

Успехи сукцинатов и перспективы использования при критических состояниях

С. В. СВИРИДОВ¹, А. В. БУТРОВ², В. В. АФАНАСЬЕВ³, *Ю. П. ОРЛОВ⁴, А. Ю. ПЕТРОВ⁵

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

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

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», «Медицинский институт СПбГУ», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

На сегодняшний день препараты, содержащие янтарную кислоту (сукцинат) широко известны специалистам, работающим в области интенсивной терапии. Такие препараты, как Реамберин, раствор для инфузий — кристаллоидный препарат, содержащий 1,5% меглюмина натрия сукцината; Ремаксол, раствор для инфузий — комплексный инфузионный раствор, содержащий, кроме янтарной кислоты, никотинамид, инозин, а также алифатическую α -аминокислоту метионин, которая служит в организме донором метильных групп в составе S-аденозил-метионина при биосинтезе холина, адреналина и др., а также является источником серы при биосинтезе цистеина; Цитофлавин, раствор для внутривенного введения, содержащий комплекс из двух жизненно важных витаминов, необходимых для обеспечения пула коферментов — В2 в виде хорошо растворимой в воде форме рибофлавина мононуклеотида и РР в виде амида никотиновой кислоты), янтарной кислоты и инозина (рибоксина), а также сама янтарная кислота завоевали большое количество поклонников в среде анестезиологов и реаниматологов. Однако до сих пор остаются скептики и противники использования названных препаратов в структуре лечения критических состояний. Целью написания обзора явилось необходимость расширения взглядов на природную сущность сукцинатов, их биологическую роль в организме, освещение имеющегося опыта использования при критических состояниях и возможности их использования в дальнейшем.

Ключевые слова: янтарная кислота; сукцинат; критические состояния; реамберин цитофлавин; ремаксол

Для цитирования: Свиридов С. В., Бутров А. В., Афанасьев В. В., Орлов Ю. П., Петров А. Ю. Успехи сукцинатов и перспективы использования при критических состояниях. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (7–8): 80–91. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-80-91>. EDN: ESCBXU.

Success of Succinates and Prospects for Their Use in Critical Conditions

SERGEY V. SVIRIDOV¹, ANDREY V. BUTROV², VASILY V. AFANASYEV³, *YURI P. ORLOV⁴, ANDREY U. PETROV⁵

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

⁴ Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

⁵ Saint Petersburg State University, «Medical Institute of Saint Petersburg State University», Saint Petersburg, Russia

Abstract

To date, preparations containing succinic acid (succinate) are widely known to specialists working in intensive care. Several such preparations have gained wide acclaim among anesthesiologists and resuscitators, namely: Reamberin, infusion solution — a crystalloid preparation containing 1.5% meglumine sodium succinate; Remaxol, infusional solution — a complex infusional solution containing, in addition to succinic acid, nicotinamide, inosine, as well as the aliphatic α -amino acid methionine (which serves in the body as a donor of methyl groups in S-adenosyl-methionine during the biosynthesis of choline, adrenaline, etc., and is also a source of sulfur during the biosynthesis of cysteine); Cytoflavin, a solution for intravenous administration, containing a complex of two vital vitamins necessary to provide a pool of coenzymes — B2 in the form of a highly water-soluble form of riboflavin mononucleotide and PP in the form of nicotinic acid amide, succinic acid, and inosine (riboxin), as well as succinic acid itself. However, some skeptics have not been convinced yet, they oppose

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: orlov-up@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: orlov-up@mail.ru



EDN: ANLKEH

the use of these medications in the treatment of critical conditions. The purpose of this article is to expand our views on the natural essence of succinates, their biological role in the human body, highlighting the existing experience of their use in critical conditions, as well as the possibility of their use in the future.

Keywords: succinic acid; succinate; critical conditions; reamberin; cytoflavin; remaxol

For citation: Sviridov S. V., Butrov A. V., Afanasyev V. V., Orlov Yu. P., Petrov A. Yu. Success of succinates and prospects for their use in critical conditions. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 80–91. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-80-91>. EDN: ESCBXU.

Введение или исторический экскурс

*«То, что в одном веке считают мистикой,
в другом становится научным знанием»*

*Парацельс
(Филип Ауреол Теофраст Бомбаст
фон Гюгенхайм)*

Учитывая то, что янтарь является ископаемым веществом, и его возраст исчисляется тысячелетиями, сукцинат считается древнейшим в мире лекарством. Целители использовали янтарь как средство от всех болезней. Принято считать, что история его названия связана с Римской Империей, жители которой считали янтарь закаменевшим соком сосны. Отсюда трансформация слова «succus» (сок) в «succinum» (обозначение янтаря на латыни). Исторический экскурс по использованию сукцинатов в медицинской практике уходит своими корнями в глубокое прошлое, в эпоху Гиппократ и Авиценны, великих китайских врачей Бянь Цюэ (основоположника китайской традиционной медицины), Хуа То (первым использовал общую анестезию для проведения операций). О лечебных свойствах янтаря упоминают в своих сочинениях Плиний и Гален. В средневековье тоже не чурались сукцината, широко используя его при различной патологии. Впервые янтарную кислоту (ЯК, бутандиовая (HOOC-CH₂-CH₂-COOH) органическая двухосновная карбоновая кислота) получил в XVI в. немецкий ученый Георгиус Агрокола (Георг Павер) при перегонке природного янтаря без доступа воздуха (пиролиз). Так что свое название ЯК получила от янтаря, как самого первого своего источника. Летописи рассказывают, как для поддержания сил крестоносцы перетирали янтарь, смешивали порошок с вином и пили. Позже, в 1525 г., магистр ордена крестоносцев подарил известному церковному реформатору Мартину Лютеру, страдающему желчекаменной болезнью, ложку, выточенную из «белого янтаря». В средние века немецкий исследователь А. Аурифабер выпустил монографию о янтаре, в которой привел 46 рецептов его использования [1, 2].

Один из руководителей Калининградского института янтаря и региональных ресурсов Сергей Петров убежден, что ещё в XII в. средневеко-

вые врачи догадывались, что янтарь активизирует в организме обменные процессы с резким повышением выделения клеточной энергии, обладает бактерицидным действием. Надо думать, что тевтонские летописи в конце XIX века тщательно изучили немецкие врачи. Во всяком случае, еще до начала первой мировой войны в аптеках Германии бойко торговали напитком «Ламмервайн». Это целебное зелье, в котором особым образом была растворена янтарная кислота (сукцинат), считали чуть ли не эликсиром бессмертия. В средневековой Германии из вековой смолы (янтаря) получали разнообразные лаки и янтарную кислоту. Не случайно, что одно время в стране (Пруссия) действовал закон, по которому человека, уличенного в хищении янтаря из карьеров, надлежало казнить через повешение [3]. Уже в те давние времена было известно, что янтарная кислота усиливала окисление жирных кислот и углеводов, повышая устойчивость организма к стрессовым воздействиям: физическим, химическим, биологическим [3].

Некоторые филологи считают, что слово «янтарь» произошло от литовского «gintaris», что в переводе означает «защитник от болезней», а по-гречески его ещё называют «электрон». Конечно, скептики могут оспорить указанные исторические факты сославшись на отсутствие доказательств, но «дыма без огня не бывает». Этот «дым» стал рассеиваться в середине XX века, когда стало ясно, что янтарная кислота помогает организму усваивать кислород и налаживать клеточное дыхание — таким образом, поддерживает основные жизненные функции [4]. Ведь без кислорода невозможно развитие и функционирование ни одной клетки. Янтарная кислота — это внутриклеточный метаболит и участник энергетического обмена, который обеспечивает защиту от окислительных процессов, регулирует уровень медиаторов воспаления, улучшает микроциркуляцию в тканях и повышает устойчивость клеток к дефициту кислорода, даже в условиях клинической смерти [5]. Ведущую роль в понимании значения ЯК для организма человека принадлежит Бритону Чансу — американскому биофизику, изучавшему функции митохондрий. Имя Чанса — эпоха в биохимии и биофизике: именно он первым экспериментально подтвердил образование фермент-субстратного комплекса, где функционировала сукцинатдегидрогеназа, окисляя сукцинат.

Неслучайно, парусник, на котором Б. Чанс стал олимпийским чемпионом на летних Олимпийских играх 1952 г. в Хельсинки, был назван «Комплекс II» [6]. Мы должны быть ему благодарны и за его вклад в наши знания о клеточной и субклеточной физиологии, внесенный благодаря его работе над комплексами фермент-субстрат, над кинетикой действия ферментов, а также над механизмом и контролем переноса электронов, связанных с мембраной, во время клеточного дыхания [7, 8].

Новая волна интереса к ЯК связана с работами профессора М. Н. Кондрашовой. Будучи ученицей академика С. Е. Северина, Мария Николаевна доказала, что сукцинат является катализатором процессов обмена веществ и способен в экстремальных условиях дать клетке и человеческому организму новый жизненный импульс. С середины 70-х гг. под руководством М. Н. Кондрашовой был выполнен комплекс исследований, обосновавших то, что янтарная кислота является сигнальной молекулой — регулятором множества функций, «работающим» в чрезвычайно малых концентрациях [9–11]. У классических биохимиков эти представления зачастую вызывали неприятие и раздражение. В 1960-е годы она привнесла в биохимию кинетические методы биофизики — полярографическую регистрацию динамических характеристик митохондрий, регистрацию кинетики флуоресцентных и спектральных характеристик ферментативных процессов в неразрушенных тканевых и митохондриальных препаратах. Из новых методических подходов и физиологической методологии мир получил целостное представление об особой метаболической роли янтарной кислоты в энергетике митохондрий, жизни клеток и организма.

В 1970 г. она описала в терминах и понятиях митохондриальной энергетике «периодическую систему элементов состояний»: физиологический биоэнергетический цикл изменений характеристик митохондрий при переходе от покоя к активности и далее к восстановлению, суперкомпенсации или истощению. Более чем за четверть века до открытия регуляторной роли сукцината и рецептора янтарной кислоты, ещё в 1974–1978 гг., Мария Николаевна первая опубликовала работы «О прорастании митохондриальной регуляции до гормонального уровня» и описала серию исследований о янтарной кислоте, как сигнальной молекуле. Десятилетние исследования Кондрашовой и её сотрудников указали на исключительную роль в митохондриях ЯК, а докторская диссертация М. Н. Кондрашовой называлась «Регуляция янтарной кислотой энергетического обеспечения и функционального состояния ткани». Спустя 30 лет, уже в XXI в., на новом методическом и теоретическом уровне были подтверждены экспериментальные результаты и представления, описан-

ные профессором М. Н. Кондрашовой. Не случайно в 2005 г. она была приглашена на Европейский биоэнергетический конгресс в качестве организатора симпозиума, посвященного регуляторным функциям сукцината.

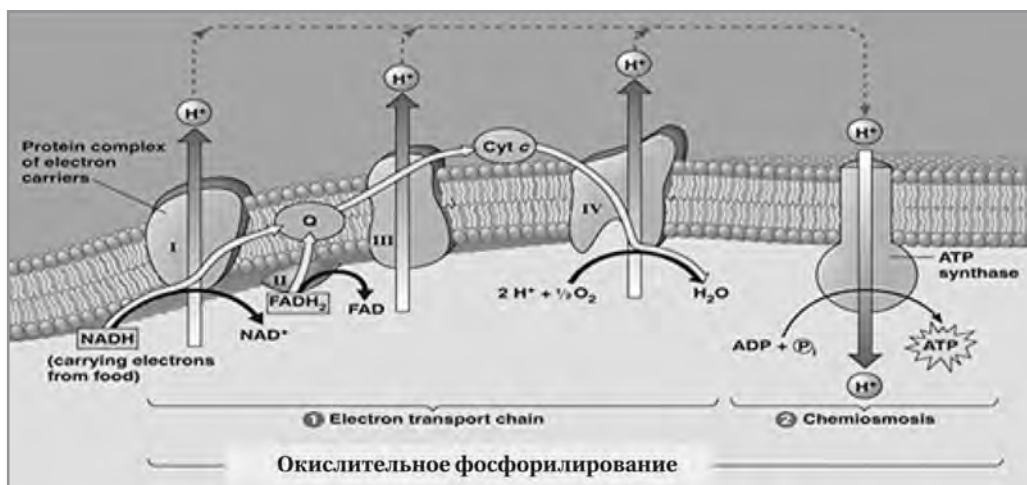
Вскоре были открыты рецепторы сукцината и показано взаимодействие сукцината с системой гипоксии-индуцируемого фактора [12]. А в 2019 г. Питер Рэтклифф и Грегг Семенза получили Нобелевскую премию за их открытие того, как клетки чувствуют и адаптируются к доступности кислорода [13]. Вот такая историческая справка, которая сегодня подтверждается рядом уже научных фактов.

Биохимия сукцинатов при критических состояниях

Для определения места и механизмов фармакокинетики и фармакодинамики сукцината при критических состояниях, а также для понимания их роли и масштабного влияния на процессы жизнеобеспечения, нужен еще один экскурс — биохимический. Именно с позиций биохимии целесообразно рассмотреть место и роль ЯК в процессе потребления кислорода на уровне митохондрий, так как именно там происходят «поломки» дыхательной цепи, вследствие гипоксии.

Митохондриальная дыхательная цепь (рис. 1) является ключевым преобразователем энергии в эукариотических клетках. Четыре комплекса дыхательной цепи взаимодействуют в передаче электронов, полученных различными метаболическими путями, молекулярному кислороду, тем самым устанавливая электрохимический градиент над внутренней митохондриальной мембраной, который стимулирует синтез АТФ. Этот перенос электронов основан на их мобильных переносчиках, которые функционально соединяют комплексы. Энергия этой реакции преобразуется в электрохимический градиент или митохондриальный мембранный потенциал ($\Delta\Psi_m$) через внутреннюю митохондриальную мембрану. На следующем этапе протоны поступают из межмембранного пространства митохондрий обратно в матрикс, активируя АТФ-синтазу, которая конденсирует АДФ и фосфат с образованием АТФ [14].

Как наиболее универсальная форма химической энергии в клетках, АТФ синтезируется в больших количествах за счёт активности митохондрий. Биохимические реакции, многие из которых происходят в цитоплазме, преобразуют углеводы и липиды в митохондриальный ацетил-КоА. Этот центральный метаболит перерабатывается в матриксе митохондрий с помощью цикла трикарбоновых кислот. Электроны, образующиеся в результате этих реакций в цикле Кребса, передаются обычно четырём мультибел-



Дыхательная цепь митохондрий.
Mitochondrial respiratory chain.

ковым комплексам (CI-CIV) цепи переноса электронов. В процессе, называемом окислительным фосфорилированием, электроны транспортируются по дыхательной цепи митохондрий, где они в итоге восстанавливают молекулярный кислород с образованием воды [15].

Деполяризация митохондрий является следствием гипоксии и ключевым событием как в апоптозе, так и в некрозе. Как при апоптотической, так и при некротической гибели клеток, набухание митохондрий происходит за счёт открытия переходной поры под влиянием различных химических ксенобиотиков и под воздействием микробных агентов [16], что приводит к разрыву мембраны и снижению мембранного потенциала. Но в отличие от всех других комплексов, где поток электронов строго организован, митохондриальный комплекс II (или сукцинатдегидрогеназа) может функционировать как независимый фермент, активность которого ограничена только доступностью субстрата [17]. То есть комплекс сукцинатдегидрогеназа может работать лабильно (туда-сюда), изменяя свою активность и передачу электронов для поддержания митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$). Сукцинатдегидрогеназа — комплекс II дыхательной цепи является единственным комплексом, который связан с циклом Кребса и встроен во внутреннюю мембрану митохондрий. Управляемый поток электронов II-комплекса является единственным средством, с помощью которого митохондриальная мембрана поляризуется (создает митохондриальный мембранный потенциал ($\Delta\Psi_m$) в условиях гипоксии), а $\Delta\Psi_m$ является ключевым показателем активности митохондрий, поскольку он отражает процесс переноса электронов и окислительного фосфорилирования, движущей силы производства АТФ [18]. Таким образом, метаболизм, опосредованный комплексом II, может ге-

нерировать функциональный Ψ_m у пациентов с митохондриальными заболеваниями, с различными вариантами гипоксии, протекающими с нарушением функции комплекса I при сниженном уровне кислорода, а срочная доставка субстрата комплекса II в виде сукцината может поддерживать уровни Ψ_m и АТФ в условиях гипоксии. Этот

факт констатирует, что управляемый комплексом II поток электронов является единственным основным механизмом, посредством которого устанавливается нормальный $\delta\Psi_m$ в условиях гипоксии. Стратегии, использующие зависящее от комплекса II сохранение функции митохондрий во время гипоксии, могут, таким образом, представлять собой многообещающий инструмент для лечения органной дисфункции, связанной с ишемией [16]. Именно такая стратегия реализована в препарате Цитофлавин, который за счёт сукцината использует комплекс II дыхательной цепи для получения энергии клеткой, а рибофлавина мононуклеотид в его составе, являясь предшественником FAD (флавинадениндинуклеотид), через который осуществляется перенос электронов в дыхательной цепи, пополняет пул FADH₂ [19].

При гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме янтарной кислоты, потому что это некий вариант детской игры «лего», где фермент к субстрату подходит «как ключ к замку» и никакие другие «отмычки» просто не помогут от слова «совсем». Ведь именно при её окислении водород поступает на значительно более близкий к кислороду участок дыхательной цепи [4, 20]. При этом на участке даже при глубокой гипоксии сохраняется способность принимать водород. В этом случае окисление янтарной кислоты в митохондриях остаётся одним из немногих источников АТФ. Дополнительное поступление янтарной кислоты может существенно помочь жизнедеятельности организма.

Как показали исследования профессора Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН М. Н. Кондрашовой, энергетическая мощность процесса синтеза АТФ при окислении янтарной кислоты существенно выше, чем при окислении любого другого субстрата. Именно по-

этому многие энергозависимые, то есть потребляющие энергию процессы, например аккумуляция ионов кальция и обеспечение биосинтеза водородом, даже в изолированных митохондриях, могут идти лишь при окислении янтарной кислоты. Работами школы М. Н. Кондрашовой показано, что в природе существуют и при необходимости активируются дополнительные пути образования янтарной кислоты. В частности, такое дополнительное «впрыскивание» ЯК у здорового человека происходит при интенсивной работе и в период восстановления после нагрузок, когда особенно высока потребность в быстром воспроизводстве АТФ [10].

Сущность биологической роли сукцината

Янтарная кислота — один из промежуточных продуктов в цикле Кребса. «Затерявшаяся» среди лимонной, яблочной и других кислот, янтарная кислота долго оставалась неприметной «золушкой биохимии». Это связано с тем, что термодинамически (по коэффициенту полезного действия) она уступает другим кислотам, а прежде это был главный показатель для реакции энергопродукции. Однако факты, накопленные многими исследователями, убедительно доказывают: при синтезе молекул АТФ янтарная кислота по скорости доминирует над другими кислотами, процессы с её участием оказываются вне конкуренции. Коротко и научно это называется «монополизацией дыхательной цепи янтарной кислотой». Последние два десятилетия наглядно показали эффективность использования сукцинатов в практике комплексной интенсивной терапии большого спектра патологии, как препаратов, решающих проблему гипоксии и энергообеспечения, что заключается в быстром ресинтезе АТФ клетками и повышении их антиоксидантной активности.

Открытый Б. Чансом механизм доминирования окисления ЯК, как энергетического субстрата в дыхательной цепи, является самым мощным, по сравнению со всеми другими субстратами и путями их окисления. Было установлено, что при стресс-реакциях и разного рода экстремальных состояниях, в организме возникают условия нейрорхимической регуляции, которые позволяют янтарной кислоте «монополизовать» дыхательную цепь по отношению к другим НАД-зависимым субстратам окисления. При этом массивный выброс адренергических гормонов-медиаторов обеспечивает мощный «разгон» дыхательной цепи, но при значительно меньших потребностях в кислороде. Возникает своеобразная цепная реакция, при которой нейрональный и экстранейрональный выброс катехоламинов в органы и ткани сти-

мулирует процесс образования ЯК, а она, в свою очередь, стимулирует процесс образования адреналина и норадреналина [21–23].

Система окисления янтарной кислоты включает в себя 2-й, 3-й и 4-й комплексы, то есть, без её участия синтез АТФ невозможен [24]. В условиях гипоксии, когда развивается дефицит НАД-зависимых субстратов, что приводит к нарушению функционирования 1-го комплекса дыхательной цепи, только ЯК поставляет электроны непосредственно на 2-й комплекс, обеспечивая тем самым бесперебойную работу дыхательной цепи и адекватность энергетического обмена в целом. Ингибирование комплекса I приводит также к деполяризации внутренней мембраны митохондрии, что сопровождается тяжёлыми нарушениями трансмембранного транспорта и, в конечном счете, может явиться причиной гибели клетки [14].

Таким образом, активация сукцинатом комплекса II дыхательной цепи восстанавливает электрохимический градиент на митохондриальной мембране. Активацию сукцинатного окисления в этих условиях следует рассматривать как эволюционно сформированный, срочный, защитный, регуляторный и компенсаторный механизм, который встречается во всех тканях при любой форме недостатка кислорода и обеспечивает сохранение аэробного производства энергии во время ранних нарушений кислородного гомеостаза при гипоксии и в период реперфузии. В случае гипоксии тканей корректором является только сукцинатоксидазное окисление, которое достигается путём повышения активности сукцинатдегидрогеназы и улучшением проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки. Меглюмин является только вспомогательным веществом, обеспечивая трансмембранный массоперенос ингредиентов [25].

Реамберин — инфузионный раствор, включающий меглюмина натрия сукцинат (основное вещество) и хлориды натрия, калия, магния и гидроксид натрия с фармакодинамикой, похожей на другие сукцинатсодержащие препараты. Он обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток. Препарат показал эффективность в интенсивной терапии острых отравлений нейротропными ядами, способствуя уменьшению длительности коматозного состояния, снижению сроков пребывания больных в реанимационном отделении и уменьшению общей летальности. Ремберин применяется в анестезиологии: включение его в стандартные схемы инфузионной терапии снижает энтропии ЭЭГ на травматичном этапе операций и увеличивает перфузионный индекс во время операции, в после-

операционном периоде — способствует росту энтропии и снижению перфузионного индекса, потенцирует действие анестезиологических препаратов во время операции и активизирует пробуждение пациентов при снижении концентрации анестетиков после операции [26–28].

Что сегодня успешно решено с помощью сукцинатов?

Принципиально важно отметить, что сегодня в зарубежной фармации нет фармакопейных растворов, содержащих янтарную кислоту. Все работы зарубежных коллег носят чисто экспериментальный характер, который однако подтверждается отечественными клиническими исследованиями.

В первую очередь необходимо отметить наличие у сукцината противовирусного механизма, который включает сукцинат-зависимую посттрансляционную модификацию, т. е. сукцинирование вирусного нуклеопротеина. Сукцинирование вирусного нуклеопротеина изменяет его электростатические взаимодействия с вирусной РНК и дополнительно нарушает транспортировку вирусных рибонуклеопротеиновых комплексов [29, 30]. Исследование, проведённое в лаборатории сердечно-лёгочных исследований, отделениях пульмонологии и интенсивной терапии, педиатрической интенсивной терапии, факультета медицины и педиатрии (Университет Колорадо) показало, что сукцинат эффективно нарушает цикл репликации гриппа, открывает новые возможности для улучшения лечения гриппозной пневмонии [29].

Сукцинат не ингибирует секрецию медиаторов воспаления, индуцированную вирусом, зато блокирует размножение вируса гриппа в эпителиальных клетках лёгких. Авторы наблюдали заметное снижение вирусной нагрузки при лечении сукцинатом в отдельных эпителиальных клетках дыхательных путей человека, 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 в дозе LD₅₀, начали терять массу уже через 5 дней после заражения и, в конечном итоге, 40% экспериментальных животных умерли, а мыши, получавшие сукцинат, не теряли в массе и все выжили [29].

Французские исследователи оценивали метаболизм сукцината в альвеолярно-эпителиальном клеточном слое в условиях искусственной вентиляции лёгких с помощью масс-спектрометрии, а также окислительно-восстановительные изменения в общей оценке повреждения лёгких. У мышей, индуцированных механической вентиляцией,

вводимый сукцинат снижал активность сукцинатдегидрогеназы и увеличивал содержание сукцината в альвеолярно-эпителиальном слое. При этом *in vitro* сукцинат уменьшал воспаление эпителия во время вентиляции. Мыши, получившие сукцинат, показали уменьшение воспаления лёгких, улучшение функции альвеолярного барьера и ослабление гистологических повреждений. Эти подходы включают прямое использование проникаемых для клеток форм сукцината, в качестве средств повышения внутриклеточных уровней сукцината с противовоспалительной целью [30].

Это разве не перспектива для использования сукцинатов при широком спектре патологии лёгких, включая и острое повреждение? Многие исследования подтверждают, что углеводные метаболиты и промежуточные продукты цикла Кребса, в дополнение к их канонической функции энергетического субстрата, играют важную, если не ключевую роль, в регуляции конечных точек воспаления и могут разрешать воспаление лёгких [31–33].

Лечение пациентов с синдромом длительного сдавления и краш-синдромом всегда связано с большими проблемами и затратной терапией. В данном контексте целесообразно привести данные другого исследования, которое провели в университете Марселя и в отделении гематологии того же университета и которое иллюстрирует разностороннее действие сукцината [34].

Авторы показали, что инъекция сукцината после ишемии задних конечностей (перевязка и частичная резекция правой бедренной артерии) у мышей приводит к более раннему восстановлению перфузии крови и, что наиболее важно, к лучшему баллу функционального восстановления. Инъекции сукцината, отмечают авторы, могут представлять собой новый многообещающий подход к лечению острой ишемии конечностей. Кроме того, клиническое восстановление после ишемии было лучше в группе, получавшей сукцинат. В заключение утверждают авторы, инъекция сукцината способствует более раннему ангиогенезу после ишемии, что приводит к более эффективной реваскуляризации и, следовательно, лучшему функциональному восстановлению, что очень тесно согласуется с данными о роли сукцината в неоангиогенезе [34, 35].

По мнению авторов [34], за острой ишемией последовало увеличение экспрессии сукцинат-зависимого рецептора (GPR91) в ишемизированной мышце, что подтверждается с помощью лазерной доплерографии. Авторами показано, что лечение сукцинатом привело к более ранней и интенсивной реперфузии ишемизированной задней конечности по сравнению с контрольной группой ($p=0,0189$) за счёт ранней ангиогенной активации с пролонгированным эффектом. В ряде исследований показано, что сукцинат действует как медиатор роста

сосудов при нормальном развитии сетчатки и участвует в развитии пролиферативной ишемической ретинопатии через повышенную выработку ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [35].

После ряда исследований стало очевидно, что пищевые добавки с сукцинатом повышают способность к физическим нагрузкам на выносливость, за счёт экспрессии тяжёлой цепи I миозина, увеличивая активность аэробных ферментов, потребление кислорода и активируя митохондриальный биогенез в скелетных мышцах мышей. Напротив, сукцинат снижал активность лактатдегидрогеназы, выработку лактата и экспрессию тяжёлой цепи II миозина. Это открытие указывает на потенциальное применение сукцината в качестве инициатора физических упражнений для людей, прикованных к постели, или инвалидов для поддержания своей физической формы, и даже для спортсменов для улучшения своих результатов [36]. Разве это не место сукцинатов в интенсивной терапии пациентов с длительной гипокинезией в отделениях реанимации и интенсивной терапии?

Перспективы сукцинатов на будущее

Учитывая тот факт, что сукцинатдегидрогеназа — комплекс II дыхательной цепи является единственным комплексом, который связан с циклом Кребса и встроен во внутреннюю мембрану митохондрий, можно более широко рассмотреть перспективу его использования в интенсивной терапии критических состояний. Дело в том, что управляемый поток электронов II-комплекса является, опять же, единственным средством, с помощью которого митохондриальная мембрана поляризуется (создает митохондриальный мембранный потенциал ($\Delta\Psi_m$) в условиях гипоксии. А учитывая факт, что $\Delta\Psi_m$ является ключевым показателем активности митохондрий, поскольку он отражает процесс переноса электронов и окислительного фосфорилирования, его нужно рассматривать как основную движущую силу производства АТФ. Дополнение в клетки экзогенного сукцината может восстановить $\Delta\Psi_m$ даже при низкой напряжённости кислорода. Стратегии поддержания комплекса II для сохранности функции митохондрий при гипоксии являются перспективным средством для лечения ишемии-ассоциированной органной дисфункции [14, 37]. Это утверждение сегодня имеет ряд подтверждений.

Если сегодня сепсис рассматривается как метаболическая катастрофа, связанная с различными факторами, но всегда приводящая к митохондриальной дисфункции и иммуносупрессии, то место для сукцината в структуре лечения сепсиса

вполне оправдано. Сукцинат является высоко-аккумулированным метаболитом в макрофагах в ответ на стимуляцию ЛПС. Сукцинат, как метаболический переключатель, важен для выживания иммунных клеток в очагах воспаления, где уровень кислорода низкий. Сукцинат показал дозозависимое ингибирование медиаторов воспаления IL-6, TNF- α и NO. Это свидетельствует о роли внутриклеточного сукцината в ингибировании воспалительных реакций [38].

Введение сукцината, по мнению ряда авторов, усиливало митохондриальное окислительное фосфорилирование, ускоряло перенос электронов в митохондриальной окислительной дыхательной цепи и значительно увеличивало энергию и потребляло лактат [39], один из ключевых маркеров сепсиса. Как известно, при сепсисе увеличивается выработка активных форм кислорода (АФК). Этот процесс происходит в основном в цепи переноса электронов. Выработка АФК является частью патофизиологии полиорганной недостаточности при сепсисе. Сукцинат даёт дигидрофлавин-адениндинуклеотид (FADH₂), который попадает в цепь через комплекс II, минуя комплекс I, через который теряются электроны.

Авторы одного исследования задались целью определить, снижает ли парентеральное введение сукцината системную продукцию АФК и улучшает ли функцию почек [40]. Крыс с перевязкой слепой кишки и пункцией использовали в качестве модели сепсиса и разделили на 4 группы: контрольную группу; группу сукцината, которая получала только парентерально сукцинат; группу сепсиса; и группу сепсиса, которая получала парентерально сукцинат. Системные АФК измеряли через 24 ч после процедуры. У крыс, подвергшихся пункции слепой кишки, получавших сукцинат, системная АФК была гораздо ниже, чем у крыс без лечения сепсиса ($p=0,007$) [40]. В ряде гораздо ранних исследований уже было показано, что сукцинат улучшает время выживаемости у септических крыс при инфузии янтарной кислоты [41, 42]. Кроме того, митохондриальное дыхание было усилено у септических животных, что было показано восстановлением потребления кислорода [43]. В гепатоцитах крыс, которым вводили липополисахарид, инфузия сукцината увеличивала содержание АТФ в печени, скорость окисления D-глюкозы, а также уменьшало концентрацию лактата [42].

Особые перспективы связаны с клинической токсикологией, где с учётом тропности тканей к ядам и патогенезом отравления, катастрофа реализуется на клеточном уровне за счёт развития тканевой гипоксии и дисфункции митохондрий. Обширные исследования продемонстрировали, что индукция окислительного стресса и митохондриальной дисфункции являются централь-

ными в развитии вызванного ацетаминофеном повреждения печени. Известный антидот N-ацетилцистеин повышает антиоксидантную защиту клеток и защищает клетки печени от дальнейшего окислительного повреждения, вызванного ацетаминофеном. Однако N-ацетилцистеин в первую очередь защищает здоровые клетки печени, а не спасает уже повреждённые клетки, то в этом случае оправданы альтернативные стратегии лечения, нацеленные на последнюю клеточную популяцию.

Шведские авторы исследовали митохондрии как терапевтическую мишень для разработки новых стратегий лечения, вызванного ацетаминофеном повреждения печени. Характеристика митохондриальной токсичности, обусловленной острой передозировкой ацетаминофена, *in vitro* в клетках человека с использованием подробного респирометрического анализа показала, что ацетаминофен ингибирует митохондриальное дыхание, связанное с комплексом I (NADH-зависимый), но не связанное с комплексом II (сукцинат-зависимый). Оказалось, что лечение новым проницаемым для клеток пролекарством сукцината спасает митохондриальное дыхание, вызванное ацетаминофеном. Это позволило авторам предположить, что проницаемые для клеток пролекарства сукцината являются потенциальной альтернативной стратегией лечения для противодействия повреждению печени, вызванному ацетаминофеном [44].

Ремаксол — сбалансированный полиионный раствор, включающий янтарную кислоту, инозин, меглюмин, метионин и никотинамид и электролиты (натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид и сольстабилизирующий агент N-метилглюкамин) является регулятором клеточного метаболизма и энергетического обмена что проявляется коррекцией гепатотоксических реакций, улучшением клинко-лабораторных параметров печени с редуцированием частоты и степени выраженности диспепсических, холестатического, цитолитического синдромов. Инфузии препарата хорошо переносятся больными, при использовании не выявлено побочных эффектов, требующих его отмены [45].

Амиодарон является мощным антиаритмическим препаратом, но проявляет значительную токсичность для печени у людей. Ранее было продемонстрировано, что препарат и его метаболит (дезэтиламиодарон, ДЭА) могут ингибировать функцию митохондрий, в частности комплексы I и II системы переноса электронов в различных тканях животных и типах клеток, уменьшая эффективность клеточного дыхания и уровни клеточного АТФ. Он быстро и экстенсивно накапливается во внесердечных тканях (главным образом, в жировой ткани) после введения, достигая концентраций, в 1000 раз превышающих

эквивалентные концентрации в плазме, и имеет длительный период полувыведения. Более того, амиодарон и его метаболит DEA могут вызывать несколько экстракардиальных побочных эффектов, в основном печёночную и лёгочную токсичность. Коллективом авторов Лундского университета (Швеция) было показано, что тоже пролекарство сукцината успешно устраняет дыхательный дефицит в тромбоцитах и клетках печени, остро подверженных воздействию амиодарона. В заключение авторы отмечают, что амиодарону, который серьёзно подавляет метаболизм в первичных митохондриях человека, можно противодействовать, усиливая функцию митохондрий с помощью внутриклеточной доставки сукцината [46].

Сегодня одним из спектров в интенсивной терапии является использование гипотермии при ряде патологических процессов вследствие черепно-мозговой травмы и различных вариантов инсульта, а также при посттравматической болезни. Однако гипотермия далеко не безобидный патологический процесс. В ряде экспериментальных исследований доказано, что фармакологическое повышение циркулирующего сукцината стимулирует термогенез коричневой жировой тканью, что в свою очередь, стимулирует надёжную защиту от гипотермии и улучшает толерантность к глюкозе.

Оказалось, что накопление промежуточного звена цикла трикарбоновых кислот сукцината является метаболическим признаком термогенеза жировой ткани при активации воздействием холода. Накопление сукцината происходит независимо от адренергической передачи сигналов и является достаточным для усиления термогенного дыхания в бурых адипоцитах. Избирательное накопление сукцината может быть обусловлено способностью коричневых адипоцитов поглощать повышенный уровень циркулирующего сукцината. Кроме того, термогенез коричневой жировой ткани может быть инициирован системным введением сукцината мышам. Эти исследования раскрывают неожиданный механизм контроля термогенеза с использованием сукцината в качестве термогенной молекулы системного происхождения [47].

Нельзя не отметить и перспективу использования сукцината при сахарном диабете. В ряде исследований показано, что использование янтарной кислоты обладает инсулинотропным действием и антиоксидантными свойствами, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови, гликозилированного гемоглобина и улучшению окислительно-восстановительного баланса. Кроме того, лечение экзогенной янтарной кислотой показало улучшение моторного поведения, улучшение когнитивного дефицита, а также смягчало дисфункцию

окислительного фосфорилирования митохондрий на животных моделях нейродегенеративных заболеваний, которые часто являются следствием осложнений сахарного диабета [48–50].

Так, по результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования (10 клинических центров РФ) оценки эффективности цитофлавина, включающего янтарную кислоту, инозин, никотинамид и рибофлавин, в лечении диабетической нейропатии (ДН) эффект отмечался в начале курса лечения (11-е сутки после курса внутривенных инфузий) и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Достоверное уменьшение симптомов ДН достигалось вне зависимости от степени компенсации СД2. Наиболее значимые результаты были получены при терапии пациентов с лёгким и умеренным онемением, парестезиями и жжением, возникающими в результате ДН, что позволяет рассматривать препарат как дополнение к стандартной терапии ДН. Кроме того, были отмечены хорошая переносимость препарата и отсутствие эпизодов гипогликемии как при внутривенных инфузиях, так и при пероральном приеме [51].

Очень отрадно отметить, что отечественные исследования подтверждают на практике все результаты, что были получены в экспериментальных исследованиях зарубежных коллег. Можно привести много примеров использования сукцинатов и при шоке [52, 53], и при сепсисе [26, 27, 54,

55], и при COVID-19 [56–58], при острых отравлениях [28, 59] и при ряде других критических состояниях [60–62].

Заключение

Результаты, представленные в обзоре, предполагают общую модель того, как внутриклеточный энергетический статус может работать только через высвобождение сукцината. Это согласовывает природу сукцината как внутриклеточного метаболита с расширяющимся списком физиологических процессов, включая расход энергии, воспаление и ренин-ангиотензиновую систему, а в случаях физиологической или патологической гипоксии, или при ацидозе за счёт внутриклеточного подкисления; препараты сукцината всегда должны включаться в качестве общего механизма для инициирования внеклеточных автономных режимов регуляции адаптации к гипоксии при широком спектре критических состояний. По мере того, как мы движемся в будущее в практике интенсивной терапии, то клинический фокус должен измениться на оценку и лечение критически важной тканевой гипоксии, чтобы избежать ненужных и потенциально токсичных глобальных стратегий. Нам также необходимо сосредоточиться на понимании и лучшем использовании собственных адаптационных механизмов организма к гипоксии.

Литература/References

1. Чекман И. С., Сырочая А. О., Макаров В. А., Макаров В. В., Лапшин В. В. Янтарь, янтарная кислота, сукцинаты. Монография. Киев; Харьков: Планета-принт, 2017; 107. [Chekman I. S., Syrovaya A. O., Makarov V. A., Makarov V. V., Lapshin V. V. Yantar', yantarnaya kislota, suksinaty. Monografiya. Kiev; Khar'kov: Planeta-print, 2017; 107. (in Russian)]
2. Buranova D. D. The value of Avicenna's heritage in development of modern integrative medicine in Uzbekistan. Integr Med Res. 2015 Dec; 4 (4): 220–224. doi: 10.1016/j.imr.2015.06.002.
3. Трифонов Г.Б., Трифонова С.Д., Петров С.Г. Россия-наследница прусских знаний о янтаре. История. Наука. Практика. Будущее. Издательство LAP LAMBERT Academic Publishing. 2014. [Trifonov G.B., Trifonova S.D., Petrov S.G. Rossiya-naslednitsa prusskikh znaniy o yantare. Istoriya. Nauka. Praktika. Budushchee. Izdatel'stvo LAP LAMBERT Academic Publishing. 2014. (in Russian)]
4. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С. и др. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления — возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. Биомед журн. 2000; 1: 32–36. [Maevskij E.I., Grishina E.V., Rozenfel'd A.S. i dr. Anaerobnoe obrazovanie suksinatata i oblegchenie ego okisleniya — vozmozhnye mekhanizmy adaptatsii kletki k kislorodnomu golodaniyu. Biomed zhurn. 2000; 1: 32–36. (in Russian)]
5. Зарзешский Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е. и др. Влияние сукцината натрия на функциональные, биохимические и морфологические показатели восстановления ЦНС у крыс после 10-минутной остановки кровообращения. Анестезиол и реаниматол. 1994; 5: 96–103. [Zarzheskij Yu.V., Mutuskina E.A., Trubina I.E. i dr. Vliyaniye suksinatata natriya na funktsional'nye, biokhimicheskie i morfologicheskie pokazateli vosstanovleniya TsNS u krys posle 10-minutnoj ostanovki krovoobrashcheniya. Anesteziol i reanimatol. 1994; 5: 96–103. (in Russian)]
6. Жулачев В.П. Бритон Чанс. Биохимия. 2011; 76: 3: 459–460. [Skulachev V.P. Briton Chans. Biokhimiya. 2011; 76: 3: 459–460. (in Russian)]
7. Chance B., Williams G. R. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. I. Kinetics of oxygen utilization. J Biol Chem. 1955; 217 (1): 383–393.
8. Chance B., Williams G.R. The respiratory chain and oxidative phosphorylation. Adv Enzymol Relat Subj Biochem. 1956; 17: 65–134.
9. Анисимов В.Н., Кондрашова М.Н. Влияние янтарной кислоты на частоту спонтанных опухолей и продолжительность жизни мышей СЗН/Сн, Докл. АН СССР. 1979; 248 (5): 1242. [Anisimov V.N., Kondrashova M.N. Vliyaniye yantarnoy kisloty na chastotu spontannykh opukholej i prodolzhitel'nost' zhizni myshej SZN/Sn, Dokl. AN SSSR. 1979; 248 (5): 1242. (in Russian)]
10. Терапевтическое действие янтарной кислоты / Под ред. М. Н. Кондрашовой, Пушино, 1976. [Terapevticheskoe dejstvie yantarnoy kisloty. M. N. Kondrashova (ed.), Pushchino, 1976.
11. Kondrashova M.N., Gogvadze V.G., Medvedev B.I., Babsky A.M. Succinic acid oxidation as the only energy support of intensive Ca^{2+} uptake by mitochondria. Biochem Biophys Res Commun. 1982 Nov 30; 109 (2): 376–381. doi: 10.1016/0006-291x(82)91731-4.
12. He W., Miao F.J., Lin D.C., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. Nature. 2004; 429: 188–193.
13. Prabhakar N.R. 2019 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Physiology (Bethesda). 2020 Mar 1; 35 (2): 81–83. doi: 10.1152/physiol.00001.2020. PMID: 32024429.
14. Briston T., Roberts M., Lewis S., Powney B., M. Staddon J., Szabadkai G., Duchon M.R. Mitochondrial permeability transition pore: sensitivity to opening and mechanistic dependence on substrate availability. Sci Rep. 2017 Sep 5; 7 (1):10492. doi: 10.1038/s41598-017-10673-8.
15. Kohler A., Barrientos A., Fontanesi F., Ott M. The functional significance of mitochondrial respiratory chain supercomplexes. EMBO Rep. 2023 Nov 6; 24 (11): e57092. doi: 10.15252/embr.202357092.
16. Hawkins B.J., Levin M.D., Doonan P.J., Petrenko N.B., Davis C.W., Patel V.V., Madesh M. Mitochondrial complex II prevents hypoxic but not calcium- and proapoptotic Bcl-2 protein-induced mitochondrial membrane

- potential loss. *J Biol Chem.* 2010 Aug 20; 285 (34): 26494–26505. doi: 10.1074/jbc.M110.143164.
17. Lenaz G., Genova M.L. Kinetics of integrated electron transfer in the mitochondrial respiratory chain: random collisions vs. solid state electron channeling. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007 Apr; 292 (4): C1221–39. doi: 10.1152/ajpcell.00263.2006.
 18. Andrienko T.N., Pasdois P., Pereira G.C., Ovens M.J., Halestrap A.P. The role of succinate and ROS in reperfusion injury — A critical appraisal. *J Mol Cell Cardiol.* 2017 Sep; 110: 1–14. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.06.016.
 19. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. СПб.: 2005; -36: 9–30. [Afanas'ev V.V. Tsitoflavin v intensivnoy terapii: Posobie dlya vrachej. SPb.: 2005; -36: 9–30. (in Russian)]
 20. 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.
 21. Krebs H.A., Eggleston L.V., D'Alessandro A. The effect of succinate and amylol on the reduction of acetoacetate in animal tissues. *Biochem J.* 1961; 79: 537–549.
 22. Chance B., Hollunger G. The interaction of energy and electron transfer reactions in mitochondria: 1. General properties and nature of the products of succinate-linked reduction of pyridine nucleotide. *J Biol Chem.* 1961; 236 (5): 1534–1543.
 23. Diemel G.A., Cruz N.F. Aerobic glycolysis during brain activation: adrenergic regulation and influence of norepinephrine on astrocytic metabolism. *J Neurochem.* 2016 Jul; 138 (1): 14–52. doi: 10.1111/jnc.13630.
 24. Мейес П. Окислительное фосфорилирование и транспортные системы митохондрий. В: Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. Мир, М.: 2009; 1: 127–139. [Mejes P. Okislitel'noe fosforilirovaniye i transportnye sistemy mitokhondriy. V: Marri R., Grenner D., Mejes P., Roduell V. Biokhimiya cheloveka. Mir, M.: 2009; 1: 127–139. (in Russian)]
 25. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019; 215. [Luk'yanova L.D. Signal'nye mekhanizmy gipoksii. M.: RAN, 2019; 215. (in Russian)]
 26. Толкач А.Б., Долгих В.Т. Влияние реамберина на кислородный баланс, окислительный стресс и лёгочную дисфункцию у пациентов с абдоминальным сепсисом. Бюллетень сибирской медицины. 2012; 11(3): 69–75. doi: https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-3-69-75. [Tolkach A.B., Dolgikh V.T. Vliyaniye reamberina na kislorodnyy balans, okislitel'nyy stress i legochnuyu disfunktsiyu u patsientov s abdominal'nyy sepsisom. B'yulleten' sibirskoy meditsiny. 2012; 11(3): 69–75. doi: https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-3-69-75. (in Russian)]
 27. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Глуценко А.В. Реамберин в программе интенсивной терапии у пациентов с распространенным перитонитом. Новости хирургии. 2013; 21 (5): 58–64. [Orlov Yu.P., Lukach V.N., Glushchenko A.V. Reamberin v programme intensivnoy terapii u patsientov s rasprostranennym peritonitom. Novosti khirurgii. 2013; 21 (5): 58–64. (in Russian)]
 28. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Андрианов А.Ю., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Окислительный дистресс и его коррекция реамберином у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ. Общая реаниматология. 2013; 9 (5): 18. doi: https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18. [Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Vasil'ev S.A., Andrianov A.Yu., Baranov D.V., Nezhentseva I.V. Okislitel'nyy distress i ego korektsiya reamberinom u bol'nykh s ostrym otravleniem smes'yu psikhotroponykh veshchestv. Obshchaya reanimatologiya. 2013; 9 (5): 18. doi: https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18. (in Russian)]
 29. Guillon A., Brea-Diakite D., Cezard A., Wacquiez A., Baranek T., Bourgeois J., Picou E., Vasseur V., Meyer L., Chevalier C., Auvet A., Carballido J.M., Nadal Desbarats L., Dingli F., Turtoi A., Le Gouvellec A., Fauvelle F., Donchet A., Crépin T., Hiemstra P.S., Paget C., Loew D., Herault O., Naffakh N., Le Goffic R., Si-Tahar M. 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/emboj.2021108306.
 30. Vohwinkel C.U., Coit E.J., Burns N., Elajaili H., Hernandez-Saavedra D., Yuan X., Eckle T., Nozik E., Tudor R.M., Eltzschig H.K. 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. PMID: 33687752.
 31. Antoniolli L., Blandizzi C., Pacher P., Haskó G. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. *Nat Rev Cancer.* 2013 Dec; 13 (12): 842–57. doi: 10.1038/nrc3613.
 32. Eltzschig H.K., Sitkovsky M.V., Robson S.C. Purinergic signaling during inflammation. *N Engl J Med.* 2012 Dec 13; 367 (24): 2322–2333. doi: 10.1056/NEJMra1205750.
 33. Serhan C.N., Chiang N., Dalli J., Levy B.D. Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Oct 30; 7 (2): a016311. doi: 10.1101/cshperspect.a016311.
 34. Moyon A., Garrigue P., Balasse L., Fernandez S., Brige P., Bouhrel A., Hache G., Dignat-George F., Taieb D., Guillet B. Succinate Injection rescues vasculature and improves functional recovery following acute peripheral ischemia in rodents: a multimodal imaging study. *Cells.* 2021 Apr 2; 10 (4): 795. doi: 10.3390/cells10040795.
 35. Sapieha P., Sirinyan M., Hamel D., Zaniolo K., Joyal J.-S., Cho J.-H., Honoré J.-C., Kermorant-Duchemin E., Varma D.R., Tremblay S. et al. The succinate receptor GPR91 in neurons has a major role in retinal angiogenesis. *Nat Med.* 2008; 14: 1067–1076. doi: 10.1038/nm.1873.
 36. Wang T., Xu Y.Q., Yuan Y.X., Xu P.W., Zhang C., Li F., Wang L.N., Yin C., Zhang L., Cai X.C., Zhu C.J., Xu J.R., Liang B.Q., Schaul S., Xie P.P., Yue D., Liao Z.R., Yu L.L., Luo L., Zhou G., Yang J.P., He Z.H., Du M., Zhou Y.P., Deng B.C., Wang S.B., Gao P., Zhu X.T., Xi Q.Y., Zhang Y.L., Shu G., Jiang Q.Y. Succinate induces skeletal muscle fiber remodeling via SUCNR1 signaling. *EMBO Rep.* 2020 May 6; 21 (5): e50461. doi: 10.15252/embr.202050461.
 37. Germanova E., Khmil N., Pavlik L., Mikheeva I., Mironova G., Lukyanova L. The role of mitochondrial enzymes, succinate-coupled signaling pathways and mitochondrial ultrastructure in the formation of urgent adaptation to acute hypoxia in the myocardium. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 17; 23(22):14248. doi: 10.3390/ijms232214248.
 38. 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.
 39. Xu G., Yuan Y., Luo P., Yang J., Zhou J., Zhu C., Jiang Q., Shu G. Acute succinate administration increases oxidative phosphorylation and skeletal muscle explosive strength via SUCNR1. *Front Vet Sci.* 2022 Jan 14; 8:808863. doi: 10.3389/fvets.2021.808863.
 40. Chapela S., Muscogiuri G., Barrea L., Frias-Toral E., Burgos H., Ricart M., Muryan A., Schiel A., Alonso M., Alberto Stella C. Parenteral succinate reduces levels of reactive oxygen species without changing serum caspase-3 levels in septic rats. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2022; 54 (5): 357–364. doi: 10.5114/ait.2022.122549.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Protti A., Carré J., Frost M. T. et al. Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. *Critical Care Medicine.* 2007; 35 (9): 2150–2155.
 44. Piel S., Chamkha I., Dehlin A.K., Ehinger J.K., Sjövall E., Elmer E., Hansson M.J. Cell-permeable succinate prodrugs rescue mitochondrial respiration in cellular models of acute acetaminophen overdose. *PLoS One.* 2020 Apr 6; 15 (4): e0231173. doi: 10.1371/journal.pone.0231173.
 45. Мазина Н.К., Мазин П.В. Метааналитический подход к оценке клинической эффективности инфузионного сукцинатсодержащего препарата ремаксола при патологии печени разного генеза. Антибиотики и химиотер. 2015, 60; 11–12: 43–49. [Mazina N. K., Mazin P. V. Metaanalytic approach to evaluate clinical effectiveness of infusion succinate-containing Remaxol in liver pathologies of diverse genesis. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2015, 60; 11–12: 43–49. (in Russian)]
 46. Bejiu A.M., Chamkha I., Gustafsson E., Meijer E., Avram V.E., Åsander Frostner E., Ehinger J.K., Petrescu L., Muntean D.M., Elmer E. Cell-permeable succinate rescues mitochondrial respiration in cellular models of amiodarone toxicity. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 29; 22(21):11786. doi: 10.3390/ijms222111786.
 47. 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.
 48. Ferro A., Carbone E., Zhang J., Marzouk E., Villegas M., Siegel A., Nguyen D., Possidente T., Hartman J., Polley K., Ingram M.A., Berry G., Reynolds T.H., Possidente B., Frederick K., Ives S., Lagalwar S. Short-term succinic acid treatment mitigates cerebellar mitochondrial OXPHOS dysfunction, neurodegeneration and ataxia in a Purkinje-specific spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) mouse model. *PLoS One.* 2017 Dec 6; 12 (12): e0188425. doi: 10.1371/journal.pone.0188425.
 49. Ferro A. et al. (2017). Treating SCA1 mice with water-soluble compounds to non-specifically boost mitochondrial function. *Journal of Visualized Experiments*, (119): 53758.

50. Ives S.J., Zaleski K.S., Slocum C., Escudero D., Sheridan C., Legesse S., Vidal K., Lagalwar S., Reynolds T.H. The effect of succinic acid on the metabolic profile in high-fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Metabolism Rep.* 2020 Nov; 8 (21): e14630. doi: 10.14814/phy2.14630.
51. Боголенова А.Н. Возможности терапии неврологических осложнений сахарного диабета Нервные болезни. 2023; 1: 66–70. doi: <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2023-12848>. [Bogolenova A.N. Vozmozhnosti terapii neurologicheskikh oslozhenenij sakharnogo diabeta Nervnye Bolezni. 2023; 1: 66–70. doi: <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2023-12848>. (in Russian)]
52. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырнышев А.Г., Смирнов Д.Б., Кравченко-Бережная Н.Р. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. Общая реаниматология. 2014; 10(1): 33–42. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>. [Shakh B.N., Lapshin V.N., Kyrnyshchev A.G., Smirnov D.B., Kravchenko-Berezhnaya N.R. Metabolicheskie efekty substratnogo antigipoksanta na osnove yantarnoj kisloty. Obshchaya Reanimatologiya. 2014; 10(1): 33–42. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>. (in Russian)]
53. Климов А.Г., Бирюков А.Н., Тарасенко М.Ю., Грицай А.Н., Струков Е.Ю. Использование реамберина при проведении противошоковой терапии у тяжело обожжённых. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020; 2: 95–99. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202002195>. [Klimov A.G., Biryukov A.N., Tarasenko M.Yu., Gritsaj A.N., Strukov E.Yu. Ispol'zovanie reamberina pri provedenii protivoshokovoj terapii u tyazhelo obozhzhennykh. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2020; 2: 95–99. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202002195>. (in Russian)]
54. Павелкина В.Ф., Еровишников А.А., Пак С.Г. Совершенствование патогенетической терапии при заболеваниях бактериальной этиологии. Журнал инфектологии. 2012; 4 (3): 67–75. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00021>. [Pavelkina V.F., Erovisnikov A.A., Pak S.G. Sovershenstvovanie patogeneticheskoy terapii pri zabolevaniyakh bakterial'noj etiologii. Zhurnal Infektologii. 2012; 4 (3): 67–75. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00021>. (in Russian)]
55. Петухов В.А., Семенов Ж.С. Перитонит и эндотелиальная дисфункция. Под ред. академика В.С.Савельева. «Макс Пресс», М.: 2011; 156. [Petuhov V.A., Semenov Zh.S. Peritonit i endotelial'naya disfunktsiya. V.S.Savel'eva (ed.). «Maks Press», Moscow: 2011; 156. (in Russian)]
56. Симутис 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. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-5>. [Simutis I.S., Boyarinov G.A., Jyur'ev M.Yu., Petrovskij D.S., Kovalenko A.L., Sapozhnikov K.V. Pervyj opyt primeneniya megljumina natriya suksinata v korrektsii COVID-19-assotsirovannoj koagulopatii. Obshchaya Reanimatologiya. 2021; 17 (3): 50–64. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-5>. (in Russian)]
57. 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 vliyanie na respiratornuju funktsiju legkikh u patsientov s tyazhelym techeniem COVID-19. Kazanskij Meditsinskij Zhurnal. 2022; 103 (3): 364–372. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-364>. (in Russian)]
58. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т., Глушков С.И., Коваленко А.Л. Использование реамберина в комплексе интенсивной терапии острых отравлений. Клиническая медицина. 2016; 94 (5): 339–346. doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-339-346>. [Livanov G.A., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Loladze A.T., Glushkov S.I., Kovalenko A.L. Ispol'zovanie reamberina v komplekse intensivnoj terapii ostрых otravlenij. Klinicheskaya Meditsina. 2016; 94 (5): 339–346. doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-339-346>. (in Russian)]
59. Лхагвадорж Ч., Содном Ю. Включение Реамберина в схему инфузионной терапии пациентов с алкогольной интоксикацией. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 6: 14–18. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-6-14-18>. [Lkhagvadorzh Ch., Sodnom Jyu. Vkljuchenie Reamberina v skhemu infuzionnoj terapii patsientov s alkogol'noj intoksikatsiej. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2020; 6: 14–18. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-6-14-18>. (in Russian)]
60. Александрович Ю. С., Пишенисов К. В., Красносельский К. Ю. и др. Влияние растворов на основе субстратов цикла трикарбоновых 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., Pshenisnov K. V., Krasnosel'skij K. Jyu. i dr. Vliyanie rastvorov na osnove substratov tsikla trikarbonovykh kislot na pokazateli temperatury u detej vo vremya anestezii. Anesteziologya i Reanimatologiya. 2017; 62 (1): 28–32. doi: <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-1-29-32>. (in Russian)]
61. Ключко Д.А., Корик В.Е., Жидков С.А. Применение цитофлавина в комплексном лечении острого панкреатита. Новости хирургии. 2012; 20 (3): 22–27. [Kljuyko D.A., Korik V.E., Zhidkov S.A. Primenenie tsitoflavina v kompleksnom lechenii ostrogo pankreatita. Novosti Khirurgii. 2012; 20 (3): 22–27. (in Russian)]
62. Салихова К.Ш., Рустамова М.Ш., Салимов Ш.Т., Абдусаматов Б.З. Влияние цитофлавина на эффективность интенсивной терапии новорожденных с некротизирующим энтероколитом. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16 (6): 63–67. doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-63-67>. [Salikhova K.Sh., Rustamova M.Sh., Salimov Sh.T., Abdusamatov B.Z. Vliyanie tsitoflavina na effektivnost' intensivnoj terapii novorozhdennykh s nekrotiziruyushchim enterokolitom. Voprosy Prakticheskoy Pediatrii. 2021; 16 (6): 63–67. doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-63-67>. (in Russian)]

Поступила / Received 28.05.2024 2024
Принята в печать / Accepted 25.06.2024

Информация об авторах

Свиридов Сергей Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии имени профессора В. Д. Малышева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>

Бутров Андрей Валерьевич — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Лауреат Государственной премии СССР, председатель Ассоциации анестезиологов-реаниматологов Центрального федерального округа, Москва, Россия ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0033-783X>

Афанасьев Василий Владимирович — д. м. н., профессор кафедры скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, главный клинический токсиколог Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия; член токсикологической секции ВОЗ (INTOX-

About the authors

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

Andrey V. Butrov — D. Sc. in Medicine, Laureate of the USSR State Prize, Chairman of the Association of Anesthesiologists and Resuscitators of the Central Federal District, Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia ORCID ID: 0000-0002-0033-783X

Vasily V. Afanasyev — D. Sc. in Medicine, Member of the WHO Toxicology Section (INTOX project), Laureate of the Merck International Fellowship in Clinical Pharmacology and Clinical Toxicology (University of Colorado, USA), member of the American Academy of Clinical Toxicology; Professor of the Department of Emergency Medical Care, North-Western State

project), лауреат именной стипендии Merck «Merck International Fellowship in Clinical Pharmacology and Clinical Toxicology» (Университет Колорадо, США), член Американской академии клинической токсикологии. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6504-8169>

Орлов Юрий Петрович — д. м. н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6747-998X>

Петров Андрей Юрьевич — к. ф. н., доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», «Медицинский институт СПбГУ», Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6204-0145>

Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Clinical Toxicologist of the Leningrad Region, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6504-8169

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

Andrey Yu. Petrov — Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology, Saint Petersburg State University, «Medical Institute of Saint Petersburg State University», Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6204-0145