

## РОЛЬ СУКЦИНАТОВ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Ю. П. Орлов, Н. В. Говорова

Омская государственная медицинская академия Министерства  
здравоохранения России, Омск, Россия  
644043, Омск, ул. Ленина, д. 12

### Role of Succinates in Critical Conditions

Yu. P. Orlov, N. V. Govorova

Omsk State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Omsk, Russia  
12, Lenin St., Omsk 644043, Russia

В обзоре литературы отражен современный взгляд на патофизиологические механизмы развития митохондриальной дисфункции при гипоксии критических состояний. Отмечена роль сукцинатов в развитии митохондриальной дисфункции, последующих органных расстройств и полиорганной недостаточности при различной патологии в период срочной адаптации к гипоксии, которая осуществляется за счет мобилизации энергоресурсов: их централизации, интенсификации катаболизма углеводов, жиров и белков, а также подавления анаболических процессов в тканях. Механизм срочной адаптации к гипоксии при критических состояниях развивается с характерным уменьшением количества сукцината (субстрата для фермента), что позволяет проводить коррекцию его дефицита с перспективой увеличения потребления кислорода, активации процессов аэробного окисления и восстановления процессов внутриклеточного аэробного метаболизма. *Ключевые слова:* критические состояния, митохондриальная дисфункция, гипоксия, сукцинат.

The literature review reflects the present view of pathological mechanisms for mitochondrial dysfunction in hypoxia during critical conditions. It notes the role of succinates in the development of mitochondrial dysfunction, further organ disorders, and multiple organ dysfunctions in different diseases during emergency hypoxia adaptation only due to the mobilization of energy resources: their centralization, intensified carbohydrate, fat, and protein catabolism, as well as to suppressed anabolic processes in tissues. The mechanism of emergency adaptation to hypoxia during critical conditions develops with a characteristic decrease in the amount of succinate (as a substrate for the enzyme), which enables the correction of its deficiency with the promising increase of oxygen consumption, the activation of aerobic oxygenation processes, and the reduction of intracellular aerobic metabolic processes. *Key words:* critical conditions, mitochondrial dysfunction, hypoxia, succinate.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-6-65-78

В течение последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ роли обменных процессов в развитии многих критических состояний, возникающих на фоне гипоксии. Как известно, при нормальном обеспечении кислородом все питательные вещества подвергаются ряду метаболических превращений, в ходе которых образуется энергия, необходимая для работы всех функциональных систем организма. Из глюкозы образуется пировиноградная кислота, высвобождаются окислительные эквиваленты (НАДН), которые переносятся в матрикс митохондрий и далее включаются в цикл трикарбоновых кислот или цикл Кребса [1]. Митохондрии

During the last decades, the so-called «metabolic» field is intensively developing in medicine. Its objective is theoretical and practical analysis of the role of metabolic processes in the development and maintaining of numerous critical conditions associated with hypoxia. In case of normal oxygen supply, all nutrients are subjected to several metabolic transformations resulted in energy production (ATP) required for the functioning of body systems. Pyruvic acid is formed from glucose, the oxidative equivalents (NADH) are released, which are transferred to the mitochondrial matrix and included in the tricarboxylic acid (Krebs) cycle. Mitochondria represent the «power plants» of cells. Energy production depends on three inter-related pathways: glycolysis in the cytoplasm, the Krebs

Адрес для корреспонденции:

Орлов Юрий Петрович  
E-mail: orlov-up@mail.ru

Correspondence to:

Orlov Yuri Petrovich  
E-mail: orlov-up@mail.ru

— «электростанции» клеток. Выработка энергии зависит от трех взаимосвязанных путей: гликолиза в цитоплазме, цикла Кребса и цепи транспорта электронов в митохондриях. Таким образом, основные реакции биотрансформации питательных веществ, при которых образуется энергия, замыкаются на цикле Кребса или аэробном гликолизе, который тесно связан с окислительным фосфорилированием — самым эффективным способом синтеза АТФ, в результате которого компоненты дыхательной цепи осуществляют перенос электронов. Это постоянно действующий и наиболее эффективный путь энергообразования в клетках всех типов.

Сукцинат натрия (янтарная кислота) в организме тесно связан с «производством» энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности, так как она является продуктом пятой и субстратом шестой реакции в цикле Кребса. В фундаментальной работе Н. А. Кребса «Обзор преобразования энергии в живой материи» отмечено, что окисление сукцината является необходимым условием каталитического действия любой другой из карбоновых кислот [1]. Мощность системы энергопродукции, замыкающейся на янтарной кислоте, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма [1].

Работами Кребса в 50-е годы прошлого века было доказано, что конечной точкой приложения молекулы кислорода является митохондриальная цепь переноса электронов, где  $O_2$  выступает в роли субстрата терминального фермента — цитохромоксидазы. Таким образом, митохондрии, как АТФ-продуцирующая клеточная органелла, являются основным местом развития гипоксического каскада биохимических процессов, приводящих к гибели клетки [2].

Однако, в 50-х годах было обнаружено явление, названное «гипоксическим парадоксом». Суть его заключается в том, что нарушения энергетического обмена начинаются гораздо раньше, чем на уровне тканей достигается критическая концентрация кислорода, приводящая к снижению его потребления, то есть задолго до уменьшения активности цитохромоксидазы [3, 4]. Этот факт дал основание предположить, что есть иные, нежели цитохромоксидаза, лимитирующие участки аэробного образования энергии при гипоксии. Но в силу традиционных представлений о ее ведущей роли в регуляции данного процесса, «гипоксический парадокс» не мог быть объяснен в то время.

В дальнейшем было выяснено, что биохимическим эквивалентом гипоксии является изменение концентрации субстратов в основных метаболических путях клеток, а снижение энергопродукции в них является следствием нарушения фосфорилирующих процессов и химического синтеза энергии [5]. Это ключевая биохимическая «поломка», которая приводит к замедлению не только митохондриального синтеза АТФ, но и к расстройству всего обмена веществ в органелле в целом, что и включает в себя понятие «митохондриальная дисфункция». АТФ создается в митохондрии с помощью гликолиза в процессе

cycle, and mitochondrial electron transport chain. Thus, the basic nutrient biotransformation reactions, which result in energy production, converge in the Krebs cycle or aerobic glycolysis which is closely associated with oxidative phosphorylation, i.e. the most effective way for ATP synthesis, as a result of which the respiratory chain components catalyze the electron transfer. This is the permanently acting and the most effective pathway for energy production in the cells of all types.

In the body, sodium succinate (succinic acid) is closely associated with the «production» of energy required for the vital activity, since it is the product of the fifth reaction and the substrate of the sixth reaction in the Krebs cycle. In the fundamental work «Review of Energy Transformation in the Living Matter», it is noted that succinate oxidation is a necessary condition for the catalytic effect of any other carboxylic acid. The power of the succinic acid-based energy production system is hundreds of times higher than the power of all other energy production systems [1].

In the 50s of the last century, Krebs's works proved that the mitochondrial electron transfer chain was the final point for utilization of the oxygen molecule; in this chain,  $O_2$  plays the role of the substrate for the terminal enzyme, cytochrome oxidase. Thus, the mitochondria, as the ATP-producing cellular organelle, are the basic area for the development of the hypoxic cascade of biochemical processes resulting in the cell death [2].

However, in the 1950s, a phenomenon called «hypoxic paradox» was discovered. Its essence consists in the fact that energy metabolism disturbances start much earlier than the critical oxygen concentration is reached at the tissue level, which results in lowered oxygen consumption prior to shock development and decreasing the cytochrome oxidase activity [3, 4]. This fact suggested that there were limiting elements in aerobic energy production in hypoxia, other than cytochrome oxidase. However, the «hypoxic paradox» could not be explained at that time because of traditional concepts of its leading role in the regulation of this process.

Later, it was found that the change in the substrate concentration in the basic cellular metabolic paths was the biochemical equivalent of hypoxia, and the lowered energy production in cells was associated with disturbed phosphorylation processes and chemical energy syntheses [5]. This is the key biochemical «breakage» which results in slowing down not only the mitochondrial ATP synthesis, but also in disturbance of the organelle metabolism that corresponds to the concept of «mitochondrial dysfunction». ATP is produced in the mitochondrion via glycolysis in the process of oxidative phosphorylation and due to electron transfer from the Krebs cycle along the electron transport chain through NADH and  $FADH_2$ . The chain (Fig. 1) consists of four enzyme complexes (complexes I–IV) and two transporters (ubiquinone and cytochrome C). While electrons move down along the chain, protons are pumped over on the internal mitochondrial membrane thereby generating the electric potential.

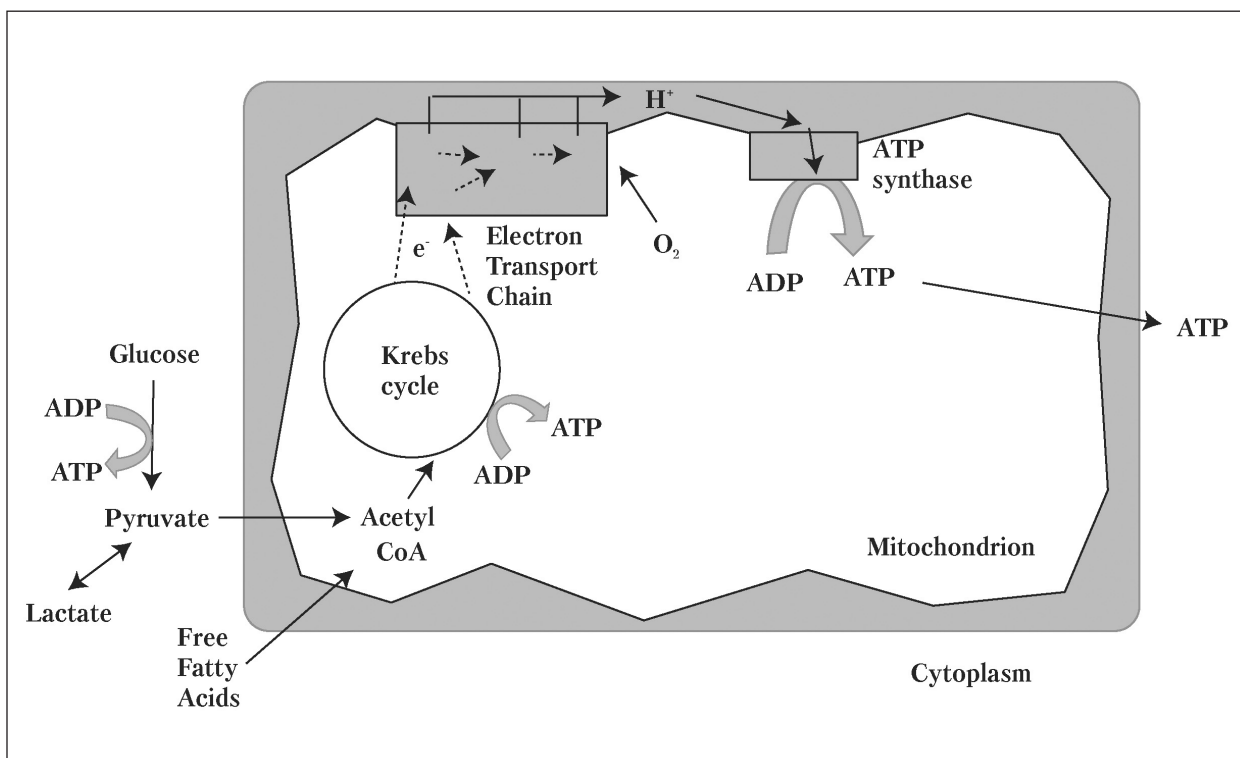


Рис. 1. Источники производства АТФ.

Fig. 1. Sources of ATP production.

Adapted from: Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014; 5 (1): 66–72. doi: 10.4161/viru.26907. Epub 2013 Nov 1.

**Note (примечание):** glucose — глюкоза; pyruvate — пируват; lactate — лактат; acetyl CoA — ацетил КоА; electron transport chain — электрон-транспортная цепь; mitochondrion — митохондрия; cytoplasm — цитоплазма; free fatty — свободные жирные кислоты; Krebs cycle — цикл Кребса; ATP synthase — АТФ-синтаза; ADP (adenosine diphosphate) — АДФ (аденозин дифосфат); ATP (adenosine trephosphate) — АТФ (аденозин трифосфат).

окислительного фосфорилирования и осуществляется за счет переноса электронов из цикла Кребса по цепи транспорта электронов через NADH и FADH<sub>2</sub>. Цепь (рис. 1) состоит из четырех ферментных комплексов (комплексы I–IV) и двух транспортеров (убихинон и цитохром с). В то время как электроны перемещаются «вниз» по цепочке, протоны перекачиваются по внутренней митохондриальной мембране, создавая электрический потенциал. Этот «хемиосмотическая градиент» предоставляет энергию для АТФ-синтазы в комплекс V. АТФ не синтезируется вне цикла Кребса. АТФ не синтезируется без кислорода. Кислород не усваивается без энергетического эквивалента. Это единственный жизненный цикл [1].

Таким образом, субстрат для передачи электронов и последующей выработки АТФ синтезируется в основном из глюкозы (через гликолиз) или β-окисления жиров через цикл Кребса и при участии сукцината натрия в электрон-транспортной цепи [1].

Однако неполное восстановление кислорода (митохондрии используют приблизительно 98% общего объема потребляемого кислорода) способствует увеличению производства супероксидного радикала (в основном комплексом III, но также комплексом I). И чем больше задолженность кислорода для клетки, тем боль-

This «chemiosmotic gradient» provides energy for ATP-synthase in complex V. ATP is not synthesized outside the Krebs cycle and is not synthesized without oxygen. Oxygen will not be consumed without the energy equivalent. This is a single life cycle [1].

Thus, the substrate for the electron transfer and subsequent ATP production is derived, mainly, from glucose (via glycolysis) or as a result of β-oxidation of fats via the Krebs cycle and with involvement of sodium succinate in the electron transport chain [1].

However, incomplete reduction of oxygen (mitochondria use approximately 98% of the total volume of consumed oxygen) favors increased superoxide radical production (mainly, by complex III, but also by complex I). Besides, the higher the need of the cell in oxygen, the higher the production of active oxygen by mitochondria and the higher the involvement of antioxidants (e.g., superoxide dismutase, glutathione) required to protect mitochondria from damages caused by reactive oxygen species [6]. This results in the development of antioxidant insufficiency of own mitochondrial enzymes.

As of today, it has been found that emergency adaptation (which lasts from several hours to several days) to hypoxia takes place only due to energy resource mobilization: their centralization, carbohydrate, fat and protein

ше активных форм кислорода продуцируют митохондриями, что требует участия антиоксидантов (например, супероксиддисмутазы, глутатиона) для защиты от повреждений, вызванных активными формами кислорода (АФК) [6]. Так формируется антиоксидантная недостаточность собственных митохондриальных ферментов.

На сегодняшний день установлено, что реализация срочной адаптации (которая длится от нескольких часов до нескольких суток) к гипоксии осуществляются только за счет мобилизации энергоресурсов: их централизации, интенсификации катаболизма углеводов, жиров и белков, а также подавления анаболических процессов в тканях [7]. Однако, при тяжелом шоке эти процессы не могут в полной мере компенсировать снижение общей энергопродукции и теплопродукции, что влечет за собой развитие гипотермии как «последнего защитного механизма» [8]. Раньше считали, что аэробный синтез энергии является мишенью для гипоксии за счет кинетических особенностей цитохромоксидазы (ЦХО), т.е. причина энергодефицита кроется в терминальном звене дыхательной цепи [4]. Но сегодня уже доказано, что «...причиной снижения синтеза энергии при гипоксии являются изменения активности митохондриальных ферментов на субстратном (II) участке дыхательной цепи, где ведущую роль играет HIF-1 (гипоксия — индуцированный фактор), синтез которого начинается по сигналу от сукцинат-зависимого рецептора GPR91» [8–10]. По мнению Л. Д. Лукьяновой «ключевым моментом в развитии гипоксии всегда является нарушение субстратного звена в дыхательной цепи митохондрий, а именно дефицит сукцината» [7].

В конце XX столетия работами F. N. Gellerich (1999) было подтверждено мнение о том, что в септических органах биоэнергетический провал вызван не из-за недостаточного снабжения кислородом, а нарушениями функций митохондрий, в которых кислород используется для синтеза энергии. Чтобы ответить на вопрос какие же ферменты энергетического обмена являются ключевыми и имеют преимущество в развитии митохондриальной дисфункции миокарда у экспериментальных животных в условиях сепсиса, авторы использовали модель сепсиса у бабуинов, которым под общим наркозом внутрибрюшинно вводили взвесь *Escherichia coli*. После развития септического шока исследовали нарушение глутамат- и сукцинат-зависимых митохондриальных дыхательных контрольных соотношений (RCR) в печени [11]. В более поздних работах отмечено, что выработка АТФ была нарушена только при сукцинат-зависимом дыхании, то есть на субстратном (II) участке дыхательной цепи [12]. Аналогичное мнение и перспективы использования сукцината отражены в работе J. L. Vincent et al. (2000) [13] в публикации Т. М. Zhang (1997), где отмечено, что применение раствора янтарной кислоты, возможно, представляет собой новый подход в лечении эндотоксемии и органной недостаточности [14].

В экспериментальных работах А. Rudiger, M. Singer, (2004, 2007, 2013) отмечено, что у животных с тяжелым

catabolism intensification, and anabolic process inhibition in tissues [7]. For example, in severe shock, these processes cannot compensate in full the decrease in the total energy production and thermogenesis that leads to the development of hypothermia as a last protective mechanism [8]. It was believed that aerobic energy synthesis was a target for hypoxia due to kinetic features of cytochrome oxidase (CChO), i.e. the cause for energy deficit lies in the terminal link of the respiratory chain [4]. However, as of today, it has been already proven that «...the cause for the lowered energy synthesis in hypoxia consists in the changed activity of mitochondrial enzymes in the substrate (II) segment of the respiratory chain where the leading role is played by HIF-1 (hypoxia-induced factor), the synthesis of which is induced by succinate-dependent receptor GPR91» [8–10]. According to L.D. Lukyanova, an authoritative researcher in the field of hypoxia, «the key point in the development of hypoxia always consists in disturbed substrate stage in the mitochondrial respiratory chain, namely in succinate deficit» [7] that supports the function of the respiratory chain II segment.

At the end of the XX century, the studies performed by F. N. Gellerich (1999) confirmed the opinion that bioenergy collapse in septic organs was caused not by insufficient oxygen supply, but by disturbed function of mitochondria where oxygen was consumed for energy synthesis. Therefore, the objective of the above study was to identify the key enzymes of the energy metabolism in the development of mitochondrial dysfunction in the myocardium of experimental animals with sepsis. To answer this question, the authors used a model of sepsis in baboons, which received an intraperitoneal injection of *Escherichia coli* suspension under general anesthesia. Disturbances in glutamate- and succinate-dependent mitochondrial respiratory control ratios (RCR) in the liver were studied after the development of septic shock [11]. In the later reports the authors also note that the maximum ATP production was disturbed only in the succinate-dependent respiration, i.e. in the substrate (II) respiratory chain segment [12]. Similar opinions and perspectives for use of succinate were presented in the report of J. L. Vincent et al. (2000) [13] and in the article by T. M. Zhang (1997) demonstrated that succinic acid solution could be a new therapeutic method for the treatment of endotoxemia and organ failure [14].

The experimental studies performed by A. Rudiger and M. Singer (2004, 2007, 2013) showed that mitochondrial oxygen consumption in the muscular tissue was anomalously low in the presence of glutamate in combination with malate in the animals with severe sepsis in comparison with the group with mild sepsis and the control group ( $p < 0.01$ ). However, the addition of succinate resulted in increased mitochondrial respiration in all animal groups, especially in the group with severe sepsis [15–17]. However, in this case, such situation was typical not only for sepsis. According to W. I. Sivitz (2011), the combination of melatonin and succinate in the therapeutic program for experimental diabetes mellitus in rats reduced mitochondrial dysfunction in hepatic cells [18].

сепсисом в присутствии глутамата в сочетании с малатом митохондриальное потребление кислорода в мышечной ткани было аномально низким, в отличие от группы с невыраженным сепсисом и от группы контроля ( $p < 0,01$ ). Добавление сукцината приводило к повышению активности митохондриального дыхания во всех группах животных, особенно в группе с тяжелым сепсисом [15–17]. Но в данном случае эта ситуация характерная не только исключительно для сепсиса. Так, по данным W. I. Sivitz (2011), сочетанное применение мелатонина и сукцината в программе терапии при экспериментальном сахарном диабете у крыс также уменьшает выраженность митохондриальной дисфункции в клетках печени [18].

По данным Protti A., Carré J., Frost M.T., Taylor V. (2007) также следует, что сукцинат увеличивает митохондриальное потребление кислорода в скелетных мышцах септических животных, компенсируя нарушения, происходящие в I комплексе дыхательной цепи. В этой работе авторы оценивали действие глутамата и малата (как активаторов I комплекса) и сукцината (субстрата II комплекса) на активность митохондриального дыхания через 48 часов у животных с каловым перитонитом. В присутствии глутамата и малата, митохондриальное потребление кислорода в мышечной ткани было аналогично аномально низким по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ). Но при дополнении к лечению сукцината митохондриальное дыхание увеличилось во всех группах, и вновь, особенно сильно у септических животных (39%) по сравнению с контролем (11%,  $p < 0,01$ ) [19].

По мнению A. P. Lin et al. (2011) при гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме как от молекулы янтарной кислоты. Дело в том, что при окислении янтарной кислоты водород поступает на наиболее близкий к кислороду участок дыхательной цепи [20].

В недавнем исследовании S. P. Whelan (2014) отмечено, что при сепсисе метаболические расстройства и повышение анаэробного дыхания происходило еще до значимых сдвигов гемодинамики. Авторы делают вывод, что метаболические реакции в клетках и органах в целом могут быть важными адаптивными мерами предотвращения развития полиорганной недостаточности и смерти [21]. Это доказывает то, что период ранней адаптации к гипоксии предшествует гемодинамическим расстройствам и устранять митохондриальную дисфункцию (как следствие гипоксии и энергетического дефицита) нужно до гемодинамической катастрофы или в ранние сроки после таковой (рис. 2) [22].

Как известно, чрезмерный системный воспалительный ответ при тяжелом остром панкреатите приводит к органам дисфункциям, что является основной причиной смерти. В ходе изучения экспериментального острого панкреатита было отмечено, что такие жизненно важные органы, как почки, легкие и печень подвержены нарушениям митохондриального энергетического обмена уже в течение первых 48 часов [23], что играет важную роль в дальнейшем развитии панкреонекроза. Недавние исследования показали, что наиболее распро-

According to Protti A. and collaborators (2007), succinate increases mitochondrial oxygen consumption in the skeletal muscles of animals with sepsis leaving aside the predominant inhibition which takes place in respiratory chain complex I. This study assessed the effect of glutamate and malate (as activators of complex I) and succinate (substrate for complex II) on the mitochondrial respiration intensity in 48 hours in the animals with fecal peritonitis. The mitochondrial oxygen consumption in the muscular tissue was anomalously low in presence of glutamate and malate in comparison with the control group ( $p < 0.01$ ). However, addition of succinate to the treatment resulted in more intensive mitochondrial respiration in all groups, especially in septic animals (39% vs. 11%,  $p < 0,05$ , in sepsis animals and controls, correspondingly [19].

According to A. P. Lin et al. (2011), in case of hypoxia the mitochondrial respiratory chain cannot accept hydrogen from any substrate other than succinic acid. The point is that hydrogen enters the respiratory chain segment, which is significantly closer to oxygen, during oxidation of succinic acid [20]. This is convenient and economical for the organism in terms of energy metabolism.

The recent study performed by S. P. Whelan (2014) shows that metabolic disorders and increased anaerobic respiration are observed in sepsis prior to significant hemodynamic changes. The authors conclude that metabolic reactions in cells and organs on the whole might represent the adaptive responses preventing polyorgan failure and death [21]. This conclusion has been proven by the discovery that the period of early adaptation to hypoxia precedes hemodynamic disorders, and mitochondrial dysfunction (as a result of hypoxia and energy deficit) should be eliminated before hemodynamic catastrophe or early after its development (Fig. 2) [22].

As it is known, the excessive systemic inflammatory response in severe acute pancreatitis results in several organ dysfunctions that is the main cause of death. This may be also associated with mitochondrial disorders. In inducing experimental acute pancreatitis, it was observed that such vitally important organs as kidneys, lungs and liver were subject to disturbances in the mitochondrial energy metabolism already within the first 48 hours [23] and played an important role in the further development and progression of acute pancreatitis with outcome in the form of pancreonecrosis. Recent studies showed that depleted ATP synthesis most frequently associated with mitochondrial damage and bioenergetics crisis in acute pancreatitis [24].

Recently succinate was identified as the main signaling metabolite of the innate immune system which intensified interleukin- $1\beta$  production during inflammation [8]. Tannahill et al. (2013) demonstrated that macrophages accumulated succinate (intermediate metabolite in the tricarboxylic acid cycle) and thereby stabilized transcription of the HIF-1A factor which, in its turn, led to activation of pro-inflammatory cytokines such as IL- $1\beta$  [8].

Studying the mechanisms of the neuroprotective effect caused by ischemic postconditioning is now consid-

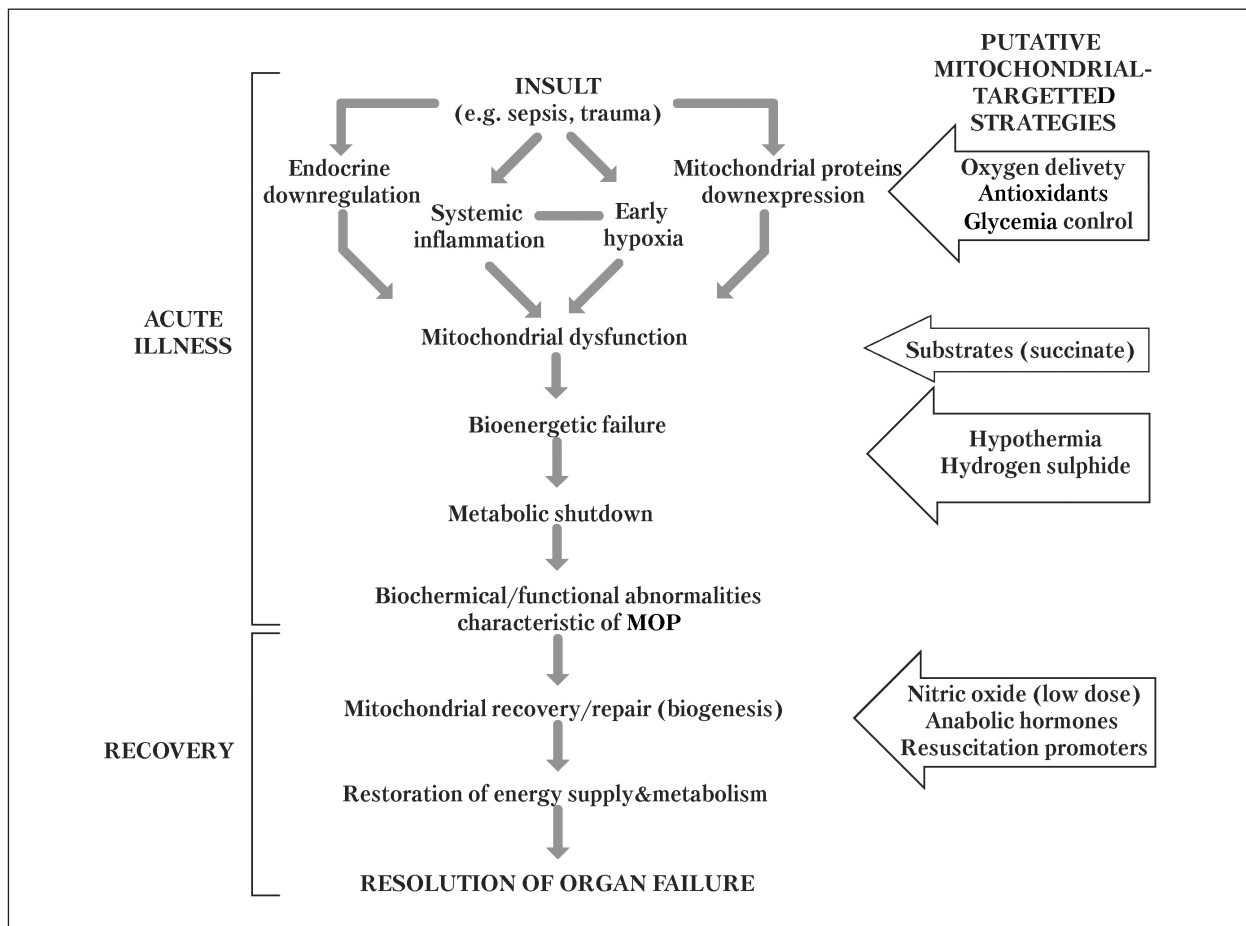


Рис. 2. Перспектива потенциальных терапевтических вмешательств

**Fig. 2. Perspective of potential therapeutic interventions** (adapted from A. Protti, M. Singer. Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. Crit.Care. 2006; 10 (5): 228.)

**Note (примечание):** MOP – mitochondrial oxidative phosphorylation; acute illness – острое заболевание; recovery – восстановление; insult (e.g. sepsis, trauma) – инсульт (сепсис, травма); endocrine downregulation – снижение эндокринной регуляции; mitochondrial protein downexpression – снижение выработки митохондриальных белков; systemic inflammation – системное воспаление; early hypoxia – ранняя гипоксия; mitochondrial dysfunction – митохондриальная дисфункция; bioenergetic «failure» – биоэнергетический «паралич»; metabolic shutdown – метаболическая изоляция; biochemical/functional abnormalities characteristic of MOP – биохимические/функциональные нарушения митохондриального окислительного фосфорилирования; mitochondrial recovery/repair (biogenesis) – митохондриальное восстановление (биогенез); restoration of energy supply & metabolism – восстановление энергетического питания/метаболизма; resolution of organ failure – восстановление поврежденного органа; putative mitochondrial-targetted strategies – возможные пути влияния на митохондриальные клетки-мишени; oxygen delivery Antioxidants glycemia control – окислительное высвобождение антиоксидантов гликемического контроля; substrates (succinate) – субстрат (сукцинат); hypothermia – гипотермия; hydrogen sulphide – сульфид водорода; nitric oxide (low dose) – оксид азота (малые дозы); anabolic hormones – анаболические гормоны; resuscitation promoters – клеточная протекция).

страненным фактором повреждения митохондрий с последующим кризисом биоэнергетики при остром панкреатите является истощение синтеза АТФ как в эккреторных, так и в инкреторных клетках, что вызывает манифестацию воспаления [24].

В журнале «Nature» описан факт индуцирования сукцинатом липополисахарида. Авторы идентифицируют сукцинат в качестве основного сигнального метаболита врожденной иммунной системы, которая повышает продукцию интерлейкина- $1\beta$  в процессе воспаления и считают, что макрофаги накапливают сукцинат (промежуточный метаболит в цикле трикарбоновых кислоты), стабилизирующий транскрипцию фактора HIF-1A, который, в свою очередь, активирует провоспалительные цитокины, в т.ч. ИЛ- $1\beta$  [8].

ered as a perspective field possessing a potential for developing effective neuroprotectors of a new class. As it is known, ischemia-reperfusion results in shifts in the cell energy metabolism that may be manifested in the form of mitochondrial dysfunction and changed mitochondrial enzyme activity. The role of succinate dehydrogenase (SDH) in formation of the cerebral tolerance to reperfusion damage also remains unclear in using ischemic postconditioning with different sensitivity to ischemia-reperfusion in different cerebral regions. N. S. Shcherbak et al. modeled cerebral ischemia by bilateral occlusion of the common carotid arteries for 7 minutes. The ischemic postconditioning was presented in the form of 3 episodes of reperfusion/reocclusion for 15 s/15 s after ischemia. After 48 hours of reperfusion, the authors performed the morphometric

Как известно, ишемия-реперфузия приводит к сдвигам энергетического метаболизма клетки, которые могут выражаться в виде митохондриальной дисфункции и изменений активности митохондриальных ферментов. Роль сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в формировании толерантности головного мозга к реперфузионному повреждению при ишемическом посткондиционировании в различных областях головного мозга с различной чувствительностью к ишемии-реперфузии также остается неизученной. В исследовании Н. С. Щербак с соавт. ишемию головного мозга моделировали двусторонней окклюзией общих сонных артерий на 7 минут. Ишемическое посткондиционирование было представлено в виде 3 эпизодов по 15-сек/15-сек реперфузии/реокклюзии после ишемии. Через 48 часов после реперфузии проводили морфометрическую оценку и исследование активности СДГ клеток гиппокампа. Результаты показали, что ишемия приводила к значимому ( $p < 0,05$ ) уменьшению плотности жизнеспособных нейронов в сравнении с группой ложнооперированных животных. Активность СДГ при ишемии увеличивалась ( $p < 0,05$ ) в сохранивших жизнеспособность нейронах всех полей гиппокампа. Применение ишемического посткондиционирования приводило к значимому ( $p < 0,05$ ) увеличению плотности жизнеспособных нейронов и к уменьшению ( $p < 0,05$ ) активности СДГ в нейронах всех полей гиппокампа в сравнении с группой ишемии. При этом степень понижения зависела от локализации нейронов относительно поля гиппокампа. Авторы делают вывод, что ингибирование активности СДГ является одним из возможных механизмов нейропротективного эффекта ишемического посткондиционирования для нейронов гиппокампа у экспериментальных животных (монгольских песчанок) при ишемическом и реперфузионном повреждении головного мозга [25].

Другими словами, в ответ на гипоксию при ишемии срабатывает механизм срочной адаптации с характерным уменьшением сукцината (как субстрата для фермента), концентрация которого, напротив, увеличивается. Периоды ишемического посткондиционирования являются по своей сути механизмом «аварийного включения» анаэробного гликолиза с компенсаторным синтезом сукцината в цикле трикарбоновых кислот для обеспечения деятельности СДГ и продолжения бесперебойного синтеза АТФ. Г. Кребс в 1953 году писал: «Уникальная функция сукцинатдегидрогеназы заключается в том, что в условиях напряжения механизмов синтеза АТФ (гипоксия, различные стрессорные воздействия), когда другие окислительные процессы цикла Кребса угнетены, сукцинатдегидрогеназа активно пропускает поток протонов и электронов на дыхательную цепь, минуя НАД-зависимое звено. Это имеет огромный физиологический смысл в плане адаптации к гипоксии на уровне клетки» [2]. Нужно только обеспечить этот фермент субстратом, ведь чем быстрее и глубже развивается гипоксия, тем быстрее тратится сукцинат, а фермент нельзя оставлять без «работы».

assessment of all hippocampus fields where they investigated the SDH activity. The results showed that ischemia led to a significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the density of viable neurons in comparison with the group of false-operated animals. In ischemia, the SDH activity increased ( $p < 0.05$ ) in the still viable neurons in all hippocampus fields. The use of ischemic postconditioning resulted in a significant ( $p < 0.05$ ) increase in the viable neuron density and a decrease ( $p < 0.05$ ) in the SDH activity in the neurons of all hippocampus fields in comparison with the ischemia group. The degree of decrease depended on neuron localization relative to the hippocampus fields. Thus, the authors conclude that inhibition of the SDH activity is one of the possible mechanisms of the neuroprotective effect caused by ischemic postconditioning for hippocampus neurons in the experimental animals (Mongolian gerbils) with ischemic and reperfusion cerebral damage [25].

In other words, the mechanism of emergency adaptation is activated in response to hypoxia caused by ischemia; it is characterized by decreased quantity of succinate as the substrate for the enzyme the concentration of which is on the contrary increased. In their essence, the ischemic postconditioning represents the mechanism of emergency activation of anaerobic glycolysis with the attempt of compensatory succinate synthesis within the tricarboxylic acid cycle to boost the SDH activity and continue the uninterrupted ATP synthesis. Back in 1953, the great biochemist G. Krebs wrote that «the unique function of succinate dehydrogenase consists in the fact that succinate dehydrogenase actively lets pass the proton and electron flow to the respiratory chain leaving aside the NAD-dependent link, under conditions of stressed ATP synthesis mechanisms (hypoxia, different stress stimulation), when other oxidative processes in the Krebs cycle are inhibited. This has the very important physiological meaning in terms of adaptation to hypoxia at the cellular level» [2]. This enzyme should be only provided with the substrate because the more rapidly and deeper hypoxia develops, the quicker succinate is utilized, and the enzyme may not be left without the «work».

In experimental study, Leach R. M., Hill H. M., Snetkov V. A. (2001) confirmed the opinion on the efficiency of the timely use of succinate in hypoxia with the purpose of adaptation to hypoxia, but succinate should be used within the first 3-5 days after manifestation of hypoxia and perhaps even earlier [26]. Surely, the timeliness of administration of succinate as a substrate for the Krebs cycle and as an antioxidant is beyond any doubt. However, Helen, F. Galley (2010) and M. Éverton Andrades, A. Morina, S. Spasić (2011) mentioned one feature with a proper justification. According to the authors, it is important to take into account the high reactivity of active oxygen species, their short lifetime, their uninterrupted production in immediate proximity to biological targets, as well as their ability to be transformed into other, even more active species. Therefore, in order to control these harmful metabolites, an antioxidant should be administered early, continuously, in high concentrations,

Leach R. M., Hill H. M., Snetkov V. A. (2001) в своем экспериментальном исследовании также подтверждают мнение о эффективности при гипоксии своевременного использования сукцината с целью адаптации к гипоксии. Использовать сукцинат нужно в первые 3–5 суток после проявляется гипоксического воздействия, а может быть и раньше [26]. По мнению Helen, F. Galley (2010) и M. Éverton Andrades, A. Morina, S. Spasić (2011) важно принимать во внимание высокую реакционную способность активных форм кислорода, их короткий срок службы, их непрерывное образование в непосредственной близости от биологических мишеней, а также их способность превращаться в другие, более активные формы. Поэтому, для того чтобы справиться с этими вредными метаболитами, антиоксидант следует вводить в организм рано, непрерывно, в высоких концентрациях, которые должны быть направлены на биологический сайт, подверженный окислительному повреждению [27, 28].

Необходимость адекватности дозы сукцината подчеркивается в недавнем исследовании X.L. Tang et al. (2013), где авторы отмечают, что янтарная кислота в концентрации 400 мг/л может путем активации фосфорилирования заметно увеличивать (при  $p < 0,05$ ) экспрессию белка кардиомиоцитов и тем самым ингибировать некроз и апоптоз, вызванный гипоксией и реоксигенацией [29].

D. Hamel et al. (2014) отмечают быстрое возрастание количества сукцината в тканях при экспериментальной ишемии и гипоксии на фоне черепно-мозговой травмы. Сукцинат реализует свои положительные биологические эффекты через специфический рецептор-сукцинат/GPR91. Авторы постулируют, что сукцинат/GPR91 усиливает пост-ишемическую васкуляризацию и уменьшает размер инфаркта в модели черепно-мозговой травмы [30]. В данном аспекте следует отметить, что на сегодняшний день поиск взаимодействия между иммунитетом, воспалением и метаболическими изменениями, является наиболее развивающейся областью медицинских исследований. Исследования в указанном направлении свидетельствуют, что такие метаболиты, как NAD(+) и сукцинат (который регулирует гипоксия-индуцируемый фактор 1A) — это сигналы, которые влияют на регуляцию врожденного иммунитета [31]. Другие исследователи [22] подчеркивают, что будущие успехи в лечении сепсиса могут зависеть именно от метаболических вмешательств с помощью таких веществ как пируват, сукцинат.

В чем суть различной эффективности применения сукцинатов в эксперименте и клинике? Трудно заподозрить, что у экспериментальных кислородозависимых животных существуют другие механизмы тканевого дыхания при гипоксии [32]. В большей степени неудачи связаны с несвоевременностью назначения сукцинатов. По данным А. А. Qutub (2007) механизмы деградации HIF-1 в условиях хронической гипоксии или в условиях завершения срочной адаптации к гипоксии — это снижение окислительной способ-

which should target the biological site subjected to oxidative damage [27, 28].

The necessity of adequate succinate dose is emphasized in a recent study performed by X. L. Tang et al. (2013), in which the authors state that succinic acid in a concentration of 400 mg/l can significantly increase ( $p < 0.05$ ) protein expression in cardiomyocytes due to activation of phosphorylation and thereby inhibit necrosis and apoptosis caused by hypoxia and reoxygenation [29].

In their report D. Hamel et al. (2014) mention a rapid increase in the succinate quantity in tissues during experimental ischemia and hypoxia on the background of traumatic brain injury, which has its positive biological effects via the specific receptor-succinate/GPR91. The authors state that succinate/GPR91 intensifies the post-ischemic vascularization and reduces the infarction region in a model of traumatic brain injury [30]. It should be noted in this aspect that today the search for interaction between the immunity, inflammation and metabolic changes is the most rapidly developing field of medical studies. The studies in this field indicate that such metabolites as NAD (+) and succinate (which regulates hypoxia-induced factor 1A) are the signals which influence the regulation of the innate immunity [31]. Other studies [22] emphasize that advances of future successes in the treatment of sepsis may be associated with metabolic interventions with the use of such substances as pyruvate and succinate.

Why the use of succinates in practical health care is not effective, while everything seems right in the experiments? It is difficult to suspect that experimental oxygen-dependent animals have other mechanisms of the tissue respiration in hypoxia [32]. To a greater extent, the failures are associated with untimely administration of succinates. According to A. A. Qutub (2007), under conditions of chronic hypoxia or completion of emergency adaptation to hypoxia, the mechanisms of HIF-1 degradation include lowered oxidizing ability, increased production of free radicals, respiratory chain enzyme mutation, since succinate is not involved in the formation of the long-term adaptation mechanisms [33]. In his recent report, A. C. Ariza (2012) proposes mechanisms which favor the influence of hypoxia and acidosis during the completion of emergency adaptation on the normal functioning of the tricarboxylic acid cycle and the possibility to reverse a certain part of the cycle [34].

Undoubtedly, all these potentially beneficial concepts require the thorough testing before implementation in the routine clinical practice. For example, the study performed by Yu. V. Zarzhetsky et al. (1994) assessed the role of succinates in critical conditions (in the early post-resuscitation period) [35]. The general conclusions made by the authors were more than positive, because the administration of 10% sodium succinate at a dose of 20 mg/kg to experimental animals in the early post-resuscitation period stopped or completely prevented manifestations of oxidative stress associated with decreased dystrophic changes in the cerebral cortex and cerebellum. According to the authors (and it coincides with the above mentioned studies), obtained results were due to lowered free radical oxi-



ности ферментов, увеличение продукции свободных радикалов, мутации ферментов дыхательной цепи, т.к. сукцинат не участвует в формировании долгосрочных механизмов адаптации [33]. В работе А. С. Ариза (2012) указываются механизмы, которые способствуют тому, что гипоксия и ацидоз в завершении срочной адаптации могут влиять на нормальное функционирование цикла трикарбоновых кислот и «побудить часть цикла вращаться в обратном направлении» [34].

Ю. В. Заржецкий и соавт. (1994) оценивали эффекты сукцинатов в раннем постреанимационном периоде [35]. Введение 10% сукцината натрия экспериментальным животным в дозе 20 мг/кг купировало или полностью предотвращало проявление окислительного стресса и характеризовалось меньшими дистрофическими изменениями в коре мозга и в мозжечке. Это происходит, по мнению авторов (и оно совпадает с вышеприведенными зарубежными исследованиями) за счет снижения уровня свободно-радикального окисления, что способствует минимализации деструкции клеточной мембраны нейронов и способствует более полному восстановлению структур и функций мозга [35]. Однако, не все дозы вводимого сукцината имеют одинаковый положительный эффект. Возможно, это связано с использованием высоких доз (100 и 200 мг/кг) и концентрированного (10%) раствора. Введение человеку 1,5% сукцината натрия в дозе 100 или 200 мг/кг (что соответствует 2–10 литров р-ра) превышает в 2–4 раза полный суточный синтез эндогенного сукцината, что вряд ли будет способствовать устранению митохондриальной дисфункции.

И тем не менее, «география» использования препаратов на основе янтарной кислоты в медицине критических состояний довольно широка, что подчеркивает востребованность сукцинатов при гипоксии различной этиологии, так как механизм усвоения кислорода на уровне тканей страдает в любом случае. Б. Н. Шах и соавт. (2014) отмечают, что у 30 пострадавших, перенесших эпизод тяжелой гипоксии смешанного генеза, включение в состав стандартной инфузионной программы сукцинат-содержащего препарата — реамберина сопровождалось достоверным увеличением минутного потребления кислорода с  $281,5 \pm 21,2$  мл/мин до  $310,4 \pm 24,4$  мл/мин [36]. Выделение  $\text{CO}_2$  при этом снизилось (в среднем с  $223,3 \pm 6,5$  до  $206,5 \pm 7,59$  мл/мин). Внутривенная инфузия 800 мл 1,5% раствора реамберина повышала буферную емкость артериальной крови, что проявлялось изменением рН, ВЕ и  $\text{HCO}_3^-$ . Авторы отмечали также тенденцию к снижению содержания лактата в смешанной венозной крови. И, напротив, при внутривенном введении 400 мл 10% раствора глюкозы достоверных изменений основных показателей кислотно-основного обмена отмечено не было [36], что подтверждает предположение о различии в метаболизме этих субстратов.

В другом клиническом исследовании (А. Ю. Яковлев и соавт., 2011), проведенном у 326 мужчин в возрасте от 36 до 68 лет с раком легкого, отмечается положительный эффект коррекции периперационных метаболических нарушений с помощью периперационного сплинга питатель-

vation level favoring the minimum destruction of the neuronal cell membrane and promoting more complete recovery of the cerebral functions and structures [35]. However, the authors note that not all doses of administered succinate have an equal positive effect. It is possible that the negative effect is associated with the use of high doses (100 and 200 mg/kg) and a concentrated (10%) solution. This emphasizes once more the known postulate that «any drug is poison and any poison is drug, all depends on the dose». Of course, the administration of 1.5% sodium succinate in a dose of 100 or 200 mg/kg (that is equal to 2–10 liters) in humans will exceed the full daily synthesis of endogenous succinate 2 or 4 times that will hardly favor the elimination of mitochondrial dysfunction.

Nevertheless, the «geography» of the use of drugs based on succinic acid in critical care medicine is quite wide that emphasizes the relevance of succinates in hypoxia of different etiology, since the mechanism of oxygen consumption at the tissue level is affected in any case. The recently published clinical study performed by B.N. Shakh et al. (2014) included 30 patients who had a severe hypoxia episode of mixed genesis. The standard infusion program for this group included succinate-containing drug Reamberin 1.5% in a total daily dose of 800 ml [36]. The infusion of a 1.5% Reamberin solution was associated with a significant increase in the minute oxygen consumption, from  $281.5 \pm 21.2$  ml/min to  $310.4 \pm 24.4$  ml/min. At the same time, the release of  $\text{CO}_2$  lowered (on average from  $223.3 \pm 6.5$  to  $206.5 \pm 7.59$  ml/min). The intravenous infusion of 800 ml of a 1.5% Reamberin solution increased the buffer capacity of the arterial blood that was manifested by the changes in pH, BE and  $\text{HCO}_3^-$ . The authors noted an evident trend in decreasing the lactate level in the mixed venous blood. On the contrary, any confident changes in the main parameters of the acid-base metabolism were not observed after the intravenous infusion of 400 ml of a 10% glucose solution [36] that confirmed the assumption on the difference in the metabolism of these substrates.

Another clinical study (A. Yu. Yakovlev et al, 2011), which included 326 men aged 36 to 68 years with lung cancer, shows a positive corrective effect on perioperative metabolic disorders in the case of use of the perioperative sip feeding with nutritive mixtures of the «Standard» class and postoperative intravenous administration of Cytoflavin (5 days prior to surgery and 12 days after surgery, respectively) [37].

G. A. Livanov et al. (2013) treated 84 patients with severe acute intoxications caused by a psychotropic drug mixture and observed that inclusion of Reamberin in the intensive care was associated with reduced tissue hypoxia, more rapid recovery of the antioxidant protection system and lowered lipid peroxidation activity; and the correction of metabolic disorders, in its turn, resulted in improved clinical course of acute intoxications caused by a neurotropic poison. This was manifested in a decrease in the duration of the coma period, a decrease in the length of the patients' stay at the resuscitation and critical care department, and a reduction in mortality [38]. The above authors

ными смесями класса «Стандарт» и послеоперационного внутривенного введения цитофлавина (5 дней до операции и 12 дней после операции соответственно) [37].

Г. А. Ливанов и соавт. (2013) отмечают, что включение в интенсивную терапию в процессе лечения 84 больных с острыми тяжелыми отравлениями смесью психотропных веществ реамберина сопровождается уменьшением гипоксии тканей, более быстрым восстановлением системы антиоксидантной защиты и снижением активности процессов перекисного окисления липидов, а коррекция метаболических расстройств, в свою очередь, приводит к улучшению клинического течения острых отравлений нейротропными ядами. Это проявляется сокращением длительности коматозного периода, уменьшением времени пребывания больных в ОРИТ и снижением летальности [38]. Авторы считают, что препараты, содержащие в своем составе сукцинат, способны компенсировать метаболический ацидоз, так как их применение сопровождается увеличением потребления кислорода и активацией процессов аэробного окисления. Многие авторы [36–38] полагают, что основу антигипоксикантных свойств сукцинатов (реамберин и цитофлавин) составляет их способность восстанавливать процессы внутриклеточного аэробного метаболизма благодаря коррекции внутриклеточного метаболического ацидоза и увеличения буферной емкости крови. В то же время, многие вопросы нарушений метаболизма при критических состояниях требуют дальнейших исследований [61–63].

По всей видимости, механизм срочной адаптации к гипоксии при критических состояниях развивается с характерным уменьшением количества сукцината (как субстрата для фермента, количество которого напротив, увеличивается). Это позволяет проводить коррекцию его дефицита растворами сукцинатов с перспективой увеличения потребления кислорода, активации процессов аэробного окисления и восстановления процессов внутриклеточного аэробного метаболизма за счет обеспечения фермента сукцинатдегидрогеназы необходимым количеством субстрата.

По мнению большого числа авторов [39–60] дальнейшее изучение положительных эффектов применения сукцинатов при различных критических состояниях имеет хорошие клинические перспективы. Нужно только вводить сукцинаты своевременно (в период ранней адаптации к гипоксии), в соответствующих дозах и создавать им условия (устранение «кризиса микроциркуляции» и адекватная доставка кислорода на уровне тканей) для выполнения поставленной задачи — восстановления окислительного фосфорилирования и устранения, тем самым, митохондриальной дисфункции.

#### Литература

1. Krebs H.A., Kornberg H.L., Burnon K. A survey of the energy transformations in living matter. *Ergeb. Physiol.* 1957; 49: 212–298. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02269485>. PMID: 13609573
2. Krebs H.A. Some aspects of the energy transformation in living matter. *Br. Med. Bull.* 1953; 9 (2): 97–104. PMID: 13059391
3. Stoner H.B., Threlfall C.J. The effect of nucleotide and ischaemic shock on the level of energy-rich phosphates in the tissues. *Biochem. J.* 1954; 58 (1): 115–222. PMID: 13198861

supported that the drugs containing succinate can compensate metabolic acidosis, since the use of them is associated with an increase in oxygen consumption and activation of aerobic oxidation processes. Several other studies [36–38] provided similar conclusions that antihypoxant properties of succinates (Reamberin and Cytoflavin) derived from the recovery of intracellular aerobic metabolism processes due to the correction of intracellular metabolic acidosis and an increase in the blood buffer capacity. This is very closely associated with the results of the studies performed by other authors and confirms once more the rightfulness of B. Krebs's opinion expressed as far back as 1953. However, numerous problems of altered metabolism in critical illness remain unclarified and need intensive studies [61–63].

Thus, the development of mitochondrial dysfunction, subsequent organ disorders and polyorgan failure in patients with different pathology in the period of emergency adaptation to hypoxia may occur only due to energy resource mobilization: their centralization, intensification of carbohydrate, fat and protein catabolism, as well as inhibition of anabolic processes in tissues. Evidently, the mechanism of emergency adaptation to hypoxia in critical conditions develops with a typical decrease in the succinate quantity (as the substrate for the enzyme the concentration of which is on the contrary increases). This makes it possible to correct its deficit with the use of succinate solutions with the evident perspective of increased oxygen consumption, activated aerobic oxidation processes, and recovery of intracellular aerobic metabolism processes due to providing the enzyme succinate dehydrogenase with the required substrate quantity.

According to many authors [39–60], the positive effect of the administration of succinates in several critical conditions opens good prospects and should be further studied. The results of the use of succinates in different critical conditions (surgery, therapy, endocrinology, neurology and neurosurgery, infections, gynecology, obstetrics and perinatology) in the Russian practice allow to conclude that the experimental findings are confirmed by clinical studies published in authoritative Russian journals. However, succinates should be administered in proper time (during the early adaptation to hypoxia), in appropriate doses, and it is necessary to develop specific conditions (elimination of microcirculation crisis and adequate oxygen supply at the tissue level) for fulfilling the set task, i. e. for the recovery of oxidative phosphorylation and elimination of mitochondrial dysfunction.

#### References

1. Krebs H.A., Kornberg H.L., Burnon K. A survey of the energy transformations in living matter. *Ergeb. Physiol.* 1957; 49: 212–298. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02269485>. PMID: 13609573
2. Krebs H.A. Some aspects of the energy transformation in living matter. *Br. Med. Bull.* 1953; 9 (2): 97–104. PMID: 13059391
3. Stoner H.B., Threlfall C.J. The effect of nucleotide and ischaemic shock on the level of energy-rich phosphates in the tissues. *Biochem. J.* 1954; 58 (1): 115–222. PMID: 13198861
4. Threlfall C.J., Stoner H.B. Studies on the mechanism of shock, the effect of limb ischaemia on the phosphates of muscle. *Br. J. Exp. Pathol.* 1957; 38 (4): 339–356. PMID: 13460179

4. Threlfall C.J., Stoner H.B. Studies on the mechanism of shock, the effect of limb ischaemia in the phosphates of muscle. *Br. J. Exp. Pathol.* 1957; 38 (4): 339–356. PMID: 13460179
5. He W., Miao F.J., Lin D.C., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J., Chen J.L., Tian H., Ling L. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature.* 2004; 429 (6988): 188–193. <http://dx.doi.org/10.1038/nature02488>. PMID: 15141213
6. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence.* 2014; 5 (1): 66–72. <http://dx.doi.org/10.4161/viru.26907>. PMID: 24185508
7. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 2011; 1: 3–19.
8. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M., McGettrick A.F., Goel G., Frezza C., Bernard N.J., Kelly B., Foley N.H., Zheng L., Gardet A., Tong Z., Jany S.S., Corr S.C., Haneklaus M., Caffrey B.E., Pierce K., Walmsley S., Beasley F.C., Cummins E., Nizet V., Whyte M., Taylor C.T., Lin H., Masters S.L., Gottlieb E., Kelly V.P., Clish C., Auron P.E., Xavier R.J., O'Neill L.A. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 $\beta$  through HIF-1 $\alpha$ . *Nature.* 2013; 496 (7444): 238–242. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11986>. PMID: 23535595
9. Nikam A., Patankar J.V., Lackner C., Schöck E., Kratky D., Zatloukal K., Abuja P.M. Transition between acute and chronic hepatotoxicity in mice is associated with impaired energy metabolism and induction of mitochondrial heme oxygenase-1. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e66094. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066094>. PMID: 23762471
10. Koivunen P., Hirsilä M., Remes A.M., Hassinen I.E. Kivirikko K.I., Myllyharju J. Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolism and stabilization of HIF. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (7): 4524–4532. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M610415200>. PMID: 17182618
11. Gellerich F.N., Trumbeckaite S., Hertel K., Zierz S., Müller-Werdan U., Werdan K., Redl H., Schlag G. Impaired energy metabolism in hearts of septic baboons: diminished activities of Complex I and Complex II of the mitochondrial respiratory chain. *Shock.* 1999; 11 (5): 336–341. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199905000-00006>. PMID: 10353539
12. Porta F., Takala J., Weikert C., Bracht H., Kolarova A., Lauterburg B.H., Borotto E., Jakob S.M. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function. *Crit. Care.* 2006; 10 (4): R118. PMID: 16895596
13. Ferreira F.L., Ladrrière L., Vincent J.L., Malaisse W.J. Prolongation of survival time by infusion of succinic acid dimethyl ester in a caecal ligation and perforation model of sepsis. *Horm. Metab. Res.* 2000; 32 (8): 335–336. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-978647>. PMID: 10983631
14. Malaisse W.J., Nadi A.B., Ladrrière L., Zhang T.M. Protective effects of succinic acid dimethyl ester infusion in experimental endotoxemia. *Nutrition.* 1997; 13 (4): 330–341. [http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007\(97\)83056-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007(97)83056-0). PMID: 9178284
15. Singer M., De Santis V., Vitale D., Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet.* 2004; 364 (9433): 545–548. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16815-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16815-3). PMID: 15302200
16. Rudiger A., Singer M. The heart in sepsis: from basic mechanisms to clinical management. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2013; 11 (2): 187–195. <http://dx.doi.org/10.2174/157016113805290227>. PMID: 23506497
17. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9 Suppl): S441–S448. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000278049.48333.78>. PMID: 17713391
18. Herlein J.A., Fink B.D., Henry D.M., Yorek M.A., Teesch L.M., Sivitz W.I. Mitochondrial superoxide and coenzyme Q in insulin-deficient rats: increased electron leak. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011; 301 (6): R1616–R1624. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00395.2011>. PMID: 21940403
19. 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; 35 (9): 2150–2155. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000281448.00095.4d>. PMID: 17855829
20. Lin A.P., Anderson S.L., Minard K.I., McAlister-Henn L. Effects of excess succinate and retrograde control of metabolite accumulation in yeast tricarboxylic cycle mutants. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (39): 33737–33746. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.266890>. PMID: 21841001
21. Whelan S.P., Carchman E.H., Kautza B., Nassour I., Mollen K., Escobar D., Gomez H., Rosengart M.A., Shiva S., Zuckerbraun B.S. Polymicrobial sepsis is associated with decreased hepatic oxidative phosphorylation and an altered metabolic profile. *J. Surg. Res.* 2014; 186 (1): 297–303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.08.007>. PMID: 24054495
22. Protti A., Singer M. Bench-to bedside review: Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit. Care.* 2006; 10 (5): 228–232. PMID: 16953900
23. Trumbeckaite S., Kuliaviene I., Deduchovas O., Kincius M., Baniene R., Virketyte S., Bukauskas D., Jansen E., Kupcinskis L., Borutaitė V., Gulbinas A. Experimental acute pancreatitis induces mitochondrial

## Reviews

23. Trumbeckaitė S., Kuliaviene I., Deduchovas O., Kincius M., Baniene R., Virketyte S., Bukauskas D., Jansen E., Kupčinskas L., Borutaite V., Gulbinas A. Experimental acute pancreatitis induces mitochondrial dysfunction in rat pancreas, kidney and lungs but not in liver. *Pancreatology*. 2013; 13 (3): 216–224. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2013.04.003>. PMID: 23719591
24. Maléth J., Rakonczay Z.Jr., Venglovecz V., Dolman N.J., Hegyi P. Central role of mitochondrial injury in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2013; 207 (2): 226–235. <http://dx.doi.org/10.1111/apha.12037>. PMID: 23167280
25. Щербак Н.С., Гагауздыа М.М., Юкина Г.Ю., Баранцевич Е.Р., Томсон В.В., Шляхто Е.В. Ишемическое посткондиционирование ингибирует активность сукцинатдегидрогеназы при ишемии-реперфузии головного мозга. Тезисы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Инновационные технологии в нейроэндокринологии, нейронауках и гематологии». СПб.; 2013: 36.
26. Leach R.M., Hill H.M., Snetkov V.A., Robertson T.P., Ward J.P.T. Divergent roles of glycolysis and the mitochondrial electron transport chain in hypoxic pulmonary vasoconstriction of the rat: identity of the hypoxic sensor. *J. Physiol.* 2001; 536 (Pt 1): 211–224. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00211.x>. PMID: 11579170
27. Galley H.F. Bench-to-bedside review: Targeting antioxidants to mitochondria in sepsis. *Crit. Care*. 2010; 14 (4): 230. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9098>. PMID: 20804578
28. Andrades M.É., Morina A., Spasić S., Spasojević I. Bench-to-bedside review: sepsis – from the redox point of view. *Crit. Care*. 2011; 15 (5): 230. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10334>. PMID: 21996422
29. Tang X.L., Liu J.X., Li P., Dong W., Li L., Zheng Y.Q., Hou J.C. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2013; 38 (21): 3742–3746. PMID: 24494565
30. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F., Roy O., Honoré J.C., Noueihed B., Zhou T., Nadeau-Vallée M., Hou X., Lavoie J.C., Mitchell G., Mamer O.A., Chemtob S. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (2): 285–293. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302131>. PMID: 24285580
31. McGettrick A.F., O'Neill L.A. How metabolism generates signals during innate immunity and inflammation. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (32): 22893–22898. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R113.486464>. PMID: 23798679
32. Winslow R.M. Oxygen: the poison is in the dose. *Transfusion*. 2013; 53 (2): 424–437. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03774.x>. PMID: 22804568
33. Qutub A.A., Popel A.S. Three autocrine feedback loops determine HIF1 alpha expression in chronic hypoxia. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007; 1773 (10): 1511–1525. PMID: 17720260
34. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2012; 3: 22. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2012.00022>. PMID: 22649411
35. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Аврущенко М.Ш., Онуфриев М.В., Михалева С.Л., Гуляева Н.В., Гурвич А.М. Влияние сукцината натрия на функциональные, биохимические и морфологические показатели восстановления ЦНС у крыс после 10-минутной остановки кровообращения. *Анестезиология и реаниматология*. 1994; 5: 44–48. PMID: 7893078
36. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырмышев А.Г., Смирнов Б.Д., Кравченко-Бережная Н.Р. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 33–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>
37. 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 препаратов. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 18–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18>
38. Яковлев А.Ю., Гордеева О.С., Денисенко А.Н., Воронцов А.Ю. Perioperационная коррекция метаболизма у больных раком легкого. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 45–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-45>
39. Аитов К.А., Борисов В.А., Прокопьева П.Л., Ходус В.И. Детоксикация тяжелого течения боррелиоза с помощью соли янтарной кислоты. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2004; 4: 153–155.
40. Алексеев С.А. Применение реамберина в комплексном лечении больных с интраабдоминальной инфекцией. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2004; 2: 122–124.
41. Белявский А.Д., Исаия Л.А. О целесообразности использования реамберина и цитофлавина в интенсивной терапии ожоговой болезни. *Вестн. интенс. терапии*. 2006; 5: 225–227.
42. Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Людовская Е.В. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в период ранней неонатальной дисфункции в rat pancreas, kidney and lungs but not in liver. *Pancreatology*. 2013; 13 (3): 216–224. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2013.04.003>. PMID: 23719591
43. Maléth J., Rakonczay Z.Jr., Venglovecz V., Dolman N.J., Hegyi P. Central role of mitochondrial injury in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2013; 207 (2): 226–235. <http://dx.doi.org/10.1111/apha.12037>. PMID: 23167280
44. Shcherbak N.S., Galagudza M.M., Yukina G.Yu., Barantsevich E.R., Tomson V.V., Shlyakhto E.V. Ishemicheskoe postkondicionirovanie ingibiruet aktivnost suktinatdegidrogenazy pri ishemii-reperfuзии golovnoego mozga. Tezisy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovatsionnye tekhnologii v neuroendokrinologii, neuronaukakh i gematologii». [Ischemic postconditioning inhibits the activity of succinate dehydrogenase in cerebral ischemia-perfusion. Abstracts of the All-Russian Scientific-and-Practical Conference with International Participation on Innovative Technologies in Neuroendocrinology, Neurosciences, and Hematology]. Sankt-Peterburg; 2013: 36. [In Russ.]
45. Leach R.M., Hill H.M., Snetkov V.A., Robertson T.P., Ward J.P.T. Divergent roles of glycolysis and the mitochondrial electron transport chain in hypoxic pulmonary vasoconstriction of the rat: identity of the hypoxic sensor. *J. Physiol.* 2001; 536 (Pt 1): 211–224. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00211.x>. PMID: 11579170
46. Galley H.F. Bench-to-bedside review: Targeting antioxidants to mitochondria in sepsis. *Crit. Care*. 2010; 14 (4): 230. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9098>. PMID: 20804578
47. Andrades M.É., Morina A., Spasić S., Spasojević I. Bench-to-bedside review: sepsis – from the redox point of view. *Crit. Care*. 2011; 15 (5): 230. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10334>. PMID: 21996422
48. Tang X.L., Liu J.X., Li P., Dong W., Li L., Zheng Y.Q., Hou J.C. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2013; 38 (21): 3742–3746. PMID: 24494565
49. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F., Roy O., Honoré J.C., Noueihed B., Zhou T., Nadeau-Vallée M., Hou X., Lavoie J.C., Mitchell G., Mamer O.A., Chemtob S. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (2): 285–293. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302131>. PMID: 24285580
50. McGettrick A.F., O'Neill L.A. How metabolism generates signals during innate immunity and inflammation. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (32): 22893–22898. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R113.486464>. PMID: 23798679
51. Winslow R.M. Oxygen: the poison is in the dose. *Transfusion*. 2013; 53 (2): 424–437. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03774.x>. PMID: 22804568
52. Qutub A.A., Popel A.S. Three autocrine feedback loops determine HIF1 alpha expression in chronic hypoxia. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007; 1773 (10): 1511–1525. PMID: 17720260
53. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2012; 3: 22. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2012.00022>. PMID: 22649411
54. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Аврущенко М.Ш., Онуфриев М.В., Михалева С.Л., Гуляева Н.В., Гурвич А.М. Влияние сукцината натрия на функциональные, биохимические и морфологические показатели восстановления ЦНС у крыс после 10-минутной остановки кровообращения. *Анестезиология и реаниматология*. 1994; 5: 44–48. PMID: 7893078
55. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырмышев А.Г., Смирнов Б.Д., Кравченко-Бережная Н.Р. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 33–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>
56. 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 препаратов. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 18–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18>
57. Яковлев А.Ю., Гордеева О.С., Денисенко А.Н., Воронцов А.Ю. Perioperационная коррекция метаболизма у больных раком легкого. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 45–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-45>
58. Аитов К.А., Борисов В.А., Прокопьева П.Л., Ходус В.И. Детоксикация тяжелого течения боррелиоза с помощью соли янтарной кислоты. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2004; 4: 153–155.
59. Алексеев С.А. Применение реамберина в комплексном лечении больных с интраабдоминальной инфекцией. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2004; 2: 122–124.
60. Белявский А.Д., Исаия Л.А. О целесообразности использования реамберина и цитофлавина в интенсивной терапии ожоговой болезни. *Вестн. интенс. терапии*. 2006; 5: 225–227.
61. Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Людовская Е.В. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в период ранней неонатальной

- адаптации. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005; 4 (1): 20–25.
43. Волчегорский И.А., Москвичева М.Г., Чащина Е.Н. Эффективность производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы. *Клиническая медицина*. 2004; 82 (11): 31–35. PMID: 15656396
  44. Галушка С.В., Назаров Б.Ф., Власенко А.В. Применение растворов гидроксипропилкрахмала и реамберина в комплексном лечении тяжелого гестоза. *Анестезиология и реаниматология*. 2004; 6: 44–47. PMID: 15717519
  45. Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Островский Ю.П., Севрук Т.В., Устинова И.Б., Петров Ю.П. Фармакологическая защита миокарда при коронарном шунтировании у больных постинфарктной стенокардией. *Вестн. интенс. терапии*. 2007; 2: 36–42.
  46. Герасименко А.В. Мембранодестабилизирующие процессы в печени панкреатогенного характера и их коррекция. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (4/1): 126–129.
  47. Доминова Н.М., Курбанов К.М., Мухиддинов Н.Д. Интенсивная терапия печеночной недостаточности при хирургическом лечении очаговых заболеваний печени. *Эфферентная терапия*. 2007; 13 (2): 66–69.
  48. Коломоец А.В., Мосенцев Н.Н. Роль реамберина в модуляции метаболического ответа в альбуминемии. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2006; 1: 81–89.
  49. Лазарев В.В., Михельсон В.А., Хелинская И.А., Агавельян Э.Г., Кошко О.В., Сафронова Л.А., Болтунова Е.С., Румянцев С.А. Первый опыт применения реамберина в анестезиологическом обеспечении новорожденных. *Детская хирургия*. 2003; 6: 34–38.
  50. Лазарев В.В., Хелинская И.А., Клебанов Г.И., Линькова Т.В., Фридлянд М.И., Попова Т.Г. Влияние раствора «Реамберин 1.5% для инфузии» на антиоксидантную активность плазмы крови в постнаркозном периоде у детей. *Вестн. интенс. терапии*. 2004; 4: 28–31.
  51. Ливанов Г.А., Мороз В.В., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Андрианов А.Ю., Базарова В.Г. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями. *Анестезиология и реаниматология*. 2003; 2: 51–54. PMID: 12939945
  52. Моргунов С.С. Антигипоксанта терапия тканевой гипоксии и коррекция процессов свободно-радикального окисления при острой кровопотере. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (4/1): 136–139.
  53. Привалов А.А., Холманских Н.В., Обухов Н.Г., Свиридова Л.К. Применение реамберина в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (4): 28–29.
  54. Ржевская Р.Е. Мембранотропное и дезинтоксикационное действие реамберина в комплексе интенсивной терапии у больных с тяжелой внебольничной пневмонией. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2005; 2: 112–114.
  55. Сединкин В.А., Клигуненко Е.Н. Реамберин в интенсивной терапии диабетического кетоацидоза. *Вестн. интенс. терапии*. 2006; 2: 74–77.
  56. Фуфаев Е.В., Тулунов А.Н. Реамберин в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2005; 1: 137–139.
  57. Фуфаев Е.Е., Бельских А.Н., Тулунов А.Н. Коррекция реамберин (меглумин натрия сукцинат) свободно-радикального окисления при деструкциях легких. *Вестн. интенс. терапии*. 2007; 1: 86–90.
  58. Яковлев А.Ю., Бояринов Г.А., Мухина И.В. Коррекция метаболизма у больных перитонеальным сепсисом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2005; 3: 127–130.
  59. Заречнова Н.В., Яковлев А.Ю. Возможности профилактики послеоперационных осложнений у больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию. *Вестн. интенс. терапии*. 2006; 5: 294–297.
  60. Яковлев А.Ю. Коррекция метаболизма больных перитонитом — к вопросу о средствах и тактике применения антигипоксантов. *Вестн. интенс. терапии*. 2007; 1: 91–94.
  61. Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжелыми отравлениями метадонном. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>
  62. Заболотских И.Б., Сильков С.В., Величко Д.С., Федоренко А.А. Артерио-венозная разница параметров гемостаза у реанимационных больных с различными типами энергодифицита. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (4): 23–29. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-23>
  63. Мороз В.В., Силачев Д.Н., Плотицкий Е.Ю., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В. Механизмы повреждения и защиты клетки при ишемии/реперфузии и экспериментальное обоснование применения препаратов на основе лития в анестезиологии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 63–72. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-63>
- Поступила 16.06.14**
40. Alekseyev S.A. Primenenie reamberina v kompleksnom lechenii bolnykh s intraabdominalnoi infektsiei. [Use of reamberin in the combination treatment of patients with intraabdominal infection]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii Imeni I.I.Mechnikova*. 2004; 2: 122–124. [In Russ.]
  41. Belyagovskiy A.D., Isayan L.A. O tselesoobraznosti ispolzovaniya reamberina i tsitoflavina v intensivnoi terapii ozhogovoi bolezni. [On the expediency of using reamberin and cytoflavin in the intensive therapy of burn disease]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2006; 5: 225–227. [In Russ.]
  42. Volodin N.N., Rogatkin S.O., Lyudovskaya E.V. Lechenie detei, perenneshikh perinatalnuyu gipoksiyu v period rannei neonatalnoi adaptatsii. [Treatment of children undergoing perinatal hypoxia during early neonatal adaptation]. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. 2005; 4 (1): 20–25. [In Russ.]
  43. Volchegorskiy I.A., Moskvicheva M.G., Chashchina E.N. Effektivnost proizvodnykh 3-oksipiridina i yantarnoi kisloty u bolnykh sakharnym diabetom s sindromom diabeticheskoi stopy. [Efficacy of derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid in diabetic patients with the diabetic foot]. *Klinicheskaya Meditsina*. 2004; 82 (11): 31–35. PMID: 15656396. [In Russ.]
  44. Galushka S.V., Nazarov B.F., Vlasenko A.V. Primenenie rastvorov gidroksietilkrakhmala i reamberina v kompleksnom lechenii tyazhelogo gestoza. [Use of the solutions of hydroxyethyl starch and reamberin in the combined treatment of severe gestosis]. *Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2004; 6: 44–47. PMID: 15717519. [In Russ.]
  45. Gelis L.G., Medvedeva E.A., Ostrovskiy Yu.P., Sevruk T.V., Ustinova I.B., Petrov Yu.P. Farmakologicheskaya zashchita miokarda pri koronarom shuntirovani u bolnykh postinfarktnoi stenokardiei. [Pharmacological protection of the myocardium during coronary artery bypass grafting in patients with postinfarction angina]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2007; 2: 36–42. [In Russ.]
  46. Gerasimenko A.V. Membranodestabiliziruyushchie protsessy v pecheni pankreatogennogo kharaktera i ikh korrektsiya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Membrane-destabilizing pancreatic processes in the liver and their correction. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (4/1): 126–129. [In Russ.]
  47. Dominova N.M., Kurbanov K.M., Mukhiddinov N.D. Intensivnaya terapiya pechenochnoi nedostatochnosti pri khirurgicheskom lechenii ochagovykh zabolevaniy pecheni. [Intensive therapy for hepatic failure in the surgical treatment of focal liver diseases]. *Efferentnaya Terapiya*. 2007; 13 (2): 66–69. [In Russ.]
  48. Kolomoets A.V., Mosentsev N.N. Rol reamberina v modulyatsii metabolicheskogo otveta u bolnykh sepsisom. [Role of reamberin in the modulation of a metabolic response in patients with sepsis]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii Imeni I.I.Mechnikova*. 2006; 1: 81–89. [In Russ.]
  49. Lazarev V.V., Mikhelson V.A., Khelimskaia I.A., Agavelyan E.G., Kosko O.V., Safronova L.A., Boltunova E.S., Rumyantseva S.A. Perviy opyt primeneniya reamberina v anestezilogicheskom obespechenii novorozhdennykh. [The first experience with reamberin in the anesthesia maintenance of newborn babies]. *Detskaya Khirurgiya*. 2003; 6: 34–38. [In Russ.]
  50. Lazarev V.V., Khelimskaia I.A., Klebanov G.I., Linkova T.V., Fridlyand M.I., Popova T.G. Vliyaniye rastvora "Reamberin 1.5% dlya infuzii" na antigipoksantnyuyu aktivnost plazmy krovi v postnarkoznom periode u detei. [Effect of 1.5% Reamberin solution for infusion on plasma antioxidant activity in children in the postanesthesia period]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2004; 4: 28–31. [In Russ.]
  51. Livanov G.A., Moroz V.V., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Adrianov A.Yu., Bazarova V.G. Puti farmakologicheskoi korrektsii posledstviy gipoksii pri kriticheskikh sostoyaniyakh u bolnykh s ostrymi otravleniyami. [Method of pharmacological treatment of the consequences of hypoxia in critically ill patients with acute poisoning]. *Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2003; 2: 51–54. PMID: 12939945. [In Russ.]
  52. Morgunov S.S. Antigipoksantnaya terapiya tkanevoi gipoksii i korrektsii protsessov svobodno-radikalnogo okisleniya pri ostroi krovopote. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Antihypoxant therapy for tissue hypoxia and correcting free radical oxidation processes in acute blood loss. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (4/1): 136–139. [In Russ.]
  53. Privalov A.A., Kholmanskikh N.V., Obukhov N.G., Sviridova L.K. Primenenie reamberina v lechenii bolnykh s narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya (ONMK) po ishemicheskomu tipu. [Use of reamberin in the treatment of patients with cerebral ischemic circulatory disorders (CCD)]. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (4): 28–29. [In Russ.]
  54. Rzevskaya R.E. Membranotropnoe i dezintoksikatsionnoe deistvie reamberina v komplekse intensivnoi terapii u bolnykh s tyazheloi vnebolnichnoi pnevmoniei. [Membranotropic and disintoxicating effects of reamberin in a set of intensive therapy in patients with severe community-acquired pneumonia]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii Imeni I.I.Mechnikova*. 2005; 2: 112–114. [In Russ.]
  55. Sedinkin V.A., Kligenenko E.N. Reamberin v intensivnoi terapii diabeticheskogo ketoatsidoza. [Reamberin in the intensive therapy for diabetic ketoacidosis]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2006; 2: 74–77. [In Russ.]

## Reviews

56. *Fufaev E.V., Tulupov A.N.* Reamberin v kompleksnom lechenii ostrykh infektsionnykh destruktivnykh legkikh. [Reamberin in the combination treatment of acute infective lung destructions]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii Imeni I.I.Mechnikova*. 2005; 1: 137–139. [In Russ.]
57. *Fufaev E.E., Belskikh A.N., Tulupov A.N.* Korrektsiya reamberinom (meglumin natriya suksinat) svobodno-radikalnogo okisleniya pri destruktivnykh legkikh. [Reamberin (meglumine sodium succinate) correction of free radical oxidation in lung destructions]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2007; 1: 86–90. [In Russ.]
58. *Yakovlev A.Yu., Boyarinov G.A., Mukhina I.V.* Korrektsiya metabolizma u bolnykh peritonealnym sepsisom, oslozhnennym sindromom poliorgannoi nedostatochnosti. [Correction of metabolism in patients with peritoneal sepsis complicated by multiple organ dysfunction syndrome]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii Imeni I.I.Mechnikova*. 2005; 3: 127–130. [In Russ.]
59. *Zarechnova N.V., Yakovlev A.Yu.* Vozmozhnosti profilaktiki posleoperatsionnykh oslozhnenii u bolnykh, perenesshikh pankreatoduodenalnuyu rezektsiyu. [Possibilities for the prevention of postoperative complications in patients undergoing pancreatoduodenal resection]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2006; 5: 294–297. [In Russ.]
60. *Yakovlev A.Yu.* Korrektsiya metabolizma bolnykh peritonitom – k voprosu o sredstvakh i taktike primeneniya antigipoksantov. [Correction of metabolism in patients with peritonitis: on the means and tactic of using atihypoxants]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2007; 1: 91–94. [In Russ.]
61. *Batotsyrenov B.V., Livanov G.A., Andrianov A.Yu., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A.* Osobennosti klinicheskogo techeniya i korrektsiya metabolicheskikh rasstroistv u bolnykh s tyazhelymi otravleniyami metadonom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The clinical course and correction of metabolic disturbances in patients with severe methadone poisoning. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>. [In Russ.]
62. *Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Velichko D.S., Fedorenko A.A.* Arteriovenoznaya raznitsa parametrov gemostaza u reanimatsionnykh bolnykh s razlichnymi tipami energodefitsita. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The arteriovenous difference in hemostatic parameters in critically ill patients with different types of energy deficiency. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (4): 23–29. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-23>. [In Russ.]
63. *Moroz V.V., Silachev D.N., Plotnikov E.Yu., Zorova L.D., Pevzner I.B., Grebenchikov O.A., Likhvantshev V.V.* Mekhanizmy povrezhdeniya i zashchity kletki pri ishemii/reperfuzii i eksperimentalnoe obosnovanie primeniya preparatov na osnove litiya v anesteziologii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Mechanisms of cell damage and protection in ischemia/reperfusion and experimental rationale for the use of lithium-based preparations in anesthesiology. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 63–72. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-63>. [In Russ.]

Submitted 16.06.14

**Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке присуждения ученых степеней.**

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- *Анестезиология и реаниматология;*
- *Общая реаниматология.*

Новейшая система терапевтической контролируемой гипотермии **Arctic Sun 5000** – Medivance (США) оказывает протективное действие на жизненно важные органы, позволяет снизить скорость и интенсивность метаболических процессов, уменьшая потребность тканей в кислороде.

На сегодняшний день технология системы **Arctic Sun 5000** обеспечивает наиболее точный и быстрый уровень контроля температуры пациента за счет циркуляции воды в каналах манжет на гидрогелевой основе, имитирующих эффект погружения тела пациента в воду и обеспечивающих высокоэффективный, быстрый теплообмен, за счет полного и непрерывного контакта манжеты с кожей пациента.

Применение искусственной гипотермии позволяет улучшить исход у пациентов с:

- Остановкой сердца (постреанимационная болезнь)
- Травматическими повреждениями головного мозга
- Инсультом
- Печеночной энцефалопатией
- Медикаментозно не купируемой лихорадкой
- Инфарктом миокарда с подъемом ST



## novalung®

Система экстракорпоральной мембранной вентиляции **iLA (interventional Lung Assist)** – **Novalung**

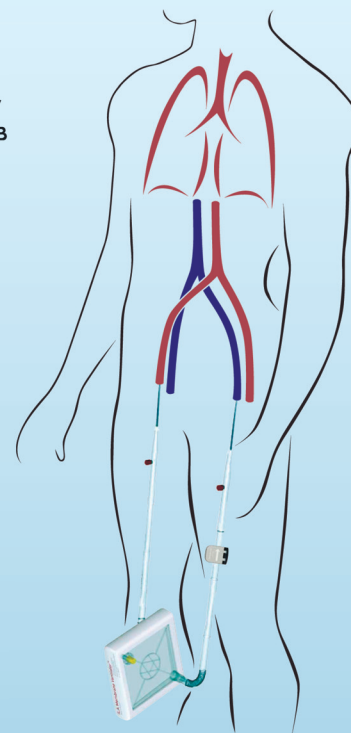
**Система iLA** обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию  $CO_2$ , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами ИВЛ.

**Система iLA** служит мостом к выздоровлению у пациентов с тяжелым: РДСВ, не прибегая к агрессивным режимам вентиляции.

**iLA** позволяет успешно лечить пациентов с не купируемым астматическим статусом, эффективно удаляя  $CO_2$  из организма в протективных режимах вентиляции.

Подсоединение **системы iLA** осуществляется пункционным методом через бедренную артерию/бедренную вену, поток крови обеспечивается за счет артерио-венозной разницы давлений, без насоса, что делает данную процедуру относительно простой и доступной в широкой клинической практике.

Объем заполнения системы составляет 250 мл.  
 Поток крови регулируемый: от 0,5 до 4,5 л/мин.



– эксклюзивный дистрибьютор в России

[www.schag.ru](http://www.schag.ru)

ЗАО «ШАГ»  
 119002, г. Москва,  
 Карманицкий пер., д. 9  
 Арбат Бизнес Центр, офис 501А  
 т. +7 (495) 956-13-09,  
 ф. +7 (495) 956-13-10

ООО «ШАГ Северо-Запад»  
 193318, г. Санкт-Петербург,  
 ул. Ворошилова, д. 2  
 Бизнес Центр «Охта», офис 206  
 т. +7 (812) 440-92-21,  
 ф. +7 (812) 440-73-90

ООО «ШАГ-Юг»  
 344091,  
 г. Ростов-на-Дону,  
 пр-кт Стачки, д. 245  
 т. +7 (863) 298-00-76,  
 т./ф. +7 (863) 266-74-36

# Дексалгин®

Декскетопрофен



## Скорая помощь при острой боли<sup>1</sup>



Быстрое  
начало  
действия<sup>1</sup>

Выраженный  
обезболивающий  
эффект<sup>2</sup>

Хороший  
профиль  
безопасности<sup>3</sup>

### Показания к применению:

- ▶ купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль);
- ▶ симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин®  
2. Peat S, 10th World Congress on Pain 2002, San Diego: 945-P215  
3. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

**Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®:** **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения, антикоагулянтная терапия; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; тяжелые нарушения функции печени; умеренные или тяжелые нарушения функции почек; лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании; период после проведения аортокоронарного шунтирования; бронхиальная астма, в т. ч. – в анамнезе; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или др. НПВП; тяжелая сердечная недостаточность; геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции; возраст до 18 лет; беременность и и период лактации. Дексалгин® противопоказан для невракциального введения. **С осторожностью:** ИБС; цереброваскулярные заболевания; сахарный диабет, язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; длительное применение НПВП; пожилой возраст (старше 65 лет).

**Способ применения и дозы. Раствор для инъекций:** Дексалгин® предназначен для внутривенного и внутримышечного введения. Рекомендуемая доза для взрослых: 50 мг каждые 8-12 ч. Суточная доза 150 мг. Дексалгин® предназначен для краткосрочного (не более 2-х дней) применения в период острого болевого синдрома. **Таблетки Дексалгин® 25** принимают внутрь во время еды. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 12,5 мг (1/2 таблетки) каждые 4 - 6 ч или 25 мг (1 таблетка) каждые 8 ч. Максимальная суточная доза – 75 мг. Курс лечения препаратом не должен превышать 3-5 дней. **Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Дексалгин®:** для инъекционной формы: боль в месте инъекции, тошнота, рвота. Для таблетированной формы: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диспепсия, диарея.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по применению (Дексалгин® от 30.11.11, Дексалгин® 25 от 22.10.12)



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**





# БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики  
венозной тромбоземболии

- **Оптимальный фармакологический профиль\***
- **Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений\***
- **Удобство применения в клинической практике**



\* Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

ООО «БЕРЛИН-ХЕМИ/А. МЕНАРИНИ», Германия  
123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на набережной», блок Б  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (07.06.2012)  
Отпускается по рецепту врача

# НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ. РЕАМБЕРИН®



## РЕАМБЕРИН®

15 ЛЕТ НА РЫНКЕ. ПРИМЕНЯЕТСЯ В 15 СТРАНАХ.



**Форма выпуска:**

Раствор для инфузий 1.5% в бутылках по 200 или 400 мл. или в контейнерах полимерных по 250 или 500 мл.

- ➔ Сбалансированный инфузионный раствор (на основе янтарной кислоты и электролитов).
- ➔ Оказывает положительный эффект на аэробные процессы в клетке.
- ➔ Уменьшает продукцию свободных радикалов.
- ➔ Восстанавливает энергетический потенциал клеток.



Интеллект на защите  
здоровья

ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
ФИРМА «ПОЛИСАН»  
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

Россия 192102, Санкт-Петербург,  
ул. Салова, д. 72, к. 2, лит. А  
Тел.: +7(812) 710-82-25  
Факс: +7(812) 764-62-84

