

Сукцинат и сукцинатдегидрогеназа как «точка опоры» в цикле Кребса при критических состояниях

*Ю. П. ОРЛОВ¹, А. В. БУТРОВ², С. В. СВИРИДОВ³, В. В. АФАНАСЬЕВ⁴,
А. Н. КОНДРАТЬЕВ⁵, Л. М. ЦЕНЦИПЕР⁵, Н. В. ГОВОРОВА¹,
А. И. КОНДРАТЬЕВ¹, Г. А. БАЙТУГАЕВА¹, Е. Н. КАКУЛЯ¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Succinate and Succinate Dehydrogenase as a «Foothold» in the Krebs Cycle in Critical Conditions

*YURII P. ORLOV¹, ANDREY V. BUTROV², SERGEY V. SVIRIDOV³, VASILY V. AFANASIEV⁴,
ANATOLY N. KONDRATIEV⁵, LUBOV M. TSENTSIPER⁵, NATALY V. GOVOROVA¹,
ARKADY I. KONDRATIEV¹, GALINA A. BAYTUGAEVA¹, EVGENY N. KAKULYA¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² RUDN University, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

⁵ Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

Резюме

Цель. Поиск и представление данных экспериментальных и клинических исследований, отражающих центральную роль сукцината и сукцинатдегидрогеназы в регуляции механизмов адаптации при критических состояниях. **Материал и методы.** Поиск источников литературы проводился с использованием электронных ресурсов российской научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru, где использовались следующие ключевые слова «цикл Кребса, сукцинат, сукцинатдегидрогеназа, критические состояния» и в англоязычной текстовой базе медицинских и биологических публикаций по медицинским наукам PUBMED, где были использованы аналогичные ключевые слова «Krebs cycle, succinate, succinate dehydrogenase, critical conditions». **Результаты.** С учётом данных, представленных в обзоре, можно констатировать, что комплекс сукцинат и сукцинатдегидрогеназа является центральным звеном цикла Кребса и главной структурой антигипоксического ансамбля всех клеток организма в период адаптации при критических состояниях. **Заключение.** Данные экспериментальных и клинических исследований, отражающих центральную роль сукцината и сукцинатдегидрогеназы не только в механизмах адаптации к гипоксии, а также в регуляции воспаления, термогенеза, расстройств гемостаза, кислотно-основного состояния, обмена электролитов, сосудистого тонуса и трофики тканей кишечника, а также в иммунологических реакциях организма, позволяют рассматривать субстрат и фермент как центральное звено цикла Кребса и главной структурой антигипоксического ансамбля всех клеток организма. Приведённые в обзоре данные открывают новые перспективы использования сукцинатов при критических состояниях.

Ключевые слова; цикл Кребса; сукцинат; сукцинатдегидрогеназа; критические состояния

Для цитирования: Орлов Ю. П., Бутров А. В., Свиридов С. В., Афанасьев В. В., Кондратьев А. Н., Ценципер Л. М., Говорова Н. В., Кондратьев А. И., Байтугаева Г. А., Какуля Е. Н. Сукцинат и сукцинатдегидрогеназа как «точка опоры» в цикле Кребса при критических состояниях. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68: 1–2: 57–68. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-57-68>.

Abstract

Purpose. Search and presentation of data from experimental and clinical studies reflecting the central role of succinate and succinate dehydrogenase in the regulation of adaptation mechanisms in critical conditions. **Material and methods.** The search for literature sources was carried out using the electronic resources of the Russian scientific electronic library eLIBRARY.ru, with the use of the following keywords: «Krebs cycle, succinate, succinate dehydrogenase, critical conditions», as well as in the English-language text database of medical and biological publications on medical sciences PUBMED, where

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Ленина, 12, Омский ГМУ, г. Омск, 644099, Сибирский Федеральный округ, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644099. E-mail: orlov-up@mail.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 12 Lenina st., Omsk State Medical University, Omsk, 644099 Russia. E-mail: orlov-up@mail.ru

similar keywords «Krebs cycle, succinate, succinate dehydrogenase, critical conditions» were used. *Results.* Taking into account the data presented in the review, it can be stated that the complex of succinate and succinate dehydrogenase is the central link in the Krebs cycle and the main structure of the antihypoxic ensemble of all body cells during the adaptation period under critical conditions. *Conclusion.* The data of experimental and clinical studies reflecting the central role of succinate and succinate dehydrogenase not only in the mechanisms of adaptation to hypoxia, but also in the regulation of inflammation, thermogenesis, hemostasis disorders, acid-base state, electrolyte metabolism, vascular tone and trophism of intestinal tissues, as well as in immunological reactions of the body, allow us to consider the substrate and enzyme as the central link of the Krebs cycle and the main structure of the antihypoxic ensemble of all body cells. The data presented in the review open up new prospects for the use of succinates in critical conditions.

Keywords: *Krebs cycle; succinate; succinate dehydrogenase; critical conditions*

For citation: Orlov Yu. P., Butrov A. V., Sviridov S. V., Afanasiev V. V., Kondratiev A. N., Tsentsiper L. M., Govorova N. V., Kondratiev A. I., Baytugaeva G. A., Kakulya E. N. Succinate and succinate dehydrogenase as a «foothold» in the Krebs cycle in critical conditions. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2023; 68: 1–2: 57–68. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-57-68>.

Работа биологической системы похожа на работу фабрики: каждая машина (или фермент) на фабрике выполняет одну или несколько взаимосвязанных задач. В установившемся режиме скорость каждой реакции в системе одинакова. Однако скорость, как иногда утверждается, не определяется производительностью самой медленной машины («шаг ограничения скорости»). Вместо этого весь процесс работы динамичен и отзывчив, а регулировка концентраций промежуточных соединений системой координирует скорость каждой машины, но со скоростью всех других, связанных с ней. Такая координация помогает избежать накопления слишком большого количества одного или истощения другого ресурса (фермента), что и обеспечивает бесперебойную работу фабрики.

Введение

В течение миллионов лет в процессе эволюции природой скрупулёзно проверялись реакции, которые бы приводили к адаптации в условиях дефицита кислорода и выбору наиболее подходящих реакций для выживания в условиях гипоксии. С эволюционной точки зрения, цикл Кребса начался не как цикл, а как две линейные и независимые последовательности реакций, которые в определённый момент времени объединились, чтобы организовать циклический путь. Сначала «цикл» носил восстановительный характер — он был признан «циклом Кребса» только по его окислительной функции, и следовательно, он зависит исключительно от молекулярного кислорода. Цикл Кребса — это цепочка химических реакций, происходящих в митохондриях каждой клетки нашего тела, которая называется циклом, потому что продолжается непрерывно. Это нечто вроде «*perpetum mobile*», вечный двигатель, где общим конечным путём является окисление ацильных групп (в виде ацетил-КоА), в которые превращается в процессе распада большая часть органических молекул, играющих роль «клеточного топлива» или «суб-

стратов окисления»: углеводов, жирных кислот и аминокислот.

Некоторые первичные изменения проложили путь для эволюции и поддержания цикла Кребса как центрального метаболического пути для многоклеточных организмов в условиях кислородной среды, и именно сукцинату природа определила главную роль. Нужно отметить, что сукцинат «родился» до открытия цикла Кребса и до открытия дыхательной цепи митохондрий и механизмов тканевого дыхания. Ещё в 1920-х годах янтарная кислота (сукцинат), дикарбоновая кислота, впервые была соотнесена с теорией последовательного окисления углеводов, предложенной Торстеном Тунбергом [1]. В следующем десятилетии эта последовательность окисления была лучше описана благодаря исследованиям Альберта фон Сент-Дьерди на грудных мышцах голубей [2]. Следовательно, была обнаружена каталитическая роль сукцината в качестве переносчика водорода в аэробном дыхании [2]. Уже тогда возникла гипотеза, что при гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме как от молекулы янтарной кислоты. При её окислении водород поступает на значительное более близкий к кислороду участок дыхательной цепи, что более экономно и быстрее.

Затем, в конце 1930-х годов, Кребс описал ядро аэробного дыхания, цикл Кребса, также называемый циклом трикарбоновой кислоты или циклом лимонной кислоты [3]. С добавлением нескольких дополнительных деталей, этот цикл сегодня остаётся лучшим описанием аэробного дыхания на сегодняшний день [4] (рис. 1). После этого в течение многих десятилетий сукцинат рассматривался только как промежуточный продукт цикла Кребса.

Нужно отметить, что новаторская работа Кребса и других, проведённая в 1960-х годах установила, что во многих органах даже очень короткие периоды гипоксии могут привести к избирательному увеличению тканевого сукцината, что резко контрастирует с падением других проме-

жуточных продуктов цикла. Однако с годами сукцинат был в значительной степени забыт, в то время как роль окислительного стресса и накопления активных форм кислорода (АФК), как основного побочного продукта и признака митохондриального стресса и дефицита энергии при критических состояниях, преобладала [5].

Исследования, сосредоточенные на сукцинатдегидрогеназе и её субстрате сукцинате, достигли кульминации в 50-х годах прошлого века, сопровождая быстрое развитие дальнейших исследований, посвящённых биоэнергетике и промежуточному метаболизму при гипоксии и роли сукцината в типовом патологическом процессе. Это позволило исследователям раскрыть значение двух «игроков» — сукцинатдегидрогеназы и сукцината как в дыхательной цепи митохондрий, так и в цикле Кребса. В настоящее время эта тема переживает настоящий бум возрождения.

Вдохновлённые недавними разработками в научных областях, мы сочли полезным собрать и проанализировать доступные данные, чтобы выделить вопросы, которые до сих пор остаются открытыми. Таким образом, в этом обзоре мы рассмотрим биохимические, метаболические и клинические аспекты, связанные с сукцинатдегидрогеназой и сукцинатом, которые в различных концентрациях нацелены на антиоксидантную защиту в условиях окислительного стресса при критических состояниях.

Место сукцината и сукцинатдегидрогеназы в цикле Кребса и в дыхательной цепи митохондрий

В целом, эволюция, как процесс, связана с генетическими мутациями, которые приводят к созданию более приспособленного организма, способного противостоять изменениям окружающей среды. Это медленный и непрерывный процесс, который не начинается с нуля и не стремится к совершенству, а вместо этого фокусируется на поддержке тех метаболических стратегий, которые приносят улучшения организму и его потомкам. В этом смысле цикл Кребса является абсолютным эволюционным успехом природы, отражённым его повсеместным распространением среди всех существ, зависящих от кислорода. Конечным результатом данного цикла реакции является производство аденозинтрифосфата (АТФ) — вещества, которое представляет собой энергетическую основу жизнедеятельности организма. По-другому этот цикл называется клеточным дыханием, так как большинство его стадий происходят с участием кислорода. Кроме того, выделяют другую важнейшую функцию

цикла Кребса — пластическую (строительную), так как во время цикла вырабатываются важные для жизнедеятельности элементы: углеводы, аминокислоты и другие.

Благодаря работе нескольких выдающихся биохимиков в 1950-х годах были раскрыты основные общественно признанные функции сукцинатдегидрогеназы в митохондриях аэробных организмов. Было обнаружено, что фермент сукцинатдегидрогеназа играет ведущую роль не только в цикле Кребса, но и в дыхательной цепи [6]. У животных, как и у большинства живых организмов, сукцинатдегидрогеназа не имеет клеточной изоформы, в отличие от большинства ферментов цикла Кребса, за исключением цитратсинтазы и сукцинил-КоА-лигазы [7]. Следовательно, в случае дисфункции или дефицита фермента это уменьшает возможность метаболических трансформаций. Интересно, что у эукариотов все реакции цикла Кребса протекают только внутри митохондрий, причём катализирующие их ферменты, кроме одного, находятся в свободном состоянии в митохондриальном матриксе. Исключение составляет только фермент сукцинатдегидрогеназа (или сукцинат-убихиноноксидоредуктаза), которая локализуется на внутренней митохондриальной мембране, как бы встраиваясь в липидный бислой [8]. Не зря сукцинатдегидрогеназа, сукцинат и супероксидный радикал сегодня рассматривают как генетический, эпигенетический, метаболический, экологический взрывоопасный перекрёсток!

Сукцинатдегидрогеназа млекопитающих участвует не только в образовании энергии в митохондриях, но также играет роль в чувствительности клетки к кислороду. Фундаментальная роль сукцинатдегидрогеназы в цепи переноса электронов митохондрий делает её жизненно важной для большинства многоклеточных организмов, так как делеция генов этого фермента из генома летальна, что было показано на ранних эмбрионах мышей [9]. Действительно, этот фермент катализирует окисление сукцината до фумарата, то есть обеспечивает энергией центральную стадию цикла Кребса и восстанавливает FAD до FADH₂, который затем восстанавливает убихинон до убихинола [10]. Комплекс II дыхательной цепи является единственным комплексом цепи, который не перекачивает протоны через мембрану и который полностью кодируется ядерной ДНК [7–10].

Сукцинат образуется в митохондриях посредством цикла и может выходить из митохондриального матрикса, функционировать в цитоплазме, а также во внеклеточном пространстве, изменяя паттерны экспрессии генов, модулируя эпигенетический ландшафт или демонстрируя гормоноподобную передачу сигналов [11]. Откры-

тый Британом Чансом (Briton Chance) механизм доминирования окисления янтарной кислоты, как главного энергетического субстрата в дыхательной цепи, является самым мощным, из всех других субстратов и путей их окисления. Чансом было установлено, что при стресс-реакциях и при разного рода экстремальных состояниях в организме возникают условия нейрохимической регуляции, которые позволяют янтарной кислоте «монополизировать» дыхательную цепь по отношению к другим НАД-зависимым субстратам окисления. При этом массивный выброс адренергических гормонов-медиаторов обеспечивает мощный «разгон» дыхательной цепи, который более чем на порядок может превосходить окисление других субстратов в цикле, но при значительно меньших потребностях в кислороде. Возникает своеобразная цепная реакция, при которой нейрональный и экстранейрональный выброс катехоламинов в органы и ткани стимулирует процесс образования янтарной кислоты, а она, в свою очередь, стимулирует процесс образования адреналина и норадреналина [12–14].

Таким образом, сукцинат связывает клеточный метаболизм, особенно образование АТФ, с регуляцией клеточной функции. Нарушение регуляции синтеза сукцината и, следовательно, синтеза АТФ происходит при некоторых генетических заболеваниях митохондрий, таких как синдром Ли и синдром Melas (синдром митохондриальной энцефаломиопатии, лактоацидоза и эпизодов, подобных инсульту), а дегградация может привести к патологическим состояниям, таким как злокачественная трансформация, воспаление и повреждение тканей [15].

Таким образом, все метаболические пути, которые связаны с циклом Кребса, включая метаболизм углеводов, аминокислот, жирных кислот, холестерина и гема, зависят от временного образования сукцината. Дефицит энергии может также стимулировать пролиферацию митохондрий в гладких мышцах и эндотелиальных клетках мелких кровеносных сосудов, что приводит к ангиопатии и нарушению кровотока в микроциркуляторном русле нескольких органов [16].

Особенностью комплекса II является ещё один важный факт — присутствие в структуре сукцинатдегидрогеназы железосерных кластеров. Дело в том, что комплекс II не взаимодействует с другими комплексами дыхательной цепи электронов и не входит в состав супрамолекулярных комплексов — респирасом. В результате окисления сукцината его электроны переносятся строго на ФАД, а затем передаются по цепи из железосерных кластеров от кластера [Fe-S] к [3Fe-4S]. Там эти электроны переносятся на ожидающую в сайте связывания молекулу убихинона [17]. Первый электрон (как показано на рис. 2), поступаю-

щий к убихинону через [3Fe-4S], может быстро перемещаться вперёд–назад между гемом и связанным с ним убихиноном. Таким образом, гем в структуре субъединицы сукцинатдегидрогеназы играет роль стока электронов, предотвращая их взаимодействие с молекулярным кислородом, которое привело бы к образованию АФК в реакции Фентона [18]. Чем не антиоксидантная функция фермента?

В живых организмах янтарная кислота или сукцинат принимает форму аниона сукцината, который играет множество биологических ролей в качестве метаболического промежуточного звена, превращаемого сукцинат в фумарат ферментом сукцинатдегидрогеназой во II комплексе дыхательной цепи переноса электронов, которая участвует не только в производстве АТФ, но и в качестве сигнальной молекулы, отражающей состояние клеточного метаболизма в условиях дефицита кислорода. В организме всех живых существ существует сенсорная (сигнальная) функция митохондриальной дыхательной цепи по отношению к кислороду. В ответ на гипоксию синтез HIF-1 (гипоксия индуцирующий фактор) начинается по сигналу от сукцинат-зависимого рецептора (GPR91). Когда клетки ощущают гипоксию и активируется HIF-1, он распознаёт и связывается со специальной последовательностью в регуляторном домене генов-мишеней. HIF-1 активирует набор генов, кодирующих ферменты, ответственные за гликолиз (9 из 12 гликолитических ферментов), и, наоборот, другой набор генов, который подавляет окислительное фосфорилирование для облегчения метаболического перепрограммирования [19]. В результате происходит торможение I участка (НАД+) дыхательной цепи митохондрий, ведь он энергозатратный. Поэтому включается более эффективный синтез сукцинатзависимой энергии на II участке и стабилизация HIF-1. При этом активируются ряд шунтов окисления, сопряжённых с эндогенным образованием сукцината (из малата, фумарата и α -кетоглутарата). Это вновь выгодно и экономно при гипоксии, потому что при окислении сукцината водород поступает на значительное более близкий к кислороду участок дыхательной цепи [19].

Роль сукцинатдегидрогеназы и сукцината в условиях гипоксии

В условиях прогрессирующей гипоксии дефицит кислорода, лимитирующий скорость окисления всех субстратов, снижает ценность сукцината и ставит его в один ряд с другими субстратами окисления. Поэтому применение сукцината в качестве антигипоксанта должно быть особенно эффективно в комплексе с препаратами, улуч-

шающими кислородное обеспечение организма [20]. Преимущественное использование сукцината — естественная защита клетки против гипоксии. При этом пополнение фонда субстрата может происходить за счёт реакций цикла Кребса, идущих как в прямом, так и в обратном направлениях [21].

Клеточный стресс, такой как гипоксия, может повлиять на нормальное функционирование цикла лимонной кислоты и заставить часть цикла работать в обратном направлении, что в конечном итоге приводит к увеличению выработки сукцината (рис. 3) [21]. При обратном течении реакций имеющийся запас малата по мере необходимости превращается в фумарат, который восстанавливается в сукцинат. Восстановление фумарата сопровождается выработкой АТФ, и поэтому реакции обращения в системе «малат–фумарат–сукцинат» способны поддерживать окислительное фосфорилирование даже при аноксии [22], что в свою очередь ясно указывает на то, что первые животные возникли в среде, где они сталкивались с низким содержанием кислорода, и что реакция на низкий уровень кислорода остаётся незамеченной до настоящего времени.

В условиях же гипоксии инверсивные превращения фумарата выполняют роль триггера, который в зависимости от концентрации кислорода регулирует течение конечных реакций цикла Кребса в прямом либо в обратном направлениях, и эти реакции сопровождаются синтезом АТФ. При снижении концентрации кислорода роль сукцинатоксидазного окисления в качестве энергетического субстрата снижается [23]. Однако при этом активируется ряд шунтов окисления, сопряжённых с эндогенным образованием сукцината [23]. Это состояние отражает, видимо, перенапряжение системы (начальная стадия декомпенсации энергетического обмена) и сопряжено с появлением нарушений ультраструктуры митохондрий, а

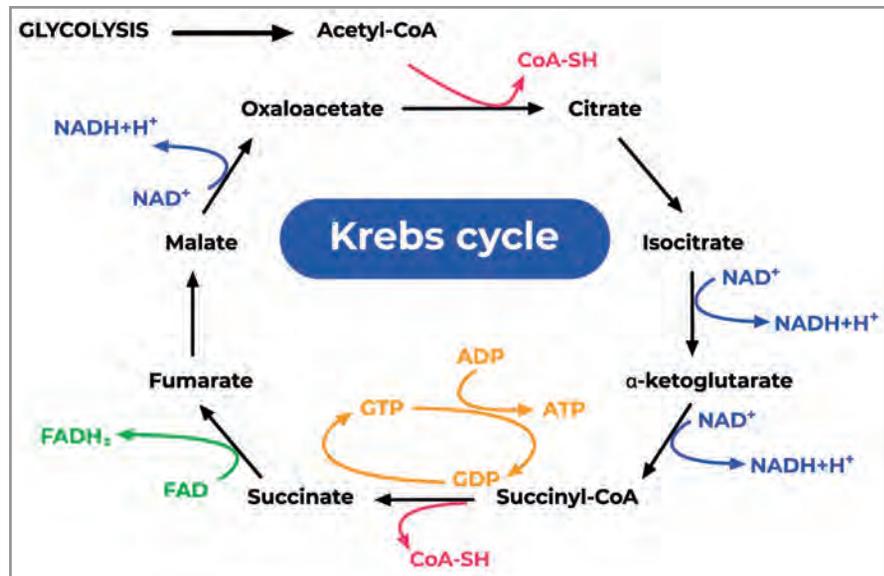


Рис. 1. Упрощённая схема цикла Кребса (цикла трикарбоновых кислот).
Fig. 1. A simplified diagram of the Krebs cycle (tricarboxylic acid cycle).

также снижением экспрессии транскрипционного фактора HIF-1 (гипоксия индуцирующий фактор-1). Для ишемических и гипоксических состояний доказана возможность вовлечения ещё одного метаболического пути продукции сукцината и сохранения сукцинатоксидазного пути окисления (II комплекса) при восстановительном обращении цикла Кребса за счёт активации цикла пуриновых нуклеотидов и малат-аспартатного шунта с образованием фумарата, восстанавливающегося в сукцинат [24, 25]. В результате про-

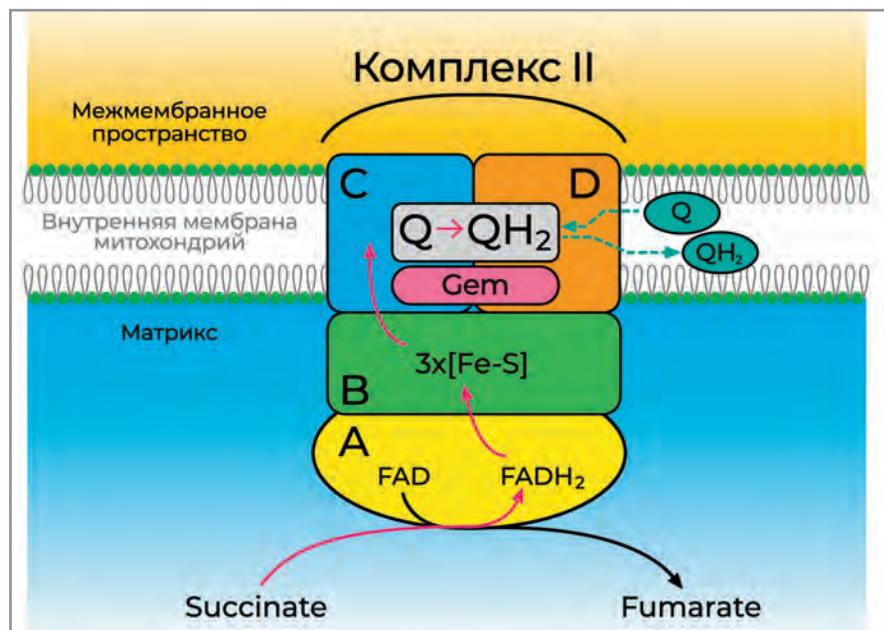


Рис. 2. Субъединица сукцинатдегидрогеназы.
Адаптировано: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Сукцинатдегидрогеназа>
Fig. 2. Subunit of succinate dehydrogenase.
Adapted: https://ru.wikipedia.org/wiki/Succinate_dehydrogenase

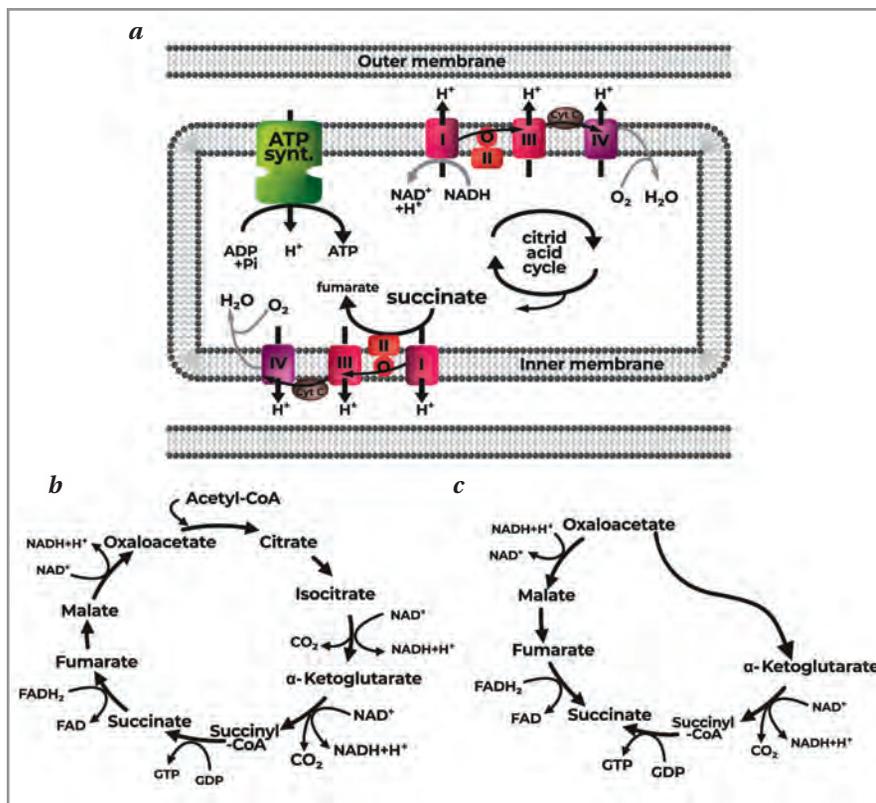


Рис. 3. Генерация сукцината в митохондриях.

Адаптировано: [21].

Fig. 3. Generation of succinate in mitochondria.

Adapted: [21].

исходит снижение степени восстановленности NADH и восстановление активности I комплекса, коррелирующее с резким увеличением содержания АТА-синтазы. Благодаря этому в условиях тяжёлых гипоксических воздействий поставщиками электронов являются как НАД-зависимое, так и сукцинатоксидазное окисление. В работах отечественных авторов была показана важная роль анаэробного образования сукцината в аноксических и гипоксических состояниях и активации окисления сукцината при гипоксии [25].

Все эти механизмы обеспечивают снижение активности I комплекса и включают реверсию цикла трикарбоновых кислот с образованием сукцината и сопряжённую сукцинат-зависимую активацию аминотрансферазных реакций, фосфорилирование субстрата α -кетоглутарата, α -глицерофосфата и активацию пуринового нуклеотидного цикла [25, 26]. Авторами был сделан вывод, что для поддержания энергетики клеток животных в условиях дефицита кислорода целесообразно использовать субстраты, способные участвовать в анаэробном образовании сукцината, тогда как при гипоксии целесообразно использовать сам сукцинат [27, 28].

В 2010 г. на страницах PLoS One была опубликована интересная экспериментальная совмест-

ная работа норвежских, австрийских и немецких авторов «Metabolomic analyses of plasma reveals new insights into asphyxia and resuscitation in pigs» [29], где была показана уникальная роль эндогенного сукцината в условиях гипоксии. Четыре метаболита (из 45 анализируемых веществ) показали резкое увеличение во время гипоксии — 850, 266, 8000 и 587% для лактата, альфа-кето-глутарата, сукцината и fumarата, соответственно. Реоксигенация приводила к снижению этих метаболитов. Но если во всех трёх группах (в зависимости от вентиляции 21% или 100% кислородом в течение 15 мин, а затем вентиляции комнатным воздухом в течение 45 мин (группы 1 $n=8$ и 2 ($n=8$) или для получения 100% кислорода в течение 60 мин (группа 3 ($n=11$)) уровень лактата снижался в одинаковой степени, то интермедиаты цикла Кребса альфа-кето-глутарат, сукцинат и fumarат достоверно снижались с разной

скоростью в зависимости от протокола реанимации, демонстрируя более быстрое снижение в группе реоксигенации на уровне 21%. Оказалось, что реанимация поросят со 100% кислородом задерживает клеточное восстановление. Авторы отмечают, что выраженное снижение интермедиатов цикла Кребса сукцината, fumarата и альфа-кето-глутарата указывает на более раннее восстановление функции митохондрий при использовании 21% кислорода для реанимации по сравнению со 100% кислородом [29].

Полиорганный спектр влияния сукцинатов при критических состояниях

Механизмы запуска полиорганной недостаточности, по-видимому, множественны. Окислительный стресс, опять же, по-видимому, является одним из таких пусковых механизмов и сегодня это общепризнано. При этом существуют разные определения окислительного стресса, но наиболее распространённым и описательным является дисбаланс между выработкой АФК и антиоксидантной способностью клеток, что при избытке АФК потенциально может повреждать клетки и разрушать ткани [30].

За последние несколько лет было проведено большое количество исследований, описывающих окислительный стресс у пациентов с сепсисом, с доказательствами продукции АФК, связанного с этим повреждения и истощения антиоксидантов [31] и описано много экспериментальных исследований относительно вариантов использования сукцинатов при различных критических состояниях, сопровождающихся развитием тканевой гипоксии [32–34].

В 50-е годы прошлого столетия использование сукцинатов было сосредоточено на ситуациях, касающихся исключительно тканевой гипоксии в условиях различной патологии [35], протекающей с острой дыхательной недостаточности: при бронхиальной астме [36, 37], тяжёлых отравлениях [38], при ряде воспалительных и нейродегенеративных процессах [39].

Защитные эффекты инфузии янтарной кислоты при экспериментальной эндотоксемии были продемонстрированы ещё в 90-х годах прошлого века [34] и неоднократно подтверждались в последующих исследованиях [32, 33]. Недавние исследования S. P. Chapela и соавт. [40] ещё раз наглядно показали, снижает ли парентеральное введение сукцината системную выработку АФК? Крысы с перевязкой и пункцией слепой кишки использовали в качестве модели сепсиса и разделили на 4 группы: контрольная группа; сукцинатная группа, которая получала сукцинат парентерально; группа сепсиса; и группа животных с сепсисом, которым вводили парентерально сукцинат. Системные АФК измеряли количественно через 24 ч после процедуры. Крысы, подвергшиеся пункции слепой кишки, получавшие сукцинат, имели меньше количество системных АФК, чем крысы, не получавшие (при $p=0,007$) [40]. Все указанные исследования подтверждают, что при сепсисе активность электрон-транспортной цепи и митохондриальное дыхание снижены, о чём свидетельствуют более низкие уровни потребления кислорода и снижение уровня АТФ и соотношения АТФ/АДФ [41]. По всей видимости, при сепсисе в митохондриях действуют аналогичные механизмы, зависящие от глубины и тяжести гипоксии, так как несколько исследований показали низкую активность в электрон-транспортной цепи комплекса IV в тромбоцитах пациентов с сепсисом [42], в то время как D. Brealey и соавт. [43] показали более низкую активность в комплексе I, но в комплексах II, III и IV не было никакой разницы. Все вышесказанное указывает на природную оригинальность II комплекса, позволяющего проявлять компенсаторный характер в условиях тканевой гипоксии при сепсисе. Это говорит о том, что нарушается утилизация кислорода, но не доставка; состояние, называемое цитопатической гипоксией [44]. В этом контексте нужно отметить

и факт, что сукцинат является высокоаккумулированным метаболитом в макрофагах в ответ на стимуляцию липополисахаридами (ЛПС) [45].

Нарушение спланхического кровотока с развитием ишемии и гипоперфузии в условиях сепсиса или развития любого критического состояния является постоянной проблемой, приводящей к трофическим расстройствам кишечной стенки и с угрозой транслокации кишечной флоры в системный кровоток. В данном контексте интересны и перспективны экспериментальные исследования X. Li и соавт. [46], где сукцинат улучшал морфологию кишечника и снижал проницаемость эпителия кишечника. Авторы отмечают, что сукцинат способствует поддержанию целостности кишечного эпителия, восстановлению и гомеостазу кишечника. Сукцинат активировал несколько провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, активировал врождённый иммунитет и усиливал иммунную функцию кишечника, тем самым защищал целостность эпителия тонкой кишки [46].

Учитывая многофункциональное значение кислорода для всех клеточных структур, можно предположить, что и клетки, обеспечивающие процессы гемостаза, в частности тромбоциты, имеющие в своей структуре митохондрии, будут аналогично обеспечивать работу собственной дыхательной цепи. Особенностью тромбоцита является его способность к активации — быстрому и, как правило, необратимому переходу в новое состояние. Стимулом активации может служить практически любое возмущение окружающей среды, вплоть до простого механического напряжения, но чаще всего стимулом является гипоксическая среда. Несмотря на то что основными физиологическими активаторами тромбоцитов считаются коллаген (главный белок внеклеточного матрикса), тромбин (основной белок плазменной системы свёртывания), АДФ (аденозиндифосфат, появляющийся из разрушенных клеток сосуда или секретируемый самими тромбоцитами) и тромбоксан A₂ (вторичный активатор, синтезируемый и выбрасываемый тромбоцитами; его дополнительная функция заключается в стимуляции вазоконстрикции), выполнение тромбоцитами своей физиологической функции возможно лишь при условии обеспечения клеток достаточным количеством энергии, за выработку которой отвечают собственные митохондрии. Тромбоциты имеют решающее значение для артериального тромбоза, который лежит в основе не только инфаркта миокарда и инсульта, но и микротромбозов при COVID-19, так называемого микрососудистого тромбовоспалительного синдрома (MicroCLOTS), приводящего к обструкции сосудов лёгких [47]. Активированные тромбоциты, независимо от природы их стимуляции, инициируют энергоёмкие процессы, ко-

которые поддерживают образование тромба, адаптируясь к потенциальным неблагоприятным последствиям гипоксии и недостатка питательных веществ. Как и любые клетки, потребляющие кислород, стимулированные тромбоциты переключают свой энергетический метаболизм на аэробный гликолиз путём модуляции ферментов на ключевых контрольных точках метаболизма глюкозы. Р. Р. Kulkarni и соавт. [48] обнаружили, что аэробный гликолиз, в свою очередь, ускоряет поток через пентозофосфатный путь и поддерживает активацию тромбоцитов, что позволяет использовать препараты сукцинатов для регуляции энергообеспечения тромбоцитов.

Следовательно, обратная метаболическая адаптация тромбоцитов может быть эффективной, если внутривенное введение метаболических модуляторов (сукцината) значительно задержит образование и рост тромбов в артериолах и капиллярах, тем самым замедлит и временно интервал для полной окклюзии сосудов. В данном контексте уместно привести результаты исследования И. С. Симутис и соавт. [49], где авторы показали на небольшой группе пациентов с COVID-19, что пациенты, получавшие сукцинат не только быстрее отвечали на проводимую антикоагулянтную терапию, что выражалось в более отчётливой динамике показателей коагулограммы (прирост АЧТВ, сохранение популяции тромбоцитов, снижение концентрации D-димеров и фибриногена), но при этом отмечали значимое снижение частоты тромбоэмболических событий в течение 28 сут лечения, а также сокращение сроков лечения в ОРИТ.

В контексте COVID-19 и положительных эффектов использования сукцинатов в отечественной практике [50], следует ещё раз обратить внимание на наличие в структуре сукцинатдегидрогеназы железных кластеров, обеспечивающих связывание свободных ионов железа. Этот эффект обеспечивает не только антиоксидантную защиту, но и конкуренцию фермента и вируса за железо [51]. По всей видимости, вирулентность SARS-CoV-2 прямо связана с его зависимостью от железа, что в принципе характерно не только для вирусов, но и для бактерий, грибов и многих паразитов, поскольку железо участвует во многих биологических процессах, включая синтез ДНК/РНК и генерацию АТФ, поэтому вирусы нуждаются в железе для своей репликации в клетках-хозяевах. Достаточные внутриклеточные уровни железа поддерживают репликацию коронавируса, тогда как дефицит железа, напротив подрывает процесс его репликации, препятствуя вирусной транскрипции, трансляции, сборке и экзоцитозу [52]. Но оказывается, экзогенный сукцинат может уменьшать степень репликации вирусов [53]. Сукцинат не

ингибирует секрецию медиаторов воспаления, индуцированную вирусом, но блокирует размножение вируса гриппа в эпителиальных клетках лёгких. Авторы наблюдали заметное снижение вирусной нагрузки при лечении сукцинатом в отдельных эпителиальных клетках дыхательных путей человека [53] и значительное уменьшение индуцированного вирусом утолщения альвеолярной стенки, гиалиновой мембраны и некроза эпителия у мышей, получавших сукцинат, по сравнению с контрольными инфицированными животными. Наконец, мыши, инфицированные вирусом LD₅₀, начали терять массу через 5 дней после заражения и в конечном итоге 40% умерли. Мыши, получавшие сукцинат, не теряли в массе и все выжили. Открытие, что сукцинат эффективно нарушает цикл репликации гриппа, открывает новые возможности для улучшения лечения не только гриппозной пневмонии [53], но и SARS-CoV-2, что с успехом подтвердили отечественные авторы [54–57].

В другом исследовании метаболизм сукцината оценивали в альвеолярно-эпителиальном слое с помощью масс-спектрометрии, а также окислительно-восстановительных измерений и оценки острого повреждения лёгких. У мышей, индуцированных механической вентиляцией, снижалась активность сукцинатдегидрогеназы и увеличивалось содержание сукцината в альвеолярно-эпителиальном слое. *In vitro* сукцинат уменьшал воспаление эпителия во время растяжения. Мыши с сукцинатом выявили уменьшение воспаления лёгких, улучшение функции альвеолярного барьера и ослабление гистологических повреждений [58].

Гипотермия, как некий эквивалент любого критического состояния является прогипоксическим компонентом, как последний элемент защиты от гипоксии. Оказывается, что сукцинат контролирует активацию термогенеза жировой ткани, а фармакологическое повышение циркулирующего сукцината стимулирует термогенез коричневой жировой ткани, что в свою очередь, стимулирует не только надёжную защиту от гипотермии, но и от ожирения, вызванного диетой, и улучшает толерантность к глюкозе [59]. Сукцинат из внеклеточной среды быстро метаболизируется коричневыми адипоцитами, и для активации термогенеза требуется его окисление сукцинатдегидрогеназой. Е. L. Mills и соавт. [59] показали механизм, посредством которого опосредованное сукцинатдегидрогеназой окисление сукцината инициирует выработку АФК и стимулирует термогенное дыхание, тогда как ингибирование сукцинатдегидрогеназы, напротив, подавляет термогенез. Ряд отечественных работ подтверждает указанный факт [60–62]. Эти результаты

раскрывают неожиданный механизм контроля за термогенезом с использованием сукцината в качестве термогенной молекулы системного природного происхождения.

Было показано, что при моделировании тиопенталовой комы у крыс изучали влияние сукцината натрия и/или внешнего согревания для поддержания нормальной температуры тела (изотермический режим) на газообмен, содержание газов в крови, кислотно-щелочной статус и выживаемость. Выживаемость при отсутствии терапии составила 42%, при изолированном применении изотермического режима или сукцинатной терапии — 50%; при их комбинированном применении резко возросла до 92%. Сукцинат увеличивал артериовенозный градиент pO_2 , уменьшал дефицит буферных оснований, повышал концентрацию бикарбоната. При изотермическом режиме накопление CO_2 в крови уменьшалось, его экскреция увеличивалась, pH крови приближался к нормальным значениям. Совместное применение обоих терапевтических средств увеличивало потребление O_2 и усиливало их положительное влияние на кислотно-щелочной статус [63].

Цикл Кребса представляет собой не только серию химических реакций, используемых в аэробных организмах для выработки энергии, но в значительной степени участвует в регуляции иммунных реакций [64]. Среди всех метаболитов цикла сукцинат занимает ведущую роль в регуляции клеточного иммунитета при клеточном стрессе, что позволяет рассматривать сукцинат, как метаболический сигнал, регулирующий локальный стресс, повреждение тканей и иммунологическую опасность путём иммунометаболического перепрограммирования. Иммунная активация связана с гликолизом, поскольку метаболический «переключатель» важен для выживания иммунных клеток в очагах воспаления, где уровень кислорода низкий [65]. В этом процессе HIF-1 α по сигналу от сукцината позволяет клеткам адаптироваться к среде с низким содержанием кислорода в качестве ключевого датчика кислорода. Кроме всего сукцинат является высокоаккумулятивным метаболитом в макрофагах в ответ на стимуляцию липолисахаридами. Это может указывать на роль внутриклеточного сукцината в ингибировании воспалительных реакций, поскольку, как описано, активность SDH изменяется в провоспалительных макрофагах, что приводит к накоплению сукцината и к дозозависимому ингибированию медиаторов воспаления IL-6, TNF- α и NO [66].

Заключение

С учётом данных, представленных в обзоре, можно констатировать, что комплекс сукцинат и сукцинатдегидрогеназа являются центральным звеном цикла Кребса и главной структурой антигипоксического ансамбля всех клеток организма.

Именно этому комплексу поручено обеспечение регуляции работы дыхательной цепи митохондрий, так как внутриклеточный энергетический статус может работать только через высвобождение сукцината и окисление его сукцинатдегидрогеназой, выполняющих антиоксидантную защиту путём связывания избытка ионов железа.

Это согласовывает эволюционно созданную природу сукцината как внутриклеточного метаболита с расширяющимся списком влияния на большинство физиологических процессов жизнеобеспечения, включая расход энергии, воспаление и ренин-ангиотензиновую систему и синтез катехоламинов, что в случаях физиологической гипоксии или внутриклеточного подкисления будут включаться в качестве общего механизма для инициирования автономных режимов регуляции адаптации к гипоксии, снижению репликации вирусов, регуляции термогенеза и гемостаза, кислотно-основного состояния и обмена электролитов, сосудистого тонуса и трофики тканей кишечника.

Сукцинат стал ключевым игроком в активации макрофагов, как метаболический переключатель, который важен для выживания иммунных клеток в очагах воспаления, где уровень кислорода низкий, и, более того, сукцинат показал дозозависимое ингибирование медиаторов воспаления IL-6, TNF- α и NO, что может свидетельствовать о роли внутриклеточного сукцината в ингибировании воспалительных реакций.

Любая клиническая ситуация, диктующая использование тех или иных лекарственных средств, должна опираться, кроме опыта, интуиции и доказательной медицины, на данные экспериментальных фундаментальных исследований, отмахнуться от которых, бывает просто нельзя. Возможность экстраполяции данных эксперимента на пациентов, не должна быть проблемой, так как рассматриваемый вариант роли сукцината и сукцинатдегидрогеназы опирается на общебиологический феномен гипоксии, как типового патологического процесса, одинакового для любого организма, потребляющего кислород.

Литература/References

1. *Thunberg T.* The Hydrogen-activating enzymes of the cells. The Quarterly Review of Biology. 1930; 5 (3): 318–347. doi: <https://doi.org/10.1086/394361>.
2. *Rall J.A.* Generation of life in a test tube: Albert Szent-Gyorgyi, Bruno Straub, and the discovery of actin. Adv Physiol Educ. 2018 Jun 1; 42 (2): 277–288. doi: [10.1152/advan.00189.2017](https://doi.org/10.1152/advan.00189.2017).
3. *Krebs H.A.* Some aspects of the energy transformation in living matter. Br Med Bull. 1953; 9 (2): 97–104. doi: [10.1093/oxfordjournals.bmb.a074347](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a074347).
4. *Krebs H.A.* Die energieliefernden Reaktionen des Stoffwechsels [Energy furnishing reactions of metabolism]. Klin Wochenschr. 1957 Mar 1; 35 (5): 209–13. German. doi: [10.1007/BF01482767](https://doi.org/10.1007/BF01482767).
5. *Lee I., Hüttemann M.* Energy crisis: the role of oxidative phosphorylation in acute inflammation and sepsis. Biochim Biophys Acta. 2014 Sep; 1842 (9): 1579–86. doi: [10.1016/j.bbdis.2014.05.031](https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.05.031).
6. *Ackrell B.A.* Progress in understanding structure-function relationships in respiratory chain complex II. FEBS Lett. 2000 Jan 21; 466 (1): 1–5. doi: [10.1016/s0014-5793\(99\)01749-4](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(99)01749-4).
7. *Moosavi B., Berry E.A., Zhu X.L., Yang W.C., Yang G.F.* The assembly of succinate dehydrogenase: a key enzyme in bioenergetics. Cell Mol Life Sci. 2019 Oct; 76 (20): 4023–4042. doi: [10.1007/s00018-019-03200-7](https://doi.org/10.1007/s00018-019-03200-7).
8. *Bénit P., Goncalves J., El Khoury R., Rak M., Favier J., Gimenez-Roqueplo A.P., Rustin P.* Succinate dehydrogenase, succinate, and superoxides: a genetic, epigenetic, metabolic, environmental explosive crossroad. Biomedicines. 2022 Jul 25; 10 (8): 1788. doi: [10.3390/biomedicines10081788](https://doi.org/10.3390/biomedicines10081788).
9. *Protasoni M., Zeviani M.* Mitochondrial structure and bioenergetics in normal and disease conditions. Int J Mol Sci. 2021 Jan 8; 22 (2): 586. doi: [10.3390/ijms22020586](https://doi.org/10.3390/ijms22020586).
10. *Rutter J.W.D., Schiffman J.D.* Succinate dehydrogenase — Assembly, regulation and role in human disease. Mitochondrion. 2010; 10: 393–401. doi: [10.1016/j.mito.2010.03.001](https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.03.001).
11. *Tretter L., Patocs A., Chinopoulos C.* Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. Biochimica et Biophysica Acta. 2016; 1857 (8): 1086–1101. doi: [10.1016/j.bbabi.2016.03.012](https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2016.03.012).
12. *Chance B., Williams G.R.* A method for the localization of sites for oxidative phosphorylation. Nature. 1955 Aug 6; 176 (4475): 250–254.
13. *Chance B., Williams G.R.* Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. VI. The effects of adenosine diphosphate on azide-treated mitochondria. J Biol Chem. 1956 Jul; 221 (1): 477–489.
14. *Chance B., Hollunger G.* The interaction of energy and electron transfer reactions in mitochondria. I. General properties and nature of the products of succinate-linked reduction of pyridine nucleotide. J Biol Chem. 1961 May; 236: 1534–1543.
15. *El-Hattab A.W., Adesina A.M., Jones J., Scaglia F.* MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. Mol Genet Metab. 2015 Sep-Oct; 116 (1–2): 4–12. doi: [10.1016/j.ymgme.2015.06.004](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004).
16. *Granger D.N., Kvietyts P.R.* Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. Redox Biol. 2015 Dec; 6: 524–551. doi: [10.1016/j.redox.2015.08.020](https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.020).
17. Handbook of flavoproteins: volume 2: Complex flavoproteins, dehydrogenases and physical methods / Russ Hille, Susan Miller, Bruce Palfe (eds.). Berlin: Walter de Gruyter & Co. 2013; 2: 141–436.
18. *Ousaka D., Nishibori M.* A new approach to combat the sepsis including COVID-19 by accelerating detoxification of hemolysis-related DAMPs. Nihon Yakurigaku Zasshi. 2022; 157 (6): 422–425. Japanese. doi: [10.1254/fpj.22073](https://doi.org/10.1254/fpj.22073).
19. *Hirota K.* Basic biology of hypoxic responses mediated by the transcription factor HIFs and its implication for medicine. Biomedicines. 2020 Feb 13; 8 (2): 32. doi: [10.3390/biomedicines8020032](https://doi.org/10.3390/biomedicines8020032).
20. *Лукьянова Л. Д.* Сигнальные механизмы гипоксии. М.: Российская академия наук, 2019; 215. ISBN 978-5-907036-45-1. EDN ZXWRHB. [Lukyanova L. D. Signal'nye mekhanizmy gipoksii. Moscow: Rossijskaya Akademiya Nauk, 2019; 215. ISBN 978-5-907036-45-1. EDN ZXWRHB. (in Russian)]
21. *Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H.* The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. Front Endocrinol (Lausanne). 2012 Feb 16; 3: 22. doi: [10.3389/fendo.2012.00022](https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00022).
22. *Semenza G.L.* Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Cell. 2012; 148: 399–408.
23. *Weinberg J.M., Venkatachalam M.A., Roeser N.F., Nissim I.* Mitochondrial dysfunction during hypoxia/reoxygenation and its correction by anaerobic metabolism of citric acid cycle intermediates. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Mar 14; 97 (6): 2826–31. doi: [10.1073/pnas.97.6.2826](https://doi.org/10.1073/pnas.97.6.2826).
24. *Lukyanova L.D., Kirova Y.I.* Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia. Front Neurosci. 2015 Oct 1; 9: 320. doi: [10.3389/fnins.2015.00320](https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00320).
25. *Fedotcheva N.I., Sokolov A.P., Kondrashova M.N.* Nonezymatic formation of succinate in mitochondria under oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2006 Jul 1; 41 (1): 56–64. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2006.02.012](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.02.012).
26. *Lukyanova L., Germanova E., Khmil N., Pavlik L., Mikheeva I., Shigaeva M., Mironova G.* Signaling role of mitochondrial enzymes and ultrastructure in the formation of molecular mechanisms of adaptation to hypoxia. Int J Mol Sci. 2021 Aug 11; 22 (16): 8636. doi: [10.3390/ijms22168636](https://doi.org/10.3390/ijms22168636).
27. *Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С., Зиакун А.М., Верещачагина В.М., Кондрашова М.Н.* Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления — возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. Биофизика. 2000; 45 (3): 509–513. PMID: 10872064. [Maevskij E.I., Grishina E.V., Rozenfel'd A.S., Ziakun A.M., Vereshchagina V.M., Kondrashova M.N. Anaerobnoe obrazovanie suksinata i oblegchenie ego oksileniya — vozmozhnye mekhanizmy adaptatsii kletki k kislorodnomu golodaniyu. Biofizika. 2000; 45 (3): 509–513. PMID: 10872064. (in Russian)]
28. *Маевский Е.И., Розенфельд А.С., Песков А.Б., Кондрашова М.Н.* Сигнальное симпатическое действие сукцината в экспериментальных и клинических исследованиях; Материалы 14-й Европейской конференции по биоэнергетике. Краткие доклады. 2006. М.: Россия. 22–27 июля 2006; 536–537. [Maevskij E.I., Rozenfel'd A.S., Peskov A.B., Kondrashova M.N. Signal'noe simpaticheskoe dejstvie suksinata v eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniyakh; Materialy 14-j Evropejskoj konferentsii po bioenergetike. Kratkie Doklady. 2006. M.: Rossiya. 22–27 iyulya 2006; 536–537. (in Russian)]
29. *Solberg R., Enot D., Deigner H.P., Koal T., Scholl-Bürgi S., Saugstad O.D., Keller M.* Metabolomic analyses of plasma reveals new insights into asphyxia and resuscitation in pigs. PLoS One. 2010 Mar 9; 5 (3): e9606. doi: [10.1371/journal.pone.0009606](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009606).
30. *Preiser J.-C.* Oxidative stress. J Parenter Enteral Nutr. 2012; 36 (2): 147–154. doi: [10.1177/0148607111434963](https://doi.org/10.1177/0148607111434963).
31. *Galley H.F.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. Br J Anaesth. 2011; 107 (1): 57–64. doi: [10.1093/bja/aer093](https://doi.org/10.1093/bja/aer093).
32. *Protti A., Carré J., Frost M. T. et al.* Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. Crit Care Med. 2007; 35 (9): 2150–2155. doi: [10.1097/01.ccm.0000281448.00095.4d](https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000281448.00095.4d).
33. *Ferreira F., Ladrière L., Vincent J. L., Malaisse W.* Prolongation of survival time by infusion of succinic acid dimethyl ester in a caecal ligation and perforation model of sepsis. Hormone and Metabolic Research. 2000; 32 (8): 335–336. doi: [10.1055/s-2007-978647](https://doi.org/10.1055/s-2007-978647).
34. *Malaisse W. J., Nadi A. B., Ladrière L., Zhang T. M.* Protective effects of succinic acid dimethyl ester infusion in experimental endotoxemia. Nutrition. 1997; 13 (4): 330–341.
35. *Barrett R.H.* Sodium succinate; clinical use in respiratory depression. Curr Res Anesth Analg. 1948 Nov-Dec; 27 (6): 326–335. PMID: 18893455.
36. *Olletti M.* Esperienze cliniche sul trattamento dell'asma infantile con acido succinico. Clinical experience in the treatment of infantile asthma with succinic acid. Acta Paediatr Lat. 1951 May–Jun; 4 (3): 265–267.
37. *Goupil A., Corolleur J.R., Warnery M., Fargepallet G.* Etude spirométrique de l'action de l'acide succinique chez 117 malades. Spirographic study on the action of succinic acid in 117 patients. Poulmon. 1952 Aug–Sep; 8 (7): 613–624.
38. *Jenkins L.C., Graves H.B.* An appraisal of the present treatment of barbiturate poisoning. Can Anaesth Soc J. 1958 Jan; 5 (1): 41–54. doi: [10.1007/BF03015576](https://doi.org/10.1007/BF03015576). PMID: 13489525.
39. *Aird R.B.* Succinate therapy in multiple sclerosis. Neurology. 1951 May–Jun; 1 (3): 219–227. doi: [10.1212/wnl.1.5.219](https://doi.org/10.1212/wnl.1.5.219). PMID: 14833533.
40. *Chapela S.A., Burgos I., Congost C., Canzonieri R., Muryan A., Alonso M., Stella C.A.* Parenteral succinate reduces systemic ROS production in septic rats, but it does not reduce creatinine levels. Oxid Med Cell Longev. 2018 Nov 6; 2018: 1928945. doi: [10.1155/2018/1928945](https://doi.org/10.1155/2018/1928945).
41. *Van Wyngene L., Vandewalle J., Libert C.* Reprogramming of basic metabolic pathways in microbial sepsis: therapeutic targets at last? EMBO Mol Med. 2018; 10 (8): e8712. doi: [10.15252/emmm.201708712](https://doi.org/10.15252/emmm.201708712).
42. *Lorente L., Martín M. M., López-Gallardo E. et al.* Decrease of oxidative phosphorylation system function in severe septic patients. J Crit Care. 2015; 30 (5): 935–939. doi: [10.1016/j.jcrc.2015.05.031](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.05.031).
43. *Brealey D., Brand M., Hargreaves I. et al.* Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. Lancet. 2002; 360 (9328): 219–223. doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)09459-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09459-X).
44. *Fink M.P.* Bench-to bedside review: Cytopathic hypoxia. Crit Care. 2002; 6: 491–499. doi: [10.1186/cc1824](https://doi.org/10.1186/cc1824).
45. *Choi I., Son H., Baek J.H.* Tricarboxylic acid (TCA) cycle intermediates: regulators of immune responses. Life (Basel). 2021 Jan 19; 11 (1): 69. doi: [10.3390/life11010069](https://doi.org/10.3390/life11010069).
46. *Li X., Mao M., Zhang Y., Yu K., Zhu W.* Succinate Modulates Intestinal Barrier Function and Inflammation Response in Pigs. Biomolecules. 2019; 9: 486. doi: [10.3390/biom9090486](https://doi.org/10.3390/biom9090486).

47. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio A.M., Colombo S, Landoni G, Ruggeri A., Peccatori J., D'Angelo A., De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M., Dagna L., Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020 Apr 15; 22 (2): 95–97.
48. Kulkarni P.P., Tiwari A., Singh N., Gautam D., Sonkar V.K., Agarwal V., Dash D. Aerobic glycolysis fuels platelet activation: small-molecule modulators of platelet metabolism as anti-thrombotic agents. *Haematologica.* 2019 Apr; 104 (4): 806–818. doi: 10.3324/haematol.2018.205724.
49. Симулис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., Петровский Д.С., Коваленко А.Л., Сапожников К.В. Первый опыт применения меглюмина натрия сукцината в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (3): 50–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-5>. [Simutis I.S., Boyarinov G.A., Jyur'ev M.Jyu., Petrovskij D.S., Kovalenko A.L., Sapozhnikov K.V. Pervyj opyt primeneniya megljuminu natriya suksinata v korrektsii COVID-19-assotsirovannoj koagulopatii. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (3): 50–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-5>. (in Russian)]
50. Камчатнов П.Р., Ханмурзаева С.Б., Чугунов А.В., Ханмурзаева Н.Б. Неврологические аспекты постковидного синдрома. *Терапия.* 2022; 3 (55): 144–152. [Kamchatnov P.R., Khanmurzaeva S.B., Chugunov A.V., Khanmurzaeva N.B. Nevrologicheskie Aspekty Postkovidnogo Sindroma. *Terapiya.* 2022; 3 (55): 144–152. (in Russian)]
51. Drakesmith H., Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2008; 6 (7): 541–552. doi: 10.1038/nrmicro1930.
52. Liu W., Zhang S., Nekhai S., Liu S. Depriving iron supply to the virus represents a promising adjuvant therapeutic against viral survival. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2020; 7 (2): 20: 1–7. doi: 10.1007/s40588-020-00140-w.
53. Guillon A., Brea-Diakite D., Cezard A., Wacquez A., Baranek T., Bourgeois J. et al. Host succinate inhibits influenza virus infection through succinylation and nuclear retention of the viral nucleoprotein. *EMBO J.* 2022 Jun 14; 41 (12): e108306. doi: 10.15252/embj.2021108306.
54. Иванова М. И., Щеглова Ю. М., Иванов В. М. и др. Применение реамберина при комплексной амбулаторной реабилитации больных, перенесших пневмонию, обусловленную SARS-CoV-2. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2022; 85 (5): 15–19. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-5-15-19>. [Ivanova M. I., Shcheglova Jyu. M., Ivanov V. M. i dr. Primenenie reamberina pri kompleksnoj ambulatornoj reabilitatsii bol'nykh, perenesshikh pnevmoniju, obuslovlennuju SARS-CoV-2. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2022; 85 (5): 15–19. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-5-15-19>. (in Russian)]
55. Яковлев А. Ю., Певнев А. А., Дудорова М. В. и др. Метаболическая терапия и её влияние на респираторную функцию лёгких у пациентов с тяжёлым течением COVID-19. *Казанский медицинский журнал.* 2022; 103 (3): 364–372. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-364>. [Yakovlev A. Jyu., Pevnev A. A., Dudorova M. V. i dr. Metabolicheskaya terapiya i ee vliyaniye na respiratornyuyu funktsiyu legkikh u patientsov s tyazhelym techeniem COVID-19. *Kazanskij Meditsinskij Zhurnal.* 2022; 103 (3): 364–372. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-364>. (in Russian)]
56. Шаповалов К. Г., Цыденпилгов Г. А., Лукьянов С. А. и др. Перспективы применения сукцинатов при тяжёлом течении новой коронавирусной инфекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020; 83 (10): 40–43. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43>. [Shapovalov K. G., Tsydenpilov G. A., Luk'yanov S. A. i dr. Perspektivy primeneniya suksinatov pri tyazhelom techenii novoj koronavirusnoj infektsii. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2020; 83 (10): 40–43. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43>. (in Russian)]
57. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Лекарственные поражения печени: возможности полиионного сукцинат метионинового комплекса во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Медицинский совет.* 2021; 15: 110–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-110-121>. [Trukhan D.I., Davydov E.L. Lekarstvennyye porazheniya pecheni: vozmozhnosti poliionnogo suksinat metioninovogo kompleksa vo vremya pandemii novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). *Meditsinskij Sovet.* 2021; 15: 110–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-110-121>. (in Russian)]
58. Vohwinkel C.U., Coit E.J., Burns N., Elajaili H., Hernandez-Saavedra D., Yuan X. et al. Targeting alveolar-specific succinate dehydrogenase A attenuates pulmonary inflammation during acute lung injury. *FASEB J.* 2021 Apr; 35 (4): e21468. doi: 10.1096/fj.202002778R.
59. Mills E.L., Pierce K.A., Jedrychowski M.P., Garrity R., Winther S., Vidoni S., Yoneshiro T., Spinelli J.B., Lu G.Z., Kazak L., Banks A.S., Haigis M.C., Kajimura S., Murphy M.P., Gygi S.P., Clish C.B., Chouchani E.T. Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis. *Nature.* 2018 Aug; 560 (7716): 102–106. doi: 10.1038/s41586-018-0353-2.
60. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Красносельский К. Ю. и др. Влияние растворов на основе субстратов цикла трикарбонных кислот на показатели температуры у детей во время анестезии. *Анестезиология и реаниматология.* 2017; 62 (1): 28–32. doi: <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-1-29-32>. [Aleksandrovich Jyu. S., Pshenishnov K. V., Krasnosel'skij K. Jyu. i dr. Vliyaniye rastvorov na osnove substratov tsikla trikarbonovykh kislot na pokazateli temperatury u detej vo vremya anestezi. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2017; 62 (1): 28–32. doi: <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-1-29-32>. (in Russian)]
61. Александрович Ю.С., Юрьев О.В., Пшениснов К.В., Красносельский К.Ю. Интраоперационная коррекция нарушений температурного гомеостаза у детей. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2012; 75 (5): 39–43. [Aleksandrovich Jyu.S., Jyur'ev O.V., Pshenishnov K.V., Krasnosel'skij K.Jyu. Intraoperatsionnaya korrektsiya narushenij temperaturnogo gomeostaza u detej. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2012; 75 (5): 39–43. (in Russian)]
62. Красносельский К.Ю., Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Лосев Н.А. О возможности управления интраоперационным термогенезом. *Анестезиология и реаниматология.* 2007; 3: 33–35. [Krasnosel'skij K.Jyu., Aleksandrovich Jyu.S., Gordeev V.I., Losev N.A. O vozmozhnosti upravleniya intraoperatsionnym termogenezom. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2007; 3: 33–35. (in Russian)]
63. Ivnitsky J.J., Rejniuk V.L., Schäfer T.V., Malakhovsky V.N. Succinate and artificial maintenance of normal body temperature synergistically correct lethal disorders in thiopental coma rat. *Toxicology.* 2006 Jan 20; 218 (1): 22–29. doi: 10.1016/j.tox.2005.09.006.
64. Choi I., Son H., Baek J.H. Tricarboxylic acid (TCA) cycle intermediates: regulators of immune responses. *Life (Basel).* 2021 Jan 19; 11 (1): 69. doi: 10.3390/life11010069.
65. Harber K.J., de Goede K.E., Verberk S.G.S., Meinster E., de Vries H.E., van Weeghel M., de Winther M.P.J., Van den Bossche J. Succinate is an inflammation-induced immunoregulatory metabolite in macrophages. *Metabolites.* 2020; 10: 372. doi: 10.3390/metabo10090372.
66. Mills E.L., Kelly B., Logan A., Costa A.S.H., Varma M., Bryant C.E., Tourlousis P., Däbritz J.H.M., Gottlieb E., Latorre I. et al. Succinate Dehydrogenase Supports Metabolic Repurposing of Mitochondria to Drive Inflammatory Macrophages. *Cell.* 2016; 167: 457–470. e13. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.064.

Информация об авторах

Орлов Юрий Петрович — д. м. н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет МЗ РФ», Омск, Россия. ORCID: 0000-0002-6747-998X

Бутров Андрей Валерьевич — д. м. н., профессор врач-анестезиолог-реаниматолог; заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГОУ ВПО РУДН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-0033-783X

Свиридов Сергей Викторович — д. м. н., профессор заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ЛФ, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9976-8903

About the authors

Yurii P. Orlov — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6747-998X

Andrey V. Butrov — D. Sc. in Medicine, Professor, anesthesiologist-resuscitator; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, RUDN University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0033-783X

Sergey V. Sviridov — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9976-8903

Афанасьев Василий Владимирович — д. м. н. врач-токсиколог, профессор кафедры неотложной медицины, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-6504-8169

Кондратьев Анатолий Николаевич — д. м. н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А. Л. Поленова, филиал ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID-0000-0002-7648-2208

Ценципер Любовь Марковна — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой ИМО ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России; ведущий научный сотрудник НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А. Л. Поленова, филиал ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID-0000-0001-7527-7707

Говорова Наталья Валерьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0002-0495-902X

Кондратьев Аркадий Иванович — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-9761-5957

Байтугаева Галина Абукановна — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0002-6479-7915

Какуля Евгений Николаевич — к. м. н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0002-2811-6051

Vasily V. Afanasiev — D. Sc. in Medicine, Toxicologist, Professor, Department of Emergency Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-6504-8169

Anatoly N. Kondratiev — D. Sc. in Medicine, Professor, Honored doctor of the Russian Federation, Head of the Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders, Polenov Neurosurgical Institute, branch of Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-7648-2208

Lubov M. Tsentsiper — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Almazov National Medical Research Center; Leading researcher of the Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders, Polenov Neurosurgical Institute, branch of Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7527-7707

Nataly V. Govorova — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0495-902X

Arkady I. Kondratiev — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9761-5957

Galina A. Baytugaeva — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6479-7915

Evgeny N. Kakulya — Ph. D. in Medicine, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2811-6051