

Перспектива сукцинатов в условиях гипоксии при Covid-19

*Ю. П. ОРЛОВ¹, В. В. АФАНАСЬЕВ², И. А. ХИЛЕНКО³

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ БУЗОО «Городская клиническая больница № 11», Омск, Россия

The Prospects of Succinates' Use under Hypoxic Conditions in COVID-19

YURY P. ORLOV, VASILY V. AFANASYEV, IRINA A. KHILENKO

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 11, Omsk, Russian Federation

Резюме

Цель. Поиск материалов экспериментальных и клинических исследований, отражающих патогенетическую роль возможного использования сукцинатов в коррекции гипоксии при COVID-19.

Материалы и методы. Проанализировано 79 зарубежных и отечественных литературных источников, касающихся патогенеза COVID-19 и патогенетической роли сукцинатов при гипоксии в условиях COVID-19, окислительного стресса и диафрагмальной дисфункции. Поиск литературы проводился по базам данным Pubmed, ELIBRARY.ru.

Результаты. Как показал анализ литературы в основе патогенеза COVID-19 лежит гипоксия тканей, запускающая весь каскад патоморфологических событий, приводящих к развитию полиорганной недостаточности. В ряде экспериментальных и клинических исследований (на достаточно большом числе пациентов) отражён положительный эффект коррекции гипоксии тканей с использованием сукцинатов как у взрослых пациентов, так и у детей при различном спектре патологии, сопряжённой с синдромом острой дыхательной недостаточности.

Заключение. Анализ литературных данных позволяет обосновать перспективу использования препаратов, содержащих сукцинат (реамберин, цитофлавин), в комплексной терапии тяжёлых случаев течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; гипоксия; окислительный стресс; диафрагмальная дисфункция; сукцинаты

Для цитирования: Орлов Ю.П., Афанасьев В.В., Хиленко И.А. Перспектива сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 1–2: 65–74. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-65-74.

Abstract

The aim of the work was the search for materials from experimental and clinical studies reflecting the pathogenetic role of the possible use of succinates for the correction of hypoxia in COVID-19.

Materials and methods. 79 foreign and domestic literature sources were analyzed concerning the pathogenesis of COVID-19 and the pathogenetic role of succinates in hypoxia under conditions of COVID-19, oxidative stress, and diaphragmatic dysfunction were analyzed. The literature search was carried out using Pubmed and ELIBRARY.ru databases.

Results. As the analysis of the literature has shown, tissue hypoxia is the basis of COVID-19 pathogenesis, triggering the entire cascade of pathomorphological events leading to the development of multiple organ failure. A number of experimental and clinical studies (on a fairly large number of patients) reflect the positive effect of tissue hypoxia correction using succinates, both in adult patients and in children with a different spectrum of pathology associated with acute respiratory failure syndrome.

Conclusion. Analysis of literature data allows to substantiate the prospect of using preparations containing succinate (reamberin, cytoflavin) in the complex therapy of severe cases of COVID-19.

Keywords: COVID-19; hypoxia; oxidative stress; diaphragmatic dysfunction; succinates

For citation: Orlov Yu.P., Afanasyev V.V., Khilenko I.A. The prospects of succinates' use under hypoxic conditions in COVID-19. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2021; 66: 1–2: 65–74. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-65-74.

Введение

Данные, полученные из опыта многочисленных центров по всему миру, показали, что первоначальные клинические усилия должны быть со-

средоточены на том, чтобы избежать интубации и механической вентиляции лёгких у пациентов с гипоксемией и гипоксией при COVID-19. С другой стороны, пациенты с COVID-19, прогрессирующие или переходящие в ОРДС с типичным

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Ленина, 12, г. Омск, 644043. E-mail: orlov-up@mail.ru

© Team of Authors 2021

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

снижением лёгочной комплаентности, представляют собой ещё одну клиническую загадку для многих клиницистов, поскольку рутинные терапевтические вмешательства при ОРДС всё ещё являются предметом дискуссий.

Универсальность фармакологического воздействия препаратов, корректирующих тем или иным образом гипоксию, обеспечивается тем, что кислородное голодание тканей является неспецифическим звеном патогенеза значительного числа нозологических форм [1]. Иными словами, гипоксия — типовой патологический процесс, не имеющий этиологической и нозологической специфичности. Аппарат аэробного синтеза энергии (в митохондриях) имеется в подавляющем большинстве клеток млекопитающих, и организация энергосинтезирующих процессов в них построена по единому принципу [2]. Сенсорная (сигнальная) функция митохондриальной дыхательной цепи по отношению к кислороду заключается в том, что дефицит O_2 всегда приводит к снижению уровней энергии, необходимых для поддержания биологических функций любой клетки. O_2 действует как конечный акцептор электронов во время окислительного фосфорилирования, серии реакций синтеза АТФ, которые происходят совместно с электронной транспортной системой в митохондриях. Поэтому биоэнергетические нарушения при гипоксии в разных тканях и органах также развиваются по сходному механизму, хотя имеются тканеспецифические, органоспецифические и цитоспецифические (различные патохимические сигналы) индивидуальные различия, отражающие чувствительность органа к дефициту кислорода [3].

В то же время клетки разных органов и тканей отличаются набором характерных для них специфических энергопотребляющих процессов [4]. В нейронах — это электрогенная функция, в миоцитах и кардиомиоцитах — сократительная функция, в печени — синтетические энергозависимые процессы, в почках — секреторная функция и пр. [4]. В силу этого один и тот же механизм нарушения энергетического обмена в разных клетках приводит к подавлению чрезвычайно широкого спектра энергозависимых функций — мультифункциональные повреждения при гипоксии, которые и определяют развитие полиорганной недостаточности. Восстановление работы этого одного звена — молекулярной мишени — устраняет одновременно весь комплекс сопряжённых функциональных нарушений. Именно поэтому энергокорректирующие препараты характеризуются очень широким спектром положительного влияния на функциональную активность организма [5]. Многие компенсаторные механизмы существуют на глобальном, региональном и клеточном уровнях, чтобы позволить

клеткам функционировать в гипоксической среде. Клиническое лечение тканевой гипоксии обычно фокусируется на глобальной гипоксемии и доставке кислорода. По мере продвижения в будущее клинический фокус должен измениться на оценку и управление критически важной региональной гипоксией. Мы также должны сосредоточиться на понимании и более эффективном использовании собственных адаптационных механизмов организма к гипоксии [6].

Цель обзора — поиск публикаций, позволяющих на основании современных данных о патогенезе COVID-19 патогенетически обосновать использование препаратов, содержащих янтарную кислоту, в терапии пациентов с COVID-19.

Гипоксия в патогенезе COVID-19

Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Рецепторы АПФ2 представлены в клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС и лёгких, поэтому основной и быстро достижимой мишенью вируса являются альвеолярные клетки (особенно подтип AT2) лёгких, что и определяет в дальнейшем развитие пневмонии [7].

В патогенезе COVID-19, без сомнения, важнейшую роль играет и поражение микроциркуляторного русла, генез которого требует дальнейшего изучения, но наиболее вероятным представляется прямое вирусное повреждение эндотелиоцитов [8]. Рецептор АПФ2 также присутствует в артериальных и венозных эндотелиальных клетках и в артериальных гладкомышечных клетках многих органов. Репликация вируса вызывает прямое повреждение и гибель клеток с высвобождением из них провоспалительных факторов [7]. Для COVID-19 характерны выраженные полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей лёгочных артерий и вен. При патоморфологическом исследовании обнаруживаются сладжи эритроцитов, свежие фибриновые и организующиеся тромбы, внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, являющиеся патогенетической основой кровохарканья, а также периваскулярные кровоизлияния [8]. В рамках массивного иммунного ответа хозяина лимфоциты, альвеолярные макрофаги, моноциты и нейтрофилы реализуют свои провоспалительные ответы, вызывая дополнительное повреждение тканей, включая массивное повреждение альвеолярных и эндотелиальных клеток сосудов, а также микрососудистый тромбоз [8].

Функциональные последствия этого специфического ОРДС включают прогрессирующее усиление вентиляционно/перфузионного дисбаланса и утрату рефлекса гипоксической вазоконстрикции с выраженным компонентом микрососудистого тромбоза лёгких, что подтверждается повышением уровня лактатдегидрогеназы и D-димера [9]. На поздних стадиях ОРДС прогрессирующее повреждение эндотелия в сочетании с закономерным микрососудистым тромбозом может переходить в системную воспалительную реакцию с вовлечением микрососудистого русла почек, головного мозга и других жизненно важных органов [9]. С учётом вышеизложенного, патогенез COVID-19 сегодня может быть рассмотрен, в первую очередь, как следствие эндотелиального повреждения альвеолярных капилляров, приводящего к прогрессирующему эндотелиальному лёгочному синдрому с микрососудистым тромбозом, именуемым термином «MicroCLOTS» [9]. Таким образом, как и при других коронавирусных инфекциях, а также при гриппе A/H1N1, основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное повреждение эндотелия капилляров альвеол, приводящие к типовому патологическому процессу — гипоксии, которая, по сути и является причиной полиорганной дисфункции и смерти больных с COVID-19 [10].

Таким образом, патогенез COVID-19 может быть рассмотрен в цепи следующих событий: 1 → внедрение возбудителя в альвеолярные клетки II типа лёгких; 2 → развитие диффузного альвеолярного повреждения; 3 → уменьшение площади «дышащих» альвеол; 4 → диффузное уплотнение лёгких; 5 → гипоперфузия в капиллярах лёгких, выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, сладжи эритроцитов; 6 → внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния; 7 → уменьшение диффузии кислорода в системный кровоток; 8 → гипоксемия и гипоксия клеток эндотелия ветвей лёгочных артерий и вен; 9 → гиперфибриногенемия и организация тромбов; 10 → воспаление.

Очевидно, что, начиная со второго этапа, вся патогенетическая цепочка носит явную гипоксическую направленность, и все структурно-метаболические повреждения являются прямым или косвенным следствием гипоксии! Кислородное голодание встречается при многих физиологических состояниях и заболеваниях сердечно-сосудистой системы, лёгких, крови и др., а также при отравлениях различными лекарственными препаратами и ядами [11]. В зависимости от глубины кислородного голодания различают гипоксию и аноксию. На уровне митохондрий состояния гипоксии и аноксии отличаются по степени восстановления дыхательных переносчиков. При

аноксии, характеризующейся полным отсутствием доставки кислорода к клеткам, все переносчики дыхательной цепи полностью восстановлены, но не работают, так как нет кислорода. При гипоксии же, когда доставка кислорода частично сохранена, наиболее удалённые от кислорода пиридин-нуклеотиды — НАД и НАДФ, как правило, восстановлены на 100%, однако часть флавопротеидов и цитохромный участок дыхательной цепи остаются в значительной мере окисленными [12]. Оказалось, что в условиях гипоксии имеется возможность для преимущественного окисления янтарной кислоты, поскольку сукцинатдегидрогеназа в отличие от большинства других дегидрогеназ является флавинзависимым ферментом [13].

Сегодня известно, что в анаэробических условиях сукцинат не окисляется, а наоборот, накапливается в результате образования из НАД-зависимых субстратов и аминокислот [14]. Сегодня уже доказано, что анаэробное образование сукцината может идти не только при аноксии, но и при гипоксии [15]. В результате может поддерживаться высокая активность гликолиза при относительно небольшом приросте лактата. Конечными продуктами анаэробного обмена при этом являются не только лактат и пируват, но ещё аланин и сукцинат [16].

В ряде фундаментальных исследований показано, что повышение устойчивости клеток и митохондрий к гипоксии при активации анаэробного окисления сукцината обусловлено тем, что именно процесс анаэробного образования сукцината обеспечивает протекание ряда ферментативных реакций в цикле трикарбоновых кислот и в дыхательной цепи, несмотря на отсутствие кислорода. При этом скорости тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования при окислении сукцината намного выше, чем при окислении пирувата [12].

Представленные данные свидетельствуют о важной роли анаэробного образования сукцината при анаэробических и гипоксических состояниях, а также об активации окисления сукцината в условиях гипоксии. Отсюда следует, что в качестве средств поддержания энергетики животных клеток в условиях кислородного голодания при аноксии и гипоксии целесообразно использовать субстраты, способные участвовать в анаэробном образовании сукцината, тогда как в гипоксических условиях имеет смысл использовать собственно сукцинат [11].

Воспаление и гипоксия приводят к активации иммунных клеток и высвобождению порции новой порции медиаторов (цитокиновый шторм) вследствие формирования неконтролируемой положительной обратной связи между воспалением и гипоксией [17]. Нейтрофилы яв-

ляются ключевыми эффекторными клетками врождённого иммунитета, быстро синтезируемыми для защиты хозяина от вторжения патогенов. Нейтрофилы могут «убивать» патогенные микроорганизмы внутриклеточно, путём фагоцитоза, или внеклеточно, путём дегрануляции и высвобождения внеклеточных ловушек нейтрофилов. Порочный круг вызывает разрушение тканей в очаге воспаления с одновременным распространением гипоксического эквивалента реакции на соседние ткани (некий вариант масс-эффекта). Таким образом, гипоксия по мере прогрессирования приобретает системный характер, охватывая весь организм в целом. Цепь дальнейших событий может выглядеть как продолжение ответа на гипоксию: 11 → цитокиновый шторм; 12 → активация Т-клеток, макрофагов; 13 → манифестация воспаления, усугубление локальной гипоксии; 14 → генерализация расстройств гемодинамики, гемостаза, ухудшение доставки кислорода; 15 → генерализация гипоксии клеток различных органов; 16 → полиорганная недостаточность; 17 → летальный исход.

Окислительный стресс в патогенезе COVID-19

Снижение энергетического обмена, изменение окислительно-восстановительного состояния, порождает окислительное повреждение и гибель клеток. Некоторые авторы предлагают рассматривать окислительный стресс (ОС) в качестве «ключевого игрока» в патогенезе COVID-19 [18, 19]. Кроме того, воспаление может усиливать реакции ОС. Нейтрофилия, кроме того, генерирует избыток активных форм кислорода (АФК), который усугубляет иммунопатологический ответ хозяина, приводя к более тяжёлому течению заболевания [20]. ОС увеличивает образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей) и подавляет адаптивное звено иммунной системы — Т-клетки, осуществляющие уничтожение инфицированных вирусом клеток. Это создаёт порочный круг, который препятствует специфическому иммунному ответу против COVID-19 [20]. При COVID-19 концентрация НАД⁺ в клетках, необходимая для окисления, и количество АТФ, предназначенное для фосфорилирования субстратов анаэробного гликолиза, критически снижаются. Именно это обстоятельство играет роль в танатогенезе COVID-19, возникающего у тучных людей, пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа в сочетании с COVID-19 и у «возрастных» больных [21]. Автор считает критическое снижение анаэробного гликолиза «Аппиевой дорожкой» в последовательности патохимических каскадов, приводящих больного с COVID-19 к смерти и предлагает использовать у таких пациентов никотинамид. Коктейли с никотинамидом оказывают

выраженное лечебное действие при COVID-19, особенно у лиц пожилого возраста [22].

В литературе имеются данные о прямой связи иммунитета с ОС и антиоксидантным статусом пациентов с COVID-19 [23]. Дело в том, что в иммунных клетках переход из неактивного состояния в «воспалительное» (активное), а затем в «поствоспалительное» сопровождается метаболическим перепрограммированием, как это происходит при сепсисе [24]. Перепрограммирование метаболизма гарантирует, что клетки обладают достаточным окислительно-восстановительным потенциалом и достаточной энергией для выполнения своих новых ролей, включая вступление в клеточный цикл для размножения, выполнение окислительного взрыва или вступление в регулируемый апоптоз, пироптоз, но не некроз [25]. S. Li и соавт. продемонстрировали в условиях эксперимента метаболическое подавление окислительного фосфорилирования и деятельности цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса) во многих органах при SARS-CoV-2, что было сопряжено с нейтрофилией, лимфопенией и атрофией селезёнки. Частота сердечных сокращений у экспериментальных животных была значительно ниже, а электронная микроскопия продемонстрировала миофибриллярное расстройство и отёк миокарда, аналогичные находкам у пациентов с COVID-19 [25].

Митохондрии хорошо предрасположены к перепрограммированию метаболизма, поскольку они являются «привратником» потока углеводов, а также основным регулятором клеточной реакции НАД⁺/НАДН [26]. Когда метаболизм активен, он уменьшает митохондриальный НАД⁺, а когда он ингибируется, он перенаправляет метаболизм пирувата в цитоплазму, где лактатдегидрогеназа уменьшает количество пирувата путём окисления НАДН [27].

Антиоксидантная недостаточность — это результат воздействия ОС и расстройств метаболизма митохондрий в виде избыточной продукции АФК — супероксидного радикала (O₂[•]), перекиси водорода (H₂O₂), а также недостаточного присутствия антиоксидантов в лице каталазы, супероксиддисмуазы (СОД) и других ферментов в условиях гипоксии и, конечно, ацидоза. Недостаточность каталазы и СОД у пациентов с COVID-19, особенно пожилых, подтверждается многими исследованиями. Как известно, в лёгких каталаза и внеклеточная СОД синтезируются на высоких уровнях как раз в альвеолярных клетках II типа. Помимо нормальной пероксисомной локализации, каталаза секретируется во внеклеточное пространство ещё и альвеолярными макрофагами [28], но происходит это по механизму, отличному от классического секреторного пути. A. Abouhashem и соавт. [28] было показано, что пожилые пациенты COVID-19, имеющие более

высокий риск смерти от этого заболевания, экспрессируют гораздо меньше СОД из альвеолярных клеток, чем более молодые пациенты, предполагая важную роль СОД в защите от цитокинового шторма (ЦШ), так как элементы системы антиоксидантной защиты ослабевают с возрастом. Как известно, O_2 и H_2O_2 образуются в результате утечки электронов из донорных окислительно-восстановительных центров митохондриальной цепи переноса электронов и связанных с ними метаболических ферментов, вызывающих одно- или двухэлектронное восстановление кислорода. Указанные антиоксидантные ферменты снижают концентрацию токсичных O_2 и H_2O_2 во внеклеточных жидкостях, предотвращая окислительное повреждение внеклеточных структур [29].

Таким образом, появляется все больше свидетельств того, что иммунная система недостаточно реагирует на атипичную пневмонию за счёт подавляющего синтеза АФК, приводящего к ОС. Иммунные клетки рекрутируются в повреждённый участок, что приводит к «дыхательному взрыву» лейкоцитов, а значит, повышенному образованию и накоплению АФК. Именно ОС является основной причиной локального или системного повреждения тканей, которое и приводит к тяжёлому течению COVID-19. Активация иммунных клеток приводит к приобретению новых функций, таких как пролиферация, хемотаксис и выработка цитокинов. Эти функциональные изменения требуют непрерывной метаболической адаптации, чтобы поддерживать гомеостаз АТФ для достаточной защиты хозяина. Биоэнергетические потребности обычно удовлетворяются взаимосвязанными метаболическими путями гликолиза, цикла Кребса и окислительного фосфорилирования. Но питать цикл Кребса, помимо глюкозы, способны также другие источники, такие как жирные кислоты и глютамин [30]. Ключевая роль ОС в патогенезе тяжёлой формы COVID-19 подразумевает, что терапевтическое уравновешивание АФК антиоксидантами, по мнению авторов, может предотвратить её развитие [31, 32]. Каскад событий, вызванных развитием ОС при инфекции COVID-19, несомненно, вносит свой вклад в тяжесть заболевания и нуждается в дальнейшем изучении.

Таким образом, только клеточная гипоксия, как следствие всей совокупности расстройств в лёгких и на уровне эндотелия капилляров, приводит к «цитокиновому шторму» в ответ на гипоксемию и воспаление. Во время цитокинового шторма метаболическая адаптация к гипоксии нарушается из-за повышенного АФК и активных форм азота. Продукты гипоксического метаболизма повреждают клеточные структуры, нарушают регуляцию и инактивируют многие ферменты центрального энергетического метаболизма — синтеза АТФ,

включая, в первую очередь, комплекс субстратов цикла Кребса. Это приводит к энергетическому и окислительно-восстановительному кризису, который, в свою очередь, уменьшает пролиферацию В- и Т-клеток, приводит к увеличению продукции цитокинов и гибели клеток [33]. Уровни АФК и активных форм азота во время вирусно-индуцированного цитокинового шторма при гипоксии повышаются в лёгких и других органах, что приводит к снижению экспрессии генов митохондриальной электронной транспортной цепи, что увеличивает продукцию супероксидного радикала (O_2^-) митохондриями [34]. Накопление АФК и истощение антиоксидантных систем приводит к развитию ОС, хронической активации как иммунных реакций, так и воспаления [35]. Благодаря способности АФК вступать в реакцию практически с любыми биологическими молекулами, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты, их длительно сохраняющееся повышение всегда связано с нестабильностью генома, дисфункцией органелл и апоптозом.

Механизмы формирования дисфункции диафрагмы в развитии гипоксии

Определённая патогенетическая роль в гипоксическом каскаде при COVID-19 принадлежит дисфункции диафрагмы. Диафрагма является главной мышцей вдоха, и её функция играет решающую роль в обеспечении оптимального дыхания. Диафрагмальная недостаточность уже давно признана одним из основных факторов смерти при различных системных нервно-мышечных расстройствах. В чем же причины, каковы последствия и каким должно быть лечение нарушений, приводящих к приобретённой дисфункции диафрагмы во время критического заболевания?

К сожалению, несмотря на доказанность положения о том, что дисфункция дыхательной мускулатуры является распространённой формой органной недостаточности при критических заболеваниях и связана с плохими острыми и долгосрочными исходами, клиницисты часто не учитывают этот патогенетический фактор. Теоретически любой пациент, нуждающийся в искусственной вентиляции лёгких, должен быть отнесён к группе риска по развитию слабости диафрагмы [36], а по сути — уже её имеет фактически. Недавнее исследование показало, что слабость диафрагмы присутствует в два раза чаще, чем слабость конечностей у тяжелобольных пациентов [37]. Дополнительные исследования подтвердили, что в среднем от 60 до 80% механически вентилируемых пациентов имеют клинически значимую дисфункцию диафрагмы [38]. Было высказано предположение, что значительная частота разви-

тия слабости диафрагмы может быть связана с отсутствием знаний о влиянии критического заболевания на дыхательные мышцы и/или с ограниченной доступностью инструментов для оценки и мониторинга функции диафрагмы у пациентов в отделении интенсивной терапии.

Патофизиологические механизмы, ответственные за развитие дисфункции диафрагмы прямо связаны с изменениями в метаболизме мышц. Это происходит за счёт стимуляции выработки митохондриальных свободных радикалов и индуцирования клеточного окислительного стресса, который повреждает митохондриальные субъединицы электронной транспортной цепи, способствует снижению мышечной выносливости, а также активирует пути протеолитических ферментов, приводя к снижению сократительных белков и уменьшению мышечной силы [39].

В недавнем экспериментальном исследовании [40] изучили влияние сукцината на состав скелетных мышечных волокон, их метаболизм и толерантность к физической нагрузке. Авторами был предложен вариант использования сукцината для коррекции слабости скелетной мускулатуры. Оказалось, что сукцинат индуцирует переход скелетных мышечных волокон через сигнальный путь, обеспечиваемый сукцинатзависимым рецептором SUNCRI. Добавки сукцината увеличивают выносливость, экспрессию тяжёлой цепи миозина, активность аэробных ферментов, потребление кислорода и митохондриальный биогенез в скелетных мышцах и, напротив, снижают активность лактатдегидрогеназы, продукцию лактата, могут увеличить доступность кислорода и уменьшить мышечную усталость. Вместе эти результаты показывают, что сукцинат индуцирует ремоделирование скелетных мышечных волокон, способствуя биосинтезу митохондрий и аэробному окислению [40]. Полученные T. Wang и соавт. результаты свидетельствуют о том, что усиленное аэробное окисление происходит главным образом за счёт увеличения числа митохондрий (клеточной плотности митохондрий), а также увеличения содержания митохондриальной ДНК и мембранного потенциала митохондрий, что указывает на прямую роль сукцината в митохондриальном биогенезе. При этом обращается внимание на то, что сукцинат не только действует как метаболит в цикле трикарбоновых кислот, но и выполняет гормоноподобную функцию через активацию различных внутриклеточных путей.

Перспектива использования сукцинатов при COVID-19

Основным подходом к терапии COVID-19, по мнению авторов ряда отечественных и зарубежных рекомендаций, должно быть упреждающее

лечение — до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса. Но как следует из вышеприведённых данных, в основе жизнеугрожающих состояний всегда лежит гипоксия, которая по ряду причин является длительным спутником любого критического состояния, и тяжёлые формы течения COVID-19 не являются исключением. Поэтому вполне разумно рассмотрение тактики использования сукцинатов, как природного продукта для адаптации к гипоксии, и здесь, да простят нас скептики, уместно рассмотрение ряда отечественных публикаций.

При тяжёлом вирусном поражении верхних дыхательных путей формируются изменения ряда показателей гомеостаза, в том числе гемореологических и гемодинамических. Это приводит к снижению перфузии тканей и развитию локальной гипоксии, антиоксидантной недостаточности, ОС и ацидозу, накоплению продуктов перекисного окисления липидов, развитию полиорганной недостаточности, но уже на фоне системной гипоксии. Под ОС понимается отсутствие баланса между прооксидантными и антиоксидантными факторами.

Антиоксидантное вмешательство против радикального перекисного окисления липидов может включать в себя различные механизмы. Антиоксиданты, разрушающие цепи, называются первичными антиоксидантами, они действуют путём поглощения радикалов, превращая их в более стабильные или нерадикальные агенты. Вторичные антиоксиданты гасят синглетный кислород, разлагают пероксиды, хелатируют прооксидантные ионы металлов, ингибируют окислительные ферменты.

Высокая антигипоксическая и антиоксидантная активность сукцинатов нашла реализацию в инфузионной среде «Реамберин» (натрий N-метилглутаминовая соль янтарной кислоты и электролиты в оптимальных концентрациях) и комбинированном препарате «Цитофлавин» (янтарная кислота 300 мг, инозин (рибоксин) 50 мг, никотинамид 25 мг, рибофлавина мононуклеотид 5 мг). В данном случае корректором гипоксии тканей является сукцинатоксидантное окисление, которое достигается путём повышения активности сукцинатдегидрогеназы и улучшением проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки [11]. Меглумин входит в состав обоих препаратов и является вспомогательным веществом, обеспечивая трансмембранный массоперенос их ингредиентов [41, 42]. В отношении никотинамида следует отметить, что, по последним данным, он сохраняет NAD⁺ и предотвращает истощение АТФ, усиливает синтез NAD⁺ и, следовательно, NADP⁺, обращает вспять повреждение лёгких, вызванное ишемией/реперфузией, ингибирует провоспалительные цитокины [22].

По данным большого количества исследований, Реамберин обладает волемиическим, гепатопротекторным и диуретическим эффектом, что способствует улучшению микроциркуляции в органах и тканях. При введении Реамберина наблюдается положительная динамика течения воспаления, отражением чего служат: снижение лейкоцитоза, нормализация лейкоцитарной формулы (снижение выраженности регенераторного ядерного сдвига нейтрофилов, нарастание процентного содержания лимфоцитов), снижение СОЭ и уровней провоспалительных цитокинов в крови [41]. Реамберин способствует быстрому купированию метаболического ацидоза у детей [42]. Авторы отмечают, что, вероятнее всего, положительный клинический эффект растворов сукцината при диабетическом кетоацидозе, включая регресс самого кетоацидоза, обусловлен нормализацией объёма циркулирующей крови, восстановлением физиологического электролитного состава плазмы и вовлечением в реакции промежуточного обмена избытка ацетил-КоА [41, 42].

При изучении эффективности Реамберина для коррекции гемореологических нарушений при острых респираторных вирусных инфекциях было установлено достоверно более быстрое купирование клинических симптомов болезни и позитивное влияние препарата на показатели реологических свойств крови [43]. При включении Реамберина в программу инфузионной терапии 130 детей в возрасте от 5 мес. до 12 лет с тяжёлым течением гриппа отмечено снижение уровня СРБ и гематологических показателей интоксикации. Это свидетельствует о выраженном детоксикационном действии препарата, что позволяет быстро купировать клинические симптомы заболевания и сокращает продолжительность стационарного лечения [44].

Кроме того, было продемонстрировано, что Реамберин позволяет предотвратить развитие периоперационной гипотермии, являющейся следствием гипоксии, причём как у детей, так и у взрослых [45, 46], что подтверждает его активное участие в окислительном метаболизме. Сукцинат проявляет также выраженное железо-хелатирующее действие и антиоксидантную активность [47].

Обладая таким перечнем биологических эффектов, сукцинаты могут быть эффективно использованы как вспомогательное средство при лечении не только пневмоний, но и у пациентов с сопровождающимся развитием полиорганной недостаточности. Клинические исследования показали, что проведение интенсивной терапии с использованием реамберина у пациентов, например, с разлитым перитонитом позволило существенно компенсировать метаболические процессы на уровне тканей [47]. В основных группах (где у 40 пациентов использовали Реамберин) в

послеоперационном периоде ко 2-м суткам по сравнению с исходными данными достоверно ($p < 0,05$) улучшалось общее состояние (снижались баллы по шкале APACHE II), а в биохимическом анализе крови отмечалось активное снижение концентрации ферритина (более чем в 3 раза), увеличение трансферриновой ёмкости (на 32%) и нормализация ($p < 0,05$) уровня церулоплазмينا — белка, составляющего лабильную антиоксидантную систему организма [47]. При этом регистрировалось достоверное уменьшение общей антиоксидантной активности (ОАА) в крови (на 60%) и, как следствие, снижение концентрации малонового диальдегида (в 2 раза) и лактата (в 3,8 раза), что указывало на достоверное снижение напряжённости в реакциях свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов. Необходимо отметить, что положительная динамика со стороны белков острой фазы, лактата и ферментов антиоксидантной защиты довольно высоко коррелировала со степенью выраженности гипоксии [47, 48]. Показатели корреляционной зависимости, без сомнения, указывают на факт тесной связи окислительно-восстановительных процессов и метаболического благополучия на уровне тканей с интенсивностью свободно-радикального окисления и обменом железа, играющего важную роль в энергоёмких биохимических процессах, происходящих в цикле Кребса при критических состояниях, и, возможно, при COVID-19. Рост показателя ОАА на фоне терапии Реамберином также связан с уменьшением синтеза АФК, что подтверждается и в зарубежных, и в отечественных публикациях [49, 50].

Представляется также обоснованной перспектива эффективного применения сукцината при диафрагмальной дисфункции, о роли которой в развитии критических состояний упоминалось выше [39, 40]. Здесь уместно привести интересный факт, что ещё в 1924 г. D. M. Moyle, изучая содержание янтарной кислоты в гомогенате мышечной ткани грудной мышцы голубя, выявила увеличение выхода янтарной кислоты в анаэробных условиях и аналогичное увеличение сукцината при добавлении к гомогенату глютаминовой и аспарагиновой кислот [51, 52]. M. Moyle сообщала, что о природе предшественника янтарной кислоты данных нет, но очень вероятно, что синтез кислоты происходит при участии фумаровой и яблочной кислот. Однако здесь же автор делится наблюдением, что окисление яблочной и фумаровой кислот прекращается через 1–2 ч после смерти животного, а синтез янтарной кислоты продолжается энергично в течение многих часов. Исследования D. Moyle выяснили ещё одну интересную деталь. Оказывается, аспарагиновая и глютаминовая кислоты, добавленные к гомогенату мышц в анаэробных условиях, приводят к

увеличению содержания в ткани янтарной, фумаровой и яблочных кислот. Причём из смеси двух аминокислот образовывались все выше-означенные, а из глутаминовой кислоты синтезировалась только янтарная кислота [52]. Это очень интересный факт, который сегодня с успехом может использоваться для обоснования возможности эндогенного синтеза сукцината в условиях гипоксии при развитии усталости мышц, участвующих в механизме дыхания.

По мнению А. Reddy и соавт. [53], в ответ на сокращение скелетных мышц во время тренировки паракринные факторы координируют с помощью сукцината ремоделирование тканей, которое лежит в основе этой физиологической адаптации. При секреции сукцинат сигнализирует через свой родственный рецептор SUCNR1 в немииофибриллярных клетках мышечной ткани, чтобы контролировать транскрипционные программы ремоделирования мышц. Эта сигнализация сукцината-SUCNR1 необходима для паракринной регуляции мышечной иннервации, ремоделирования мышечного матрикса и мышечной силы в ответ на физические упражнения [53]. Таким образом, янтарная кислота может не только играть важную роль в аутокринной регуляции метаболизма скелетных мышц, но и улучшать их способность адаптироваться к ишемической/гипоксической среде. Эти данные свидетельствуют о потенциальной пользе соединений на основе сукцината как в спортивных, так и в малоподвижных популяциях, коими являются пациенты с COVID-19, длительно находящиеся в условиях гипоксической и, тем более, в условиях неинвазивной или инвазивной искусственной вентиляции лёгких [54].

При назначении Реамберина больным COVID-19 следует помнить, что все они получают многокомпонентную терапию. Реамберин, ощелачивая мочу, может изменять реабсорбцию препаратов в канальцах почек. Диуретический эффект Реамберина не зависит от его максимальной концентрации и наиболее выражен через 6–12 ч от начала его введения [50]. Следует помнить,

что Реамберин — препарат гликолитического действия, выполняющий своеобразное «фармакологическое протезирование» в митохондриях. Запуская парциальные реакции цикла Кребса, он может «утягивать» в эту биотрансформацию глюкозу и вызывать снижение её уровня в плазме крови (особенно при быстром введении, более 40 мл/мин). Интервал «снижения» составляет 48–72 ч от начала введения реамберина. Реамберин улучшает кислородно-транспортную функцию крови, вызывая сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево и повышает потребление O_2 тканями [50].

Заключение

Основными методами коррекции гипоксемии и устранения гипоксии являются респираторная поддержка (оксигенотерапия, искусственная вентиляция лёгких), инфузионная терапия, катехоламиновая поддержка и гемотрансфузия по показаниям. При этом следует помнить, что все указанные стратегии интенсивной терапии должны применяться комплексно, поскольку в противном случае эффект терапии будет минимальным или вообще не будет достигнут. Это связано с тем, что достаточное поступление кислорода извне ещё отнюдь не означает его адекватного транспорта на системном уровне и адекватного потребления на уровне тканей и клеток. Об этом свидетельствует и широко известное изречение одного из основоположников современной анестезиологии Роберта Макинтоша: «В добром Божьем воздухе достаточно кислорода: надо только суметь довести его до больного». Таким образом, главная задача терапии любого критического состояния и тяжёлых форм COVID-19 — это обеспечение не только адекватного поступления кислорода, но и его транспорта к клеткам, а также поддержание оптимальных условий для его утилизации, где принципиально важную роль могут играть препараты, содержащие сукцинат и используемые в структуре комплексной терапии.

Литература/References

1. MacIntyre N.R. Tissue hypoxia: implications for the respiratory clinician. *Respir Care*. 2014 Oct; 59 (10): 1590–1596. doi:10.4187/respcare.03357
2. MacIntyre N.R. Supporting oxygenation in acute respiratory failure. *Respir Care*. 2013 Jan; 58 (1): 142–150. doi: 10.4187/respcare.02087. PMID: 23271824.
3. Larosa V., Remacle C. Insights into the respiratory chain and oxidative stress. *Biosci Rep*. 2018 Oct 2;38(5):BSR20171492. doi: 10.1042/BSR20171492. PMID: 30201689; PMCID: PMC6167499
4. Fernie A.R., Carrari F., Sweetlove L.J. Respiratory metabolism: glycolysis, the TCA cycle and mitochondrial electron transport. *Curr Opin Plant Biol*. 2004 Jun; 7 (3): 254–261. doi: 10.1016/j.pbi.2004.03.007. PMID: 15134745
5. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Заплутанов В. А., Смагина А. Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клин мед*. 2012; 90 (9): 63–68. [Okovityj S. V., Sukhanov D. S., Zaplutanov V. A., Smagina A. N. Antigipoksanty v sovremennoj klinicheskoj praktike. *Klin Med*. 2012; 90 (9): 63–68 (in Russian)]

6. Маевский Е. И., Гришина Е. В., Розенфельд А. С., Зякун А. М., Верещagina В. М., Кондрашова М. Н. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления — возможные механизмы адаптации клеток к кислородной недостаточности. *Биофизика*. 2000; 45 (3): 509–513. [Maevskij E. I., Grishina E. V., Rozenfel'd A. S., Zyakun A. M., Vereshchagina V. M., Kondrashova M. N. Anaerobnoe obrazovanie suksinata i oblegchenie ego okisleniya-vozmozhnyye mekhanizmy adaptatsii kletok k kislorodnoj nedostatochnosti. *Biofizika*. 2000; 45 (3): 509–513 (in Russian)]
7. Scialo E., Daniele A., Amato F., Pastore L., Matera M.G., Cazzola M., Castaldo G., Bianco A. The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020 Dec; 198 (6): 867–877. Epub 2020 Nov 10.
8. Vassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Orfanos S.E. Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov; 21 (22): 8793. Published online 2020 Nov 20. doi: 10.3390/ijms21228793
9. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syn-

- drome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020 Apr 15. [Epub ahead of print] PMID: 32294809].
10. Mokhtari T, Hassani E, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassan-zadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol.* 2020; 51 (6): 613–628. doi: 10.1007/s10735-020-09915-3
 11. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: ПАН, 2019; 215. [Lukyanova L.D. Signalnyie mekhanizmyi gipoksii. Moscow: RAN, 2019; 215. (in Russian)]
 12. Scholz R, Thurman R.G., Williamson J.R., Chance B., Bücher T. Flavin and pyridine nucleotide oxidation-reduction changes in perfused rat liver. I. Anoxia and subcellular localization of fluorescent flavoproteins. *J Biol Chem.* 1969 May 10; 244 (9): 2317–2324.
 13. Taegtmeyer H. Metabolic responses to cardiac hypoxia. Increased production of succinate by rabbit papillary muscles. *Circ Res.* 1978 Nov; 43 (5): 808–815. doi: 10.1161/01.res.43.5.808
 14. Zhang J., Wang Y.T., Miller J.H., Day M.M., Munger J.C., Brookes P.S. Accumulation of succinate in cardiac ischemia primarily occurs via canonical krebs cycle activity. *Cell Rep.* 2018 May 29; 23 (9): 2617–2628. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.104
 15. Chinopoulos Ch. Succinate in ischemia: Where does it come from? *Int J Biochem Cell Biol.* 2019 Oct; 115: 105580. doi: 10.1016/j.biocel.2019.105580
 16. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E., Aksentijevic D. et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature.* 2014 Nov 20; 515 (7527): 431–435.
 17. Lodge K.M., Cowburn A.S., Li W., Condliffe A.M. The Impact of hypoxia on neutrophil degranulation and consequences for the host. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 11; 21 (4): 1183. doi: 10.3390/ijms21041183
 18. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch Med Res.* 2020; 51: 384–387. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019
 19. Cecchini R., Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med. Hypotheses.* 2020; 143: 110102. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110102
 20. Fernandes I. G., de Brito C. A., Dos Reis V., Sato M. N., Pereira N. Z. SARS-CoV-2 and other respiratory viruses: what does oxidative stress have to do with It? *Oxid Med Cell Long.* 2020, 8844280. doi: 10.1155/2020/8844280
 21. Badawy A.A. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Biosci Rep.* 2020; 40 (10): BSR20202856. doi:10.1042/BSR20202856
 22. Badawy A.A. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Biosci Rep.* 2020 Oct 30; 40 (10): BSR20202856. doi: 10.1042/BSR20202856. PMID: 33063092; PMCID: PMC7601349
 23. Beltrán-García J., Osca-Verdegal R., Pallardó F.V., Ferreres J., Rodríguez M., Mulet S., Sanchis-Gomar E., Carbonell N., García-Giménez J.L. Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants (Basel).* 2020 Sep 29; 9 (10): 936. doi: 10.3390/antiox9100936. PMID: 33003552; PMCID: PMC7599810
 24. Nagar H., Piao S., Kim C.-S. Role of mitochondrial oxidative stress in sepsis. *Acute Crit Care.* 2018; 33: 65–72. doi: 10.4266/acc.2018.00157
 25. Li S., Ma F., Yokota T., García G. Jr., Palermo A., Wang Y., Farrell C., Wang Y.C., Wu R., Zhou Z., Pan C., Morselli M., Teitell M.A., Ryazantsev S., Fishbein G.A., Ten Hoeve J., Arboleda V.A., Bloom J., Dillon B.J., Pellegrini M., Lusi A.J., Graeber T.G., Arumugaswami V., Deb A. Metabolic reprogramming and epigenetic changes of vital organs in SARS-CoV-2 induced systemic toxicity. *JCI Insight.* 2020 Dec 7: 145027. doi: 10.1172/jci.insight.145027. Epub ahead of print. PMID: 33284134
 26. Dikalov S.I., Nazarewicz R.R. Angiotensin II-Induced Production of mitochondrial reactive oxygen species: potential mechanisms and relevance for cardiovascular disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2013; 19: 1085–1094. doi: 10.1089/ars.2012.4604
 27. Zablocki D., Sadoshima J. Angiotensin II and Oxidative Stress in the Failing Heart. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 19: 1095–1109. doi: 10.1089/ars.2012.4588
 28. Abouhashem A. S., Singh K., Azzazy H. M. E., Sen C. K. Is low alveolar type II cell SOD3in the lungs of elderly linked to the observed severity of COVID-19? *Antioxid Redox Signal.* 2020; 33 (2): 59–65. doi: 10.1089/ars.2020.8111
 29. Wong H.S., Dighe P.A., Mezera V., Monternier P.A., Brand M.D. Production of superoxide and hydrogen peroxide from specific mitochondrial sites under different bioenergetic conditions. *J Biol Chem.* 2017 Oct 13; 292 (41): 16804–16809. doi: 10.1074/jbc.R117.789271
 30. Zhang X., Zink F., Hezel F., Vogt J., Wachter U., Wepler M., Loconte M., Kranz C., Hellmann A., Mizaikoff B., Radermacher P., Hartmann C. Metabolic substrate utilization in stress-induced immune cells. *Intensive Care Med Exp.* 2020 Dec 18; 8 (Suppl 1): 28. doi: 10.1186/s40635-020-00316-0. PMID: 33336295; PMCID: PMC7746792
 31. Schörrich G., Raftery M.J., Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul.* 2020 Aug; 77: 100741. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100741. Epub 2020 Jul 4.
 32. Beltrán-García J., Osca-Verdegal R., Pallardó F.V., Ferreres J., Rodríguez M., Mulet S., Sanchis-Gomar E., Carbonell N., García-Giménez J. L. Oxidative stress and inflammation in covid-19-associated sepsis: the potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9 (10), 936. doi: 10.3390/antiox9100936
 33. Bradshaw P.C., Seeds W.A., Miller A.C., Mahajan V.R., Curtis W.M. COVID-19: proposing a ketone-based metabolic therapy as a treatment to blunt the cytokine storm. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Sep 9; 2020: 6401341. doi: 10.1155/2020/6401341
 34. Naik E., Dixit V.M. Mitochondrial reactive oxygen species drive pro inflammatory cytokine production. *The Journal of Experimental Medicine.* 2011; 208 (3): 417–420. doi: 10.1084/jem.20110367
 35. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid. Redox Signal.* 2014; 20: 1126–1167. doi: 10.1089/ars.2012.5149
 36. Supinski G.S., Callahan L.A. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2013; 17 (3): R120. doi: 10.1186/cc12792
 37. Demoule A., Jung B., Prodanovic H. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188 (2): 213–219.
 38. Dres M., Dube B.P., Mayaux J. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195 (3): 57–66. doi: 10.1164/rccm.201602-0367OC.
 39. Supinski G.S., Morris P.E., Dhar S., Callahan L.A. Diaphragm dysfunction in critical illness. *Chest.* 2018 Apr; 153 (4): 1040–1051. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.1157
 40. Wang T., Xu Y.Q., Yuan Y.X. et al. Succinate induces skeletal muscle fiber remodeling via SUNC1 signaling [published correction appears in *EMBO Rep.* 2020 May 6; 21 (5): e50461. doi: 10.15252/embr.201947892
 41. Зрячкин Н.И., Чудакова Т.К. Эффективность реамберина в инфузионной терапии ацетонемического синдрома у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76 (6): 41–44. [Zryachkin N.I., Chudakova T.K. Effektivnost' reamberina v infuzionnoy terapii atsetonemicheskogo sindroma u detej s ostrymi respiratornymi virusnymi infektsiyami. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2013; 76 (6): 41–44. (in Russian)]
 42. Пишениснв К.В., Александрович Ю.С. Применение растворов сукцината в комплексной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза у детей (случай из практики). Медицинский алфавит. 2014; 2 (9): 32–36. [Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Primenenie rastvorov suksinata v kompleksnoy intensivnoy terapii diabeticheskogo ketoatsidoza u detej (sluchaj iz praktiki). Meditsinskij Alfavit. 2014; 2 (9): 32–36. (in Russian)]
 43. Михайлова Е.В., Данилов А.Н., Чудакова Т.К., Романовская А.В., Дубовицкая Н.А. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: клиника, гемореологические нарушения и методы их коррекции. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76 (3): 19–22. [Mikhajlova E.V., Danilov A.N., Chudakova T.K., Romanovskaya A.V., Dubovitskaya N.A. Ostrye respiratornye virusnye infektsii u detej: klinika, gemoreologicheskie narusheniya i metody ikh korrektsii. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2013; 76 (3): 19–22. (in Russian)]
 44. Михайлова Е.В., Чудакова Т.К. Грипп у детей. Гематологические показатели интоксикации, детоксикационная терапия. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78 (5): 33–36. [Mikhajlova E.V., Chudakova T.K. Gripp u detej. Gematologicheskie pokazateli intoksikatsii, detoksikatsionnaya terapiya. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2015; 78 (5): 33–36.
 45. Александрович Ю.С., Юрьев О.В., Пишениснв К.В., Красносельский К.Ю. Интраоперационная коррекция нарушений температурного гомеостаза у детей. Эксперим. клин. фармакология. 2012; 75 (5): 39–43. PMID: 22834129 [Aleksandrovich Yu.S., Jyur'ev O.V., Pshenisnov K.V., Krasnosel'skij K.Ju. Intraoperatsionnaya korrektsiya narushenij temperaturnogo gomeostaza u detej. Eksperim. Klin. Farmakologiya. 2012; 75 (5): 39–43. PMID: 22834129 (in Russian)]

46. Красносельский К.Ю., Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Лосев Н.А. О возможности управления интраоперационной терморегуляцией. Анестезиология и реаниматология. 2007; 3: 33–35. PMID:17684988 [Krasnosel'skij K.Ju., Aleksandrovich Ju.S., Gordeev V.I., Losev N.A. O vozmozhnosti upravleniya intraoperatsionnoj termoregulyatsiej. Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2007; 3: 33–35. PMID:17684988 (in Russian)]
47. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Филиппов С.И., Глуценко А.В., Малюк А.И., Притыкина Т.В., Пархоменко К.К., Петрова Ю.В. Эффективность и безопасность сбалансированного раствора с антиоксидантной направленностью реамберин в интенсивной терапии перитонита и острой кишечной непроходимости. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012; (2): 64–69. [Orlov Yu.P., Lukach V.N., Filippov S.I., Glushchenko A.V., Maljuk A.I., Pritykina T.V., Parkhomenko K.K., Petrova Ju.V. Effektivnost' i bezopasnost' sbalansirovannogo rastvora s antioksidantnoj napravlennoost' ju reamberin v intensivnoj terapii peritonita i ostroj kishhechnoj neprokhodimosti. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2012; (2): 64–69. (in Russian)]
48. Сурина-Марышева Е.Ф., Кривохижина Л.В., Кантюков С.А., Сергиенко В.И., Ермолаева Е.Н., Смирнов Д.М. Влияние церулоплазмينا на количество и резистентность эритроцитов при физической нагрузке. Бюл эксперим биол. 2009; 148: 8: 151–153. [Surina-Marysheva E.F., Krivokhizhina L.V., Kantjukov S.A., Sergienko V.I., Ermolaeva E.N., Smirnov D.M. Vliyanie tseruloplazmina na kolichestvo i rezistentnost' eritrotsitov pri fizicheskoy nagruzke. Bjul eksperim biol. 2009; 148: 8: 151–153. (in Russian)]
49. Protti A., Carré J., Frost M.T., Taylor V., Stidwill R., Rudiger A., Singer M. Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. Crit Care Med. 2007 Sep; 35 (9): 2150–2155. doi: 10.1097/01.ccm.0000281448.00095.4d. PMID: 17855829
50. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): пособие для врачей; Министерство здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации, ГУ Ин-т токсикологии, С.-Петерб. гос. мед. акад. последиплом. образования. СПб.: 2005. [Afanasyev V.V. Klinicheskaya farmakologiya reamberina (ocherk): posobie dlya vrachej; Ministerstvo zdravookhraneniya i sots. razvitiya Ros. Federatsii, GU In-t toksikologii, S.-Peterb. gos. med. akad. poslediplom. obrazovaniya. Sankt-Petersburg: 2005. (in Russian)]
51. Needham D.M. A quantitative study of succinic acid in muscle. Glutamic and aspartic acids as precursors. Biochem J. 1930; 24 (1): 208–227.
52. Needham D.M. A quantitative study of succinic acid in muscle. II: The metabolic relationships of succinic, malic and fumaric acids. Biochem J. 1927; 21 (3): 739–750. doi: 10.1042/bj0210739
53. Reddy A., Bozi L.H.M., Yaghi O.K., Mills E.L., Xiao H., Nicholson H.E., Paschini M., Paulo J.A., Garrity R., Laznik-Bogoslavski D., Ferreira J.C.B., Carl C.S., Sjöberg K.A., Wojtaszewski J.F.P., Jeppesen J.F., Kiens, B. Gygi S.P., Richter E.A., Mathis D., Chouchani E.T. pH-gated succinate secretion regulates muscle remodeling in response to exercise. Cell. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.039
54. Starling S. Succinate regulates muscle exercise adaptations. Nat Rev Endocrinol. 2020 Dec; 16 (12): 678–679. doi: 10.1038/s41574-020-00429-2

Информация об авторах

Орлов Юрий Петрович — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

Афанасьев Василий Владимирович — д. м. н., профессор кафедры неотложной медицины, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Хиленко Ирина Анатольевна — заведующая отделением анестезиологии и реаниматологии БУЗОО «Городская клиническая больница №11», Омск, Российская Федерация

About the authors

Yury P. Orlov — D. Sc. in Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Vasily V. Afanasyev — D. Sc. in Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Irina A. Khilenko — Head of the intensive care unit, City Clinical Hospital No. 11, Omsk, Russian Federation