.

Keywords: citrulline malate; acetylcarnitine; meldonium; chemoreactome simulation; bioinformatics.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, et al. Chemoreactomic analysis of citrulline malate molecules. Nevrologiya, neiro-psikhatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(2):30–35.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>

Рацион современного человека зачастую перегружен белковой пищей. Распад белков в организме приводит к повышенной нагрузке на органы, отвечающие за выведение азотистых «шлаков» (печень, почки). Повышенные концентрации продуктов деградации белков стимулируют эндотелиальное воспаление, аллергические реакции и в конечном счете приводят к хронической эндотоксикации организма и астении.

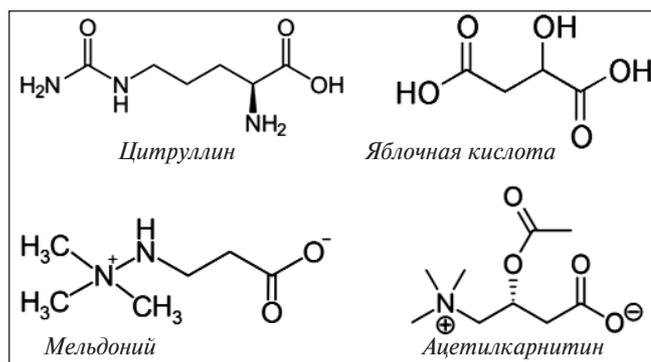
При терапии таких пациентов врач сталкивается сразу с несколькими проблемами. Во-первых, гепатоциты перегружены вследствие необходимости инактивации азотистых «шлаков» и их выведения. Во-вторых, нефроциты и эпителий канальцев почек страдают из-за необходимости дилуции (разведения) эндотоксинов (в первую очередь аммиачных). В-третьих, перегруженность систем выведения приводит к тому, что уровень эндоксинов прогрессивно нарастает в различных жидких средах организма: в крови, лимфе, цереброспинальной и внутрисуставной жидкости и др.

В результате накопления эндотоксинов в жидкостях организма происходят негативные сдвиги в работе скелетной мускулатуры, кардиомиоцитов, клеток иммунной и нервной систем и формируются условия для возникновения астении, подавленного настроения (вплоть до депрессивных состояний). В условиях эндотоксикации также нарушается иммунитет, развивается системное воспаление, повышается риск тромбообразования.

Поэтому фармакологическая поддержка таких пациентов должна быть направлена не только на элиминацию эндотоксинов белкового происхождения, но и на реабилитацию других пострадавших систем организма (прежде всего нервной, кардиоваскулярной и иммунной). Заметим, что назначение пациенту многочисленных препаратов, каждый из которых решает какую-то одну из перечисленных проблем (так называемая полипрагмазия), чревато многочисленными побочными эффектами. Поэтому для лечения эндотоксикационной астении желателен, чтобы один препарат мог поддерживать реабилитацию всех пострадавших систем. Одним из таких препаратов является стимул¹, действующим началом которого является цитруллина малат.

Аминокислота L-цитруллин (от *лат.* *citrullus* — арбуз) синтезируется из орнитина и карбамоилфосфата в цикле мочевины. В организме L-цитруллин также может синтезироваться из L-аргинина и, наоборот, при необходимости L-аргинин синтезируется из L-цитруллина. L-цитруллин (далее — цитруллин) превращается в аргинин посредством фермента аргининосукцинат синтазы (ген *ASS1*) и аргининосукцинат лиаза (ген *ASL*).

В форме ионной соли с яблочной кислотой (цитруллина малат) цитруллин используется для лечения астении и снижения усталости мышц при интенсивных физических нагрузках [1]. Основным механизмом действия цитруллина при астении является активное участие молекулы в цикле мочевины, что способствует более интенсивной переработке и элиминации аммиачных эндотоксинов. Биосинтез аргинина из цитруллина является важным механизмом осуществления антиатерогенного и вазодилаторного эффектов цитруллина, так как вазодилатор оксид азота синтезируется в организме именно из аргинина [2]. Малат-анион в составе малата цитруллина не только повышает всасывание



Химические формулы исследованных молекул

молекул цитруллина в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и всасывание бикарбонат-аниона в почках [3], но и является промежуточным продуктом цикла Кребса.

Эффективность цитруллина малата была показана в рандомизированных клинических исследованиях [4–7].

С точки зрения постгеномной медицины воздействие малата цитруллина на организм не может ограничиваться перечисленными выше механизмами. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, осуществляет соответствующие данному лекарству эффекты (как позитивные, так и негативные), что и позволяет выявить хемореактомный анализ. Совокупность всей имеющейся для заданной молекулы информации о взаимодействии с белками протеома (профиль сродства) дает возможность сделать обоснованные выводы о ее потенциальных эффектах.

Цель настоящей работы — сравнительный анализ свойств цитруллина малата с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии — хемореактомного моделирования. Анализ фармакологических «возможностей» химических структур цитруллина и малат-аниона также проведен на основе хемоинформационного подхода, т. е. сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны. В качестве молекул сравнения были использованы мельдоний и ацетилкарнитин. Анализ проведен с использованием новейших технологий машинного обучения [8–10], разрабатываемых в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлева и члена-корреспондента РАН К.В. Рудакова [8–13].

Материал и методы. Хемоинформатика — область исследований на стыке структурной химии, фармакологии и биоинформатики, в которой взаимосвязи типа «химическая структура» — «свойство вещества» исследуются методами современной информатики. Особый подраздел хемоинформатики — хемореактомный анализ — направлен на оценку биологических активностей исследуемой молекулы.

В настоящей работе проведен сравнительный хемореактомный анализ молекул цитруллина и яблочной кислоты (малат-аниона) в сравнении с контрольными молекулами — мельдонием и ацетилкарнитином (см. рисунок).

Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на

¹Стимул (ООО «БИОКОДЕКС», Франция).

Моделирование экспериментальных неврологических эффектов цитруллина и контрольных молекул

Биологическая активность	Цитруллин	Мельдоний	Ацетилкарнитин	ОШ
Ускорение восстановления после вызванной электрошоком амнезии у мышей (введение 5 мг/кг в/б), %	20	6	6	-1
Антиноцицептивная активность в формалиновой модели невропатической боли, мг/кг	30	НЭ	НЭ	-18
Анальгетический эффект как время отстранения лап от источника боли (100 мг/кг в/б), с	7	14	11	24
Ингибирование фенилхинон-индуцированной боли (50 мг/кг <i>per os</i>), %	38	8	НЭ	-22

Примечание. В/б – внутривенно; НЭ – нежелательные эффекты; ОШ – отношение шансов.

комбинаторной теории разрешимости [9–12]. Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным инструментом для исследования признаков объектов. При необходимости установления молекул, химическая структура которых схожа с заданной, объектами исследования являются хемографы. Хемограф (χ -граф) – особая разновидность графа (т. е. математического объекта, являющегося совокупностью множества вершин и множества ребер – связей между вершинами). С использованием метрики Хэмминга, вычисляется функция расстояния между хемографами d_x , отражающая «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами. Расстояние d_x используется для решения задачи поиска молекул, структурно схожих с цитруллином и малат-анионом, а также для проведения хемореактного анализа.

Хемореактный анализ направлен на оценку биологических активностей, прежде всего моделирование профиля сходства с молекулами метаболома человека [14, 15] и профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома человека [16–18]. После вычисления «химических расстояний» между исследуемой молекулой и всеми молекулами в базе данных для каждого из свойств, для которого необходимо рассчитать значения соответствующей биологической активности (константа связывания с белком, константа ингибирования фермента и др.), выбираются все схожие молекулы, для которых это свойство было измерено. Затем строится эмпирическая функция распределения значений константы и вычисляются оценки биологических свойств.

Результаты. С использованием метода хемоинформационного анализа были проведены сравнения химической структуры цитруллина и яблочной кислоты с молекулами в базе данных метаболома человека и с молекулами в базах данных лекарственных средств. В качестве модели метаболома человека использовались более 40 000 соединений, приведенных в базе данных метаболома человека (Human Metabolome Database, HMDB) [15]. Данные соединения включают большинство соединений, измеряемых в плазме

крови человека, и также ряд лекарственных средств и их метаболитов.

Анализ схожих с цитруллином молекул указывает на такие возможные фармакологические эффекты цитруллина, как *нейропротекторный, регенерирующий, успокаивающий, антифибринолитический, противовоспалительный, антиконвульсантный, анальгетический, вазодилаторный*. Некоторые из этих потенциальных эффектов цитруллина были подтверждены в результате проведения хемореактного моделирования молекулы цитруллина (см. следующий раздел).

Для сравнения: результаты хемоинформационного поиска молекул мельдония и ацетилкарнитина существенно отличаются от результатов хемоинформационного поиска молекул цитруллина и малата. Например, мельдоний был схож только с бета-ала-

нином и ГАМК²-подобными соединениями (например, бета-аминобутановая кислота и др.). Ацетилкарнитин был структурно схож преимущественно с метаболитами карнитина.

Результаты хемореактного моделирования цитруллина и малата

В ходе хемореактного моделирования молекул цитруллина и малата были получены достоверные оценки более 2500 биологических активностей и проведено сравнение с контрольными молекулами – мельдонием и ацетилкарнитином.

Анализ взаимодействия цитруллина с рецепторами различных нейротрансмиттеров указал на более выраженные (по сравнению с контрольными молекулами) антидепрессивные, анксиолитические и анальгетические свойства молекулы цитруллина. Данное заключение подтверждают, в частности, результаты хемореактного моделирования взаимодействия цитруллина с адренергическими, дофаминовыми, серотониновыми и другими видами рецепторов.

Моделирование продемонстрировало большее сродство цитруллина с α_1 -, а не с α_2 -адренорецепторами. Эти адренорецепторы в основном опосредуют сокращение гладкой мускулатуры, восприятие боли и отчасти – регуляцию настроения. Нейромедиатор норадреналин имеет более высокое сродство к α_1 -рецепторам, нежели адреналин. Антагонисты α_1 - и α_2 -адренорецепторов используются в качестве антидепрессантов и гипотензивных средств [19, 20].

Дофаминовые рецепторы участвуют в процессах мотивации, внимания, обучения, тонкой моторной координации, модулирования нейроэндокринных сигналов. Недостаточная дофаминовая активность ассоциирована с гиперактивностью, дефицитом внимания, биполярными расстройствами, депрессивными состояниями. Нормальная дофаминергическая активность – одно из условий, снижающих риск формирования алкогольной зависимости [21]. Антагонисты дофаминовых рецепторов всех типов являются антипсихотическими средствами [22]. Хемореактное модели-

²ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

рование показало, что молекула цитруллина в большей степени, чем контрольные молекулы, может ингибировать транспортер дофамина DAT, который осуществляет обратный захват дофамина в синапсах: так, для цитруллина константа ингибирования (K_i) составляет 314 нМ, для мельдония — 657 нМ, для ацетилкарнитина — 1125 нМ. Ингибирование транспортера DAT соответствует потенциальной дофаминергической активности молекулы цитруллина.

Серотониновые рецепторы осуществляют биологические эффекты нейромедиатора и гормона серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-НТ). Активация серотониновых рецепторов запускает внутриклеточные процессы, влияющие на активность других медиаторных систем: глутаматной, дофаминовой и ГАМКергической. Антагонисты рецепторов 5-НТ используются как антипсихотики и антидепрессанты [23].

Хемореактомный анализ показал, что цитруллин может ингибировать белок-переносчик серотонина в большей степени, чем контрольные молекулы: константа (K) сродства цитруллина к транспортеру серотонина была существенно ниже (360 нМ), чем мельдония ($K > 10000$ нМ) и ацетилкарнитина ($K = 905$ нМ). Напомним, что более низкое значение K обозначает большее сродство молекулы к рецептору. Поэтому эффекты цитруллина отчасти могут быть подобны эффектам селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Средства из группы СИОЗС, используемые в качестве антидепрессантов и анксиолитиков, ингибируют белок-переносчик серотонина, увеличивая таким образом уровень серотонина в синаптической щели [24]. Ингибирование цитруллином глутаматных рецепторов (в частности, метаботропного рецептора mGluR5) также будет приводить к усилению эффектов серотонина.

Ингибирование адренергических [25, 26] и глутаматных рецепторов на фоне стимулирования дофаминовой [27] и серотониновой [28] активности может способствовать формированию *анальгетического эффекта*. Действительно, моделирование экспериментальных неврологических эффектов цитруллина подтверждает этот вывод: по сравнению с контрольными молекулами цитруллин характеризовался более выраженным анальгетическим действием (см. таблицу).

Результаты хемореактомного моделирования также указали на более выраженные противовоспалительные свойства молекулы цитруллина по сравнению с контрольными молекулами. Противовоспалительный эффект цитруллина обусловлен, по-видимому, модуляцией метаболизма простагландинов (ингибирование простагландин-синтазы циклооксигеназы 2 — ЦОГ2 — и 5-липоксигеназы) и подтверждается результатами моделирования экспериментальных эффектов (противовоспалительная активность в модели адьювантного артрита, модель отека и др.). Например, K_i ЦОГ2 составила для цитруллина 334 нМ, для мельдония $> 10\,000$ нМ и для ацетилкарнитина — 632 нМ.

Заметим, что с точки зрения фундаментальной биохимии цитруллина [2] существует еще один очень важный механизм осуществления противовоспалительного действия этой молекулы — посредством ингибирования ферментов пептидиларгинин деаминаз. Этот механизм не противоречит осуществлению эффектов цитруллина посредством модуляции метаболизма простагландинов.

Пептидиларгинин деаминазы — кальций-зависимые ферменты, которые осуществляют биотрансформацию оп-

ределенных остатков аргинина в белках в цитруллин. В частности, такая посттрансляционная модификация белков известна для основного белка миеллина (МВР), стабилизирующих ДНК гистоновых белков, белков цитоскелета (фибрин, виментин, филлагрин) и др. Ингибирование пептидиларгинин деаминаз способствует уменьшению воспаления при рассеянном склерозе [29], гиперактивности нейтрофилов и повреждении эндотелия [30]. Цитруллин, связываясь с активным центром ферментов пептидиларгинин деаминаз, будет проявлять подобное противовоспалительное действие.

Результаты хемореактомного моделирования также указывают на позитивные гемодинамические свойства молекулы цитруллина, проявляющиеся как антикоагулянтный, антивазопрессорный, гипогликемический, антигиперхолестеринемический эффекты. Анализ показал, что антикоагулянтное действие может быть связано с ингибированием фактора свертывания X, а ингибирование вазопрессорной реакции — с вытеснением аргинин-вазопрессина из V1B-рецептора вазопрессина. В соответствии с результатами анализа гипогликемическая активность связана с активацией рецептора PPAR- γ , который является известным таргетным белком для гипогликемических средств из группы тиазолидинионов (росиглитазон и др.). Гипогликемическая активность цитруллина также будет способствовать снижению гиперхолестеринемии.

Оценка фармакокинетических свойств исследуемых молекул показывает, что цитруллин характеризуется более интенсивным всасыванием, чем молекулы сравнения. В то же время метаболическая стабильность цитруллина в микросомах печени и по отношению к глюкуронизации выше, чем исследованных контрольных молекул.

Хемореактомный анализ также позволил установить, что важной особенностью молекулы цитруллина являются слабо выраженный антибактериальный эффект в отношении золотистого стафилококка, пневмококка, противогрибковая активность. Хотя предполагаемые эффекты цитруллина были достаточно слабы (минимальные ингибирующие концентрации — около 5–20 мкг/мл), эффекты молекул сравнения были еще слабее. Антибактериальный эффект цитруллина может быть важен для более интенсивного восстановления пациентов с постинфекционной астенией, которая длится от 2 до 4 нед и наблюдается по меньшей мере у 30% пациентов [31]. Например, сила мышечного сокращения у пациентов, перенесших грипп, снижается на 15%, а аэробная производительность мышц — на 25% [32].

Хемореактомный анализ молекулы яблочной кислоты (малат-анион) показал, что эффекты малата синергичны эффектам цитруллина. Как и цитруллин, малат-анион может характеризоваться анксиолитическими, противовоспалительными, антикоагулянтными, антивазопрессорными, гипогликемическими и антигиперхолестеринемическими свойствами.

Анксиолитический эффект малат-аниона обусловлен, в частности, ингибированием обратного захвата серотонина, а также бензодиазепинового и глутаматных рецепторов. Противовоспалительный эффект ассоциирован с ингибированием простагландин-G/H-синтазы 2 и 5-липоксигеназы, антикоагулянтный — с ингибированием рецепторов тромбоцитов (гликопротеинов мембраны тромбоцитов

ГРІа, ГРІа и др.). Эти эффекты были более выражены именно для малат-аниона, а не для молекул сравнения.

Заключение. Цитруллина малат (действующее вещество препарата Стимол) представляет собой своего рода фармакологическую модернизацию (upgrade) молекулы цитруллина. Цитруллина малат способствует обезвреживанию аммиачных эндотоксинов за счет участия в цикле мочевины и необходим для биосинтеза аргинина. Малат-анион в составе малата цитруллина значимо повышает всасывание молекул цитруллина в ЖКТ независимо от кислотности желудка. Цитруллина малат улучшает всасывание бикарбонат-аниона в почках, что способствует преодолению ацидоза. Малат-анион является промежуточным продуктом цикла Кребса, т. е. потенцирует выработку АТФ. Результа-

ты хемореактного моделирования указывают на выраженные *антидепрессивные, анксиолитические, противовоспалительные свойства* цитруллина малата, что может внести существенный вклад в развитие противоастенического и детоксикационного действия стимула. Молекула цитруллина малата также может проявлять антикоагулянтный, антивазопрессорный, гипогликемический, антигиперхолестеринемический и антибактериальный эффекты. Благодаря этим потенциальным свойствам цитруллина малат может улучшить восстановление пациентов после астении или интенсивных физических нагрузок, позволяет быстрее и эффективнее справиться с азотистыми токсинами по сравнению с контрольными молекулами (мельдоний, ацетилкарнитин).

ЛИТЕРАТУРА

- Bendahan D, Mattei JP, Ghattas B, et al. Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle. *Br J Sports Med.* 2002 Aug;36(4):282-9.
- Cox M, Lehninger AL, Nelson DR. Lehninger principles of biochemistry. 3rd edition. New York: Worth Publishers; 2000.
- Callis A, Magnan de Bornier B, Serrano JJ, et al. Activity of citrulline malate on acid-base balance and blood ammonia and amino acid levels. Study in the animal and in man. *Arzneimittelforschung.* 1991 Jun;41(6):660-3.
- 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 May;48(5 Suppl 1):252. doi: 10.1249/01.mss.0000485759.38927.5f.
- Glenn JM, Gray M, Jensen A, et al. Acute Citrulline-Malate Supplementation Increases Strength and Endurance During Isokinetic Exercise in Masters-Aged Female Tennis Players: 894 Board #210 June 1, 3: 30 PM – 5: 00 PM. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 May;48(5 Suppl 1):251-2. doi: 10.1249/01.mss.0000485757.31118.50.
- Glenn JM, Gray M, Jensen A, et al. Acute citrulline-malate supplementation improves maximal strength and anaerobic power in female, masters athletes tennis players. *Eur J Sport Sci.* 2016 Nov;16(8):1095-103. doi: 10.1080/17461391.2016.1158321. Epub 2016 Mar 28.
- Cunniffe B, Papageorgiou M, O'Brien B, et al. Acute Citrulline-Malate Supplementation and High-Intensity Cycling Performance. *J Strength Cond Res.* 2016 Sep;30(9):2638-47. doi: 10.1519/JSC.0000000000001338.
- Torshin IYu, Rudakov KV. 2014. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2014;24(1):11-23.
- Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2014;24(2):196-208.
- Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *ДАН.* 2011;441(1):1-5. [Rudakov KV, Torshin IYu. On the selection of informative characteristic values on the basis of criteria of solvability in the problem of protein secondary structure recognition. *DAN.* 2011;441(1):1-5. (In Russ.)].
- Torshin IYu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2010;20(3):386-95.
- Журавлёв ЮИ, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. *Труды МФТИ.* 2011;3(4):67-76. [Zhuravlev YuI, Rudakov KV, Torshin IYu. Algebraic criteria for local solvability and regularity as a tool to investigate the morphology of amino acid sequences. *Trudy МФТИ.* 2011;3(4):67-76. (In Russ.)].
- Журавлев ЮИ. Об алгебраическом подходе к решению задач распознавания или классификации. *Проблемы кибернетики.* 1978;(33):5-68. [Zhuravlev YuI. About algebraic approach to solving the problems of recognition or classification. *Problemy kibernetiki.* 1978;(33):5-68. (In Russ.)].
- Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. In: *Annual Reports in Computational Chemistry.* Volume 4. Washington, DC: American Chemical Society; 2008.
- Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res.* 2007 Jan;35(Database issue):D521-6.
- Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New-York: Nova Biomedical Books; 2009.
- Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: Издательство МЦНМО; 2012. 768 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: Izdatel'stvo MTsNMO; 2012. 768 p.]
- Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. New-York: Nova Biomedical Books; 2007.
- Piascik MT, Perez DM. Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Aug;298(2):403-10.
- Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach.* N.-Y.: Saunders; 2012. 1352 p.
- Carboni E, Tanda GL, Frau R, Di Chiara G. Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J Neurochem.* 1990 Sep;55(3):1067-70.
- Girault JA, Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. *Arch Neurol.* 2004 May; 61(5):641-4.
- Nelson DL. 5-HT₅ receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2004 Feb;3(1):53-8.
- Tham A, Jonsson U, Andersson G, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016 Nov 15;205:1-12. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.013. Epub 2016 Jun 18.
- Park CH, Yong A, Lee SH. Involvement of selective alpha-2 adrenoceptor in sympathetically maintained pain. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010 Jun;47(6):420-3. doi: 10.3340/jkns.2010.47.6.420. Epub 2010 Jun 30.
- Harkanen L, Halonen J, Selander T, Kokki H. Beta-adrenergic antagonists during general anesthesia reduced postoperative pain: a systematic review and a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth.* 2015 Dec;29(6):934-43. doi: 10.1007/s00540-015-2041-9. Epub 2015 Jul 10.
- Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother.* 2008 May; 8(5):781-97. doi: 10.1586/14737175.8.5.781.

28. Crisp T, Stafinsky JL, Spanos LJ, et al. Analgesic effects of serotonin and receptor-selective serotonin agonists in the rat spinal cord. *Gen Pharmacol*. 1991;22(2):247-51.
29. Moscarello MA, Lei H, Mastronardi FG, et al. Inhibition of peptidyl-arginine deiminases reverses protein-hypercitrullination and disease in mouse models of multiple sclerosis. *Dis Model Mech*. 2013 Mar;6(2):467-78. doi: 10.1242/dmm.010520. Epub 2012 Nov 1.
30. Knight JS, Subramanian V, O'Dell AA, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupus-prone MRL/lpr mice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2199-206. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205365. Epub 2014 Aug 7.
31. Harvey JM, Broderick G, Bowie A, et al. Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests. *BMC Pediatr*. 2016 Apr 26;16:54. doi: 10.1186/s12887-016-0596-8.
32. 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 Mar;84(2):113-22.

Поступила 18.11.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Данный материал опубликован при поддержке ООО «БИОКОДЕКС». Мнение автора может не совпадать с точкой зрения ООО «БИОКОДЕКС».