

## Влияние сукцинатов на воспалительную реакцию: обзор литературы

В.В. Лазарев<sup>ORCID\*</sup>, П.Е. Анчутин<sup>ORCID</sup>

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

### Реферат

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Эндогенный сукцинат выступает как провоспалительный фактор, экзогенный сукцинат — как противовоспалительный. Механизмы влияния сукцинатов на воспалительную реакцию до конца не изучены. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Обобщение современной научной базы по применению экзогенного сукцината для подавления воспалительной реакции. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Для поиска статей использованы международные базы данных PubMed, Web Of Science, Google Scholar, Scopus, eLibrary. Использованы запросы: «succinic acid», «amber acid», «inflammation», «meglumine sodium/solution». Поиск ограничен статьями, опубликованными в период с 2012 г. по декабрь 2022 г. Критерии включения: 1) исследования, посвященные изучению энергетического обеспечения клеток в условиях воспаления; 2) влияния сукцината на интенсивность воспалительного ответа за счет изменения энергетического обеспечения клетки; 3) корреляции энергетического обеспечения клетки с клинико-лабораторными показателями воспаления при применении сукцинатсодержащих препаратов; 4) оригинальные исследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Первоначальный идентификационный анализ включал более 200 опубликованных исследований. В результате проведенного скрининга в конечный обзор литературы были включены 84 полнотекстовые статьи, соответствующие критериям отбора: 31 обзор литературы, 24 из которых посвящены провоспалительным эффектам эндогенного сукцината, 7 — противовоспалительному эффекту экзогенного сукцината в составе сукцинатсодержащих препаратов, а также 53 оригинальные научные статьи: 27 статей посвящены изучению молекулярных механизмов эндогенного сукцината, 26 статей — изучению клинического применения сукцинатсодержащих препаратов. **ВЫВОДЫ:** Роль эндогенного сукцината определена как важнейшего провоспалительного фактора. Экзогенный

## Effects of succinates on the inflammatory response: a review

V.V. Lazarev<sup>ORCID\*</sup>, P.E. Anchutin<sup>ORCID</sup>

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

### Abstract

**INTRODUCTION:** Endogenous succinate functions as a pro-inflammatory factor, while exogenous succinate — as an anti-inflammatory factor. The mechanisms of effect of succinates on the inflammatory response are not fully understood. **OBJECTIVE:** Generalization of the current scientific knowledge on the use of exogenous succinate in inhibition of the inflammatory response. **MATERIALS AND METHODS:** The PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus, and eLibrary international databases were used to search for relevant articles. The search keywords were: “succinic acid”, “amber acid”, “inflammation”, “meglumine sodium/solution”. The search was limited to articles published between 2012 and December 2022. The inclusion criteria were: 1) research focused on the cellular energy supply in inflammation; 2) effects of succinate on the inflammatory response intensity due to changes in the cellular energy supply; 3) correlation of the cellular energy supply with clinical and laboratory inflammatory indicators when succinate-containing drugs are used; 4) original studies. **RESULTS:** The initial identification analysis included over 200 published studies. After the screening, 84 full-text articles meeting the selection criteria were included in the final review: 31 literature reviews, 24 of which are dedicated to the pro-inflammatory effects of endogenous succinate, and 7 — to the anti-inflammatory effect of exogenous succinate in succinate-containing agents; and 53 original scientific articles: 27 articles are dedicated to the research of molecular mechanisms of endogenous succinate, and 26 articles are dedicated to the study of the clinical use of succinate-containing drugs. **CONCLUSIONS:** Endogenous succinate is defined as the most important pro-inflammatory factor. Exogenous succinate has a pronounced anti-inflammatory effect mediated by normalization of the immune cell energy supply in hypoxia. No studies have been found on the differences in the mechanism of action of endogenous and exogenous succinate.

сукцинат оказывает выраженное противовоспалительное действие, опосредованное нормализацией энергетического обеспечения иммунных клеток в условиях гипоксии. Не найдено исследований, посвященных различиям механизма действия эндогенного и экзогенного сукцината.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сукцинат, натрия меглүмина сукцинат, сукцинатсодержащие препараты, воспаление, противовоспалительный эффект

\* *Для корреспонденции:* Лазарев Владимир Викторович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: 1dca@mail

☑ *Для цитирования:* Лазарев В.В., Анчутин П.Е. Влияние сукцината на воспалительную реакцию: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;3:155–165. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-155-165>

📧 *Поступила:* 19.02.2023

📧 *Принята к печати:* 03.06.2023

📧 *Дата онлайн-публикации:* 28.07.2023

**KEYWORDS:** succinic acid, meglumine sodium succinate, succinate-containing drugs, reamberin, inflammation, anti-inflammatory

\* *For correspondence:* Vladimir V. Lazarev — M.D., Ph.D., Professor, Chairman of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Department of School of Continuing Medical Education, Pirogov Russia National Research Medical University, Moscow, Russia; e-mail: 1dca@mail.ru

☑ *For citation:* Lazarev V.V., Anchutin P.E. Effects of succinates on the inflammatory response: a review. Annals of Critical Care. 2023;3:155–165. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-155-165>

📧 *Received:* 19.02.2023

📧 *Accepted:* 03.06.2023

📧 *Published online:* 28.07.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-3-155-165

## Введение

Основным источником энергии биохимических реакций в организме человека являются фосфатные связи, аккумулированные в форме аденозинтрифосфата (АТФ). Источником двух молекул АТФ является глюкоза, которая в процессе гликолиза трансформируется в пируват, затем ацетил-коэнзим А, а после, в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) или цикле лимонной кислоты (Кребса), осуществляемом в матриксе митохондрий, — в никотинамидадениндинуклеотид и флавинадениндинуклеотид. Эти две молекулы, являясь донорами электронов, переносят их в митохондриальной цепи в процессе окислительного фосфорилирования (ОФ), в результате которого образуются еще 34 молекулы АТФ [1]. Указанный путь функционирует в идеальных условиях достаточного количества кислорода.

То, как клетки компенсируют снижение энергоэффективности, несмотря на их высокие адаптационные способности к гипоксии, еще требует глубокого изучения. В условиях гипоксии гликолиз завершается образованием лактата вместо ацетил-коэнзима А. Гипоксический стресс препятствует функционированию высокоэффективного пути ОФ и ограничивает выработку АТФ гликолизом.

Существует четыре митохондриальных ферментативных комплекса: I — никотинамидадениндинуклеотид дегидрогеназа, II — сукцинатдегидрогеназа, III — цитохром С-редуктаза и IV — цитохром С-оксидаза. В условиях гипоксии происходит дезорганизация работы дыхательной цепи переноса электронов с поэтапным нарушением работы ферментативных I, III и IV комплексов. Основная роль принадлежит активации сукцинатаксидазного пути окисления — комплекс II. Активность данного пути ограничена во времени и значительно ослабевает при длительном дефиците кислорода. Итогом дезорганизации дыхательной цепи является недостаток АТФ, который приводит к активации гликолиза, накоплению лактата, развитию ацидоза с последующим аутоингибированием гликолиза. Энергодефицит и одноэлектронный перенос в дыхательной цепи инициирует образование свободных радикалов, активных форм кислорода [2]. В условиях нормоксии десять основных ферментов гликолиза диффузно локализованы по всей цитоплазме клетки. В условиях гипоксии ферменты гликолиза разделяются на цитоплазматические структуры. Биофизические исследования показали, что цитоплазматические структуры обладают свойствами разделенных по фазе биомолекулярных конденсатов, которые

аналогичны свойствам стресс-гранул. Объединение нескольких ферментов гликолиза посредством разделения фаз может действовать для усиления активности всего пути и увеличения скорости реакции, критической для выработки энергии, формируя метаболон — надмолекулярный комплекс ферментов, катализирующих последовательные стадии метаболического пути и структурных элементов клетки, — во время гипоксического стресса. Гипоксия сопровождается развитием практически всех критических состояний. Ее значение в интенсивной терапии крайне велико [3].

Сукцинат образуется в цикле Кребса в результате гидролитического высвобождения коэнзима А, катализируемого сукцинил-коэнзим А синтетазой. В обход ЦТК сукцинат образуется через шунт гамма-аминомасляной кислоты, в котором глутамин используется для синтеза глутамата, гамма-аминомасляной кислоты, янтарного полуальдегида и в конечном счете сукцината [2, 4]. Комплекс сукцинил-коэнзим А синтетаза состоит из двух субъединиц —  $\alpha$  и  $\beta$ , обеспечивающих его каталитическую активность. Сукцинил-коэнзим А синтетаза отщепляет сукцинил-коэнзим А, донором  $H^+$  становится  $H_3PO_4$ , оставшаяся фосфорная группа  $H_2PO_4$  присоединяется к гуанидиндифосфату или аденозиндифосфату с последующим образованием гуанозинтрифосфата или АТФ. Энергетическая ценность 1 молекулы гуанозинтрифосфата = 1 молекуле АТФ. Образование гуанозинтрифосфата и АТФ в цикле Кребса является реакцией субстратного фосфорилирования, как и синтез АТФ при гликолизе. В шестой стадии цикла лимонной кислоты сукцинат окисляется до фумарата под действием оксидоредуктазы. Накопление сукцината происходит в митохондриальном матриксе, где в результате его окисления сукцинатдегидрогеназой он выступает донором электронов для дыхательной цепи. Основным реципиентом высвобождающихся электронов выступает никотинамидадениндинуклеотид [5]. Очевидно, что нормализация энергетического обеспечения клетки в условиях гипоксии позволит обеспечить адекватный уровень иммунного ответа за счет синтеза и функционирования достаточного количества клеток иммунной системы и медиаторов. В этой связи актуальным является поиск лекарственных препаратов, позволяющих обеспечить клетку необходимым количеством энергии в условиях гипоксии. Одним из направлений является доставка в клетку субстанций, позволяющих запустить ЦТК или процесс ОФ. Сукцинатсодержащие препараты способны снизить или полностью ликвидировать энергетический дефицит в условиях гипоксии. Беспрепятственно проникая в клетку, экзогенный сукцинат, в отличие от никотинамидадениндинуклеотид-зависимых субстратов, способен окисляться и воспроизводить АТФ при гипоксии в реакциях ОФ. Энергетический потенциал сукцинатных солевых растворов в условиях гипоксии превышает таковой экзогенной глюкозы [6, 7].

**Цель исследования** — обобщение современной научной базы по применению экзогенного сукцината в составе сукцинатсодержащих препаратов для подавления системной воспалительной реакции.

## Материалы и методы

### Конечные точки исследования

Первичной точкой исследования является ответ на вопрос, какой вклад вносит в подавление системной воспалительной реакции нормализация энергетического обеспечения клетки применением сукцинатсодержащих препаратов при гипоксии. Второй точкой исследования является ответ на вопрос, есть ли различия в оказываемых эффектах и механизмах функционирования экзогенного и эндогенного сукцината.

### Поиск исследований

Для поиска статей были использованы международные базы данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus, eLibrary. Поисковые запросы были сформированы 30.12.2022. Для поиска использовались следующие запросы: «succinic acid», «amber acid», «inflammation», «meglumine sodium/solution». Поиск был ограничен статьями, опубликованными в период с 2012 г. по декабрь 2022 г. Также для отбора статей был применен метод поиска по ссылкам литературы.

### Влияние энергообеспечения клетки при критических состояниях на функционирование клеток и иммунный ответ

Активированные макрофаги дифференцированно используют метаболические пути выработки энергии для поддержки максимальной активации эффекторных функций [8]. ОФ протекает в М1-макрофагах, активируемых липополисахаридом (ЛПСМ) или ЛПС + интерферон-гамма, и М2-макрофагах, активируемых интерлейкином-4 (ИЛ-4). ЛПС или интерферон-гамма способствует активации провоспалительных макрофагов, которые продуцируют провоспалительные цитокины и оксид азота [9], им принадлежит главная роль в инициации воспаления [10]. М1-макрофаги играют важную роль в борьбе с микробной инфекцией и в регуляции воспаления. М2-макрофаги участвуют в регуляции воспаления и репарации тканей. Стимуляция дендритных клеток и М1 снижает интенсивность процессов ОФ с сопутствующим увеличением гликолиза и активности пентозофосфатного пути [11]. Митохондриальный коллапс (резкое снижение выработки АТФ) происходит в дендритных клетках и ЛПСМ

как следствие выработки оксида азота из аргинина [12]. Оксид азота ингибирует митохондриальное дыхание путем нитрозилирования железо-серосодержащих белков, включая митохондриальные комплексы I, II, IV цепи переноса электронов, тем самым ингибируя транспорт электронов и последующую выработку АТФ [13]. Одним из результатов снижения выработки АТФ через ОФ в ЛПСМ является перепрофилирование митохондрий для генерации активных форм кислорода и сигнальных молекул, которые необходимы для генерации соответствующего иммунного ответа. Активированные макрофаги проявляют иммунологический, сходный с онкологическим эффект Варбурга с образованием большого количества лактата [14]. После удаления патогена из организма противовоспалительные макрофаги должны подавить воспалительную реакцию, чтобы предотвратить избыточное аутоповреждение тканей хозяина, и в этой ситуации переход на ОФ обеспечивает устойчивую поддержку клеточной биоэнергетики, необходимой для гомеостаза тканей и заживления ран [15].

В отличие от дендритных клеток и воспалительных макрофагов адаптивные иммунные клетки не уходят от ОФ. Метаболизм Т-клеток варьирует в зависимости от эффекторной функции и степени зрелости. Юные Т-клетки метаболизируют глюкозу, аминокислоты и жиры для инициации ЦТК и ОФ. Неактивные юные Т-клетки активируются лигированием рецепторов Т-клеток в сочетании с костимуляцией 3-го и 28-го кластеров дифференцировки лимфоцитов, что приводит к быстрой пролиферации и дифференцировке. Энергообеспечение данных процессов характеризуется усилением гликолиза [16].

Усиленный гликолиз также характерен для пролиферирующих клеток или клеток с высокой биосинтетической способностью (Т-клетки, активированные для выработки цитокинов). Митохондриальный метаболизм усиливается и является достаточным для поддержки активации Т-клеток даже в условиях отсутствия глюкозы [17]. Обход гликолиза путем костимуляции Т-клеток пируватом для непосредственного запуска ЦТК увеличивает экспрессию маркеров активации Т-клеток (CD25 и CD69). Митохондрии претерпевают радикальные изменения после того, как Т-клетка активируется, увеличивается их количество, масса, площадь мембраны и количество матричной дезоксирибонуклеиновой кислоты [18].

Изложенное свидетельствует о том, что повышение «энерговооруженности» клетки в условиях дефицита глюкозы и гипоксии способно улучшить противовоспалительный ответ.

### **Сигнальная роль цитокинов и эндогенных лигандов в условиях гипоксии и энергодефицита**

Цитокины Т-хелперов 2-го типа ИЛ-4 и ИЛ-13 способствуют пролиферации противовоспалительных

макрофагов, которые экспрессируют противовоспалительные цитокины: ИЛ-10, трансформирующий фактор роста бета, аргиназу 1 [19].

Эндогенный сукцинат (ЭнС) накапливается в зонах воспаления и метаболического стресса [20, 21]. Установлена ключевая роль ЭнС в активации макрофагов [22]. Сукцинат является метаболитом с высокой степенью накопления в макрофагах в ответ на стимуляцию ЛПС. ЭнС способствует усилению провоспалительной активности в макрофагах, стимулируя экспрессию ИЛ-1 $\beta$ , ключевого провоспалительного цитокина [23–25]. ЭнС действует как эндогенный алармин для поддержания выработки ИЛ-1 $\beta$ , способствуя связыванию фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ), с элементом, отвечающим на гипоксию (hypoxia response element) [26]. HIF-1 $\alpha$  подавляет ОФ, индуцируя пируватдегидрогеназы 1, 3-го типов, обеспечивает дальнейшую стабилизацию HIF-1 $\alpha$  [28]. В недавних исследованиях было продемонстрировано, что ингибирование сукцинатдегидрогеназы индуцирует стабилизацию HIF-1 $\alpha$  через подавление активных форм кислорода. Окисление сукцината в ЛПСМ косвенно ингибирует активность пируватдегидрогеназы через митохондриальные АФК, что приводит к стабилизации HIF-1 $\alpha$  и выработке ИЛ-1 $\beta$  [27]. Данный метаболический механизм важен для выживания и нормального функционирования иммунных клеток в анаэробных очагах воспаления. Ключевая роль в этом процессе принадлежит гипоксия-индуцированному фактору (HIF-1 $\alpha$ ), он позволяет клеткам адаптироваться к среде с низким содержанием кислорода в качестве ключевого акцептора кислорода [29]. Сукцинат синтезируется в митохондриальном матриксе и является лигандом для II комплекса цепи переноса электронов, снабжающего АТФ-синтазу электронами. При активации Toll-подобного рецептора 4 макрофагов стандартный ЦТК укорачивается, вызывая снижение активности сукцинатдегидрогеназы на II участке, в результате чего ограничивается окисление сукцината, происходит последующее его накопление. Как следствие, происходит увеличение выработки активных форм кислорода митохондриями и стабилизация HIF-1 $\alpha$  [30, 31].

В дендритных клетках ЭнС запускает внутриклеточную мобилизацию кальция, индуцирует миграционные реакции и действует в синергии с Toll-подобными рецепторами, индуцируя выработку провоспалительных цитокинов [32]. В ряде исследований было установлено, что экспрессия ИЛ-1 $\beta$  усиливается в дендритных клетках костного мозга мышей, подвергнутых одновременному воздействию сукцината и ЛПС [33]. Установлено, что ЭнС действует в синергизме с Toll-подобными рецепторами-3, увеличивая выработку фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). ЭнС также увеличивает способность дендритных клеток презентовать антигены Т-клеткам и индуцировать адаптивные иммунные реакции, что усиливает их провоспалительные свойства [34]. Когда дендритные клетки праймируются

одновременно ЭНС и антигеном, возрастает выработка ФНО- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$  из этих клеток [35]. В исследовании Wobben R. et al. (2013) показано, что HIF-1 $\alpha$ -дефицитные дендритные клетки демонстрируют нарушенную способность активировать Т-клетки, подтверждая предположения, что этот фактор транскрипции важен для поляризации и активации Т-клеток [36].

В исследованиях *in vitro* показано, что сукцинат может индуцировать активацию гемопоэтических стволовых клеток и регулировать их пролиферацию, миграцию и апоптоз, наряду с увеличением секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [37, 38]. Сукцинат накапливается при гипоксии во время ишемически-реперфузионного повреждения [39, 40]. Аналогичным образом ЭНС проявляет себя при воспалительных заболеваниях [41]. Повышенные количества циркулирующего ЭНС отмечаются при физиологических состояниях (интенсивная физическая нагрузка [42]) при определенных патологиях, где интенсивность его накопления зависит от тяжести гипоксии (воспалительные заболевания кишечника [43–45], сепсис [4, 46], ишемическая болезнь сердца [47], сахарный диабет 2-го типа [48], ожирение [49]). Многочисленные исследования подтвердили эффекты ЭНС как провоспалительного медиатора, накопление которого стоит рассматривать как маркер степени тяжести гипоксии. [50]. Во время воспаления ИЛ-37 восстанавливает клеточный метаболизм путем уменьшения ЭНС [51].

### Влияние экзогенного сукцината на энергообеспечение клетки в условиях гипоксии и энергодефицита

В условиях нормоксии концентрация ЭНС достигает 20 мкмоль/л [52]. Накопление ЭНС в плазме и экстрацеллюлярном матриксе является результатом его накопления в клетках, что наблюдается в условиях гипоксии [53], гипергликемии и интенсивной физической деятельности [54].

В большинстве тканей человека и млекопитающих обнаружены рецепторы, по отношению к которым ЭНС действует как лиганд. Изначально данные рецепторы считались орфанными и были отнесены к группе (сопряженных с G-белком рецептора) 91. Дальнейшие исследования показали их исключительную чувствительность к сукцинату, и рецепторы получили новое название — сукцинатные рецепторы. Активация рецепторов, сопряженных с G-белком рецептора 91, наблюдается при достижении концентрации экзогенного сукцината (ЭКС), превышающей нормальный уровень ЭНС в плазме крови в 2 раза и более ( $> 55$  мкмоль/л). Данный тип рецепторов имеет высокую степень экспрессии у тромбоцитов человека. Установлено, что происходит повышение степени их агрегации при повышении концентрации ЭНС до 300–500 мкмоль/л. Экспрессия сукцинатных рецепторов-1 обнаружена также в клетках костного мозга

человека — в популяции стволовых клеток, мегакариоцитах, эритроидном ростке [55–57].

Влияние ЭНС на воспалительный процесс опосредовано его влиянием на стабильность и активность HIF-1 $\alpha$ . Он запускает экспрессию пептидов — эритропоэтина, эндотелиального фактора роста, белков-транспортёров глюкозы 1, 3-го типа и ферментов гликолиза. В условиях гипоксии ЭНС накапливается в иммунных клетках, что также приводит к стабилизации HIF-1 $\alpha$ . Из-за повышенной экспрессии HIF-1 $\alpha$ -зависимых генов происходит быстрая выработка АТФ и активация пентозофосфатного пути, это способствует увеличению биосинтетической способности активированной клетки. ЭНС усиливает гликолиз путем протеолиза альфа-субъединицы HIF-1 $\alpha$  пролилгидроксилазой, что приводит к накоплению HIF-1 $\alpha$  и усилению гликолиза. Повышенный уровень HIF-1 $\alpha$  усиливает экспрессию генов, содержащих элементы ответа на HIF-1 $\alpha$ , включая ген ИЛ-1 $\beta$  (1b). Последние исследования указывают на то, что все клетки организма имеют рецепторы к HIF-1 $\alpha$  и способны отвечать активацией в виде экспрессии генов, в том числе кодирующих ИЛ-1 $\beta$ . В условиях нормоксии HIF-1 $\alpha$  находится в клетке в неактивном состоянии. Его активация происходит при снижении парциального напряжения кислорода и/или повышении концентрации ЭНС, что позволяет рассматривать взаимоотношение HIF-1 $\alpha$ /сукцинат как рецептор/сигнальная молекула. Роль молекулы сукцината в стабилизации HIF-1 $\alpha$  была продемонстрирована ранее в отношении рака. Мутации фермента сукцинатдегидрогеназы в таких опухолях, как парагангиома, приводила к накоплению молекул ЭНС, ингибированию пролилгидроксилазы с активацией HIF-1 $\alpha$ . Данный метаболический механизм важен для выживания и нормального функционирования иммунных клеток в анаэробных очагах воспаления, позволяя адаптироваться к среде с низким содержанием кислорода [58].

### Связь энергообеспечения при критических состояниях с лабораторными показателями воспаления и клиническими исходами

Анализ научной литературы последних десяти лет (2012–2022 гг.) показал большой интерес медицинского сообщества к сукцинатсодержащим препаратам (ССП). Их широкое применение в клинической практике дало обширное представление о роли ЭКС в подавлении воспалительной реакции при различной патологии. Противовоспалительные эффекты СПП хорошо прослеживаются на примере ряда клинических исследований.

Эндогенная интоксикация является составным компонентом синдрома системного воспалительного ответа. При острых кишечных инфекциях она обусловлена:

- накоплением среднемолекулярных пептидов в высоких концентрациях;
- накоплением продуктов естественного обмена;

- активацией агрессивных компонентов комплекса, циркулирующих иммунных комплексов;
- активацией медиаторов воспаления;
- активацией перекисного окисления липидов с накоплением активных форм кислорода и истощением системы антиоксидантной защиты, что в свою очередь приводит к деструкции мембран клеток;
- нарушением цитокинового баланса (ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α).

Включение ССП в схему лечения острых кишечных инфекций обосновывается как патогенетическое и направленное на коррекцию процессов перекисного окисления липидов. В исследовании Павелкиной В.Ф. и соавт. (2018) на 70 пациентах с сальмонеллезом, с включением в схему лечения ССП, отмечается нормализация перекисного окисления липидов за счет снижения продуктов липопероксидации — диеновых конъюгатов, диеновых кетонов, малоновых диальдегидов плазмы и эритроцитов и повышения активности антиоксидантных факторов — каталазы плазмы и эритроцитов и супероксиддисмутазы [59]. Дополнительные молекулы, по которым исследователи оценивают эффективность назначения ССП, это молекулы средней массы при длинах волн 254 и 280 нм и синергизм детоксикационных свойств альбумина по общей и эффективной концентрации альбумина [60]. Исследование Павелкиной В.Ф. и соавт. (2012) на 66 пациентах с острой кишечной инфекцией сальмонеллезной этиологии показало, что применение ССП способствует снижению молекул средней массы<sub>254</sub> с  $0,270 \pm 0,010$  условной единицы до  $0,220 \pm 0,010$ , молекул средней массы<sub>280</sub> — до  $0,256 \pm 0,010$  условной единицы. Применение ССП способствовало повышению общей концентрации альбумина у 80 % и эффективной концентрации альбумина у 90 % пациентов. Также наблюдалось снижение лейкоцитарного индекса интоксикации в 73,3 % случаев [61]. Исследование Фролова В.М. и соавт. (2013) на 66 пациентах с острой кишечной инфекцией, вызванной условно-патогенной флорой, показало, что применение ССП способствовало более стремительному снижению молекул средней массы — в 3 раза быстрее, циркулирующих иммунных комплексов — в 1,5 раза [62]. Схожие результаты опубликованы в обширном ретроспективном исследовании, проведенном Заплутановым В.А. и соавт. (2012). Было проанализировано 215 историй болезни и установлено, что включение ССП в схему лечения способствовало снижению молекул средней массы в 2,8 раза быстрее, лейкоцитарного индекса интоксикации Кальф—Калифа в 1,8 раза быстрее, лейкоцитарного индекса интоксикации по Островскому — в 1,3 раза быстрее, ядерного индекса интоксикации — в 0,86 раза быстрее [63].

Течение острой кишечной инфекции у лиц с тяжелой коморбидной патологией сопровождается потенцированием тканевой гипоксии. В исследовании Тихоновой Е.О. (2013) было включено 4 группы пациентов, от 18 до 22 че-

ловек, с коморбидной патологией (хронический алкоголизм и ишемическая болезнь сердца). Добавление в комплексную инфузионную терапию ССП способствовало быстрому купированию клинических симптомов интоксикации. Динамика выздоровления была сопоставима с таковой у пациентов с острой кишечной инфекцией без фоновой патологии, в 5,5 раза реже наблюдалось развитие абстинентного синдрома [64]. Аналогичные результаты были получены Тихоновой Е.О. и соавт. (2017) у 197 пациентов с коморбидной патологией: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, психические и поведенческие расстройства на фоне приема алкоголя [65].

Алкогольная интоксикация приводит к нарушению синтетической функции печени из-за активации свободнорадикального окисления и запуска апоптоза в гепатоцитах, а также вследствие нарушения клеточной иммунной реакции из-за нарушения рутинного энергетического обмена иммунных клеток (Т-хелперов). Активная воспалительная реакция сопровождается повышением секреции провоспалительных маркеров и снижением противовоспалительных. В недавнем исследовании, проведенном Лхагвадорж Ч., Содном Ю. в 2020 г. на 140 пациентах, показано, что включение ССП в схемы инфузионной терапии пациентов с алкогольной интоксикацией способствует нормализации уровня печеночных ферментов, снижению в крови общего билирубина, щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтрансферазы, что свидетельствует о снижении интенсивности свободнорадикального окисления в клетках печени. Выявлено достоверное повышение уровня противовоспалительных цитокинов в крови: ИЛ-4 — в 2,2 раза и ИЛ-10 — в 1,2 раза по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ) в группе применения ССП [66].

Эндогенная интоксикация при гнойно-воспалительных заболеваниях органов брюшной полости возникает в результате бурной воспалительной реакции с развитием гиперактивации симпатического звена регуляции моторики, выброса цитокинов, гормонов и метаболитов. Воспалительный ответ органов брюшной полости сопровождается парезом кишечника, ишемией его стенки с нарушением резорбтивной и барьерной функций кишки [67].

Включение ССП в схему лечения абдоминального сепсиса показало положительные эффекты, в первую очередь связанные с устранением тканевой гипоксии. В исследовании Толчкач А.Б., Долгих В.Т. (2012) на 64 пациентах с абдоминальным сепсисом было продемонстрировано, что включение ССП в схему лечения способствовало повышению фагоцитарной активности макрофагов на 3-и и 7-е сутки [68]. В аналогичной работе Орлова Ю.П. и соавт. (2013) у 23 пациентов с распространенным абдоминальным сепсисом было показано, что включение ССП в схему лечения снижает на 60 % интенсивность процессов свободнорадикального и перекисного окисления липидов: отмечено снижение уровня малондиальдегида в 2 раза, снижение концентрации

лактата в 3,8 раза [69]. В трудах Курбонова К.М. и соавт. (2016) ССП использовался для проведения кишечного лаважа. В анализ было включено 140 пациентов с распространенным гнойным перитонитом, результаты показали, что включение ССП в комплексную энтеральную коррекцию на 3-и–4-е сутки послеоперационного периода способствовало значимому снижению активности процессов перекисного окисления липидов и эндогенной интоксикации [70]. В исследование Завьялкина В.А. и соавт. (2019) было включено 327 детей с распространенным гнойным перитонитом различной этиологии. ССП назначался с целью подавления синдрома системного воспалительного ответа. Изучение динамики уровня лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, лейкоцитарного индекса интоксикации по Кальф—Калифу, С-реактивного белка показало статистически достоверное снижение этих показателей на 3-и и 5-е сутки в группе назначения ССП. Анализ динамики показателя общей концентрации альбумина показал статистически значимое восстановление на 3-и и 5-е сутки у детей в группе, где применялся ССП [71]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Юсупова Ш.А. и соавт. (2019) у 402 детей с распространенным аппендикулярным перитонитом. Антецедентный скрининг пациентов показал увеличение числа общих лейкоцитов (в 1,7–2,3 раза), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации свыше 2,0 единицы (в 4,1 раза), двукратное уменьшение концентрации супероксиддисмутазы и каталазы, повышение концентрации малондиальдегида и среднемолекулярных пептидов более чем в 2 раза [72].

Значительный вклад в оценку противовоспалительных свойств ССП принадлежит исследованиям при коронавирусной инфекции. В исследовании Симутиса И.С. и соавт. (2021), проведенном на 12 пациентах с коронавирусной пневмонией, противовоспалительные эффекты путем включения ССП в схему лечения были подтверждены на основании статистически значимой динамики уровня лейкоцитов, ферритина, С-реактивного белка, фибриногена, тромбоцитов. Исследователи полагают, что подобные эффекты ССП могут быть объяснены несколькими механизмами действия [73]:

1. Молекулы ЭнС, накапливающегося в макрофагах при повышении их метаболической активности, поддерживают в них провоспалительную программу через стабилизацию транскрипционного фактора NF- $\kappa$  [74].
2. ЭкС, вероятнее всего, действует через специализированные сукцинатные рецепторы и способен оказывать регулирующее влияние между воспалением и метаболическим стрессом [75].

В экспериментальной работе Keiran N. et al. (2019) было показано, что нарушение опосредованного через сукцинатные рецепторы-1 сигнала в миелоидных клетках тормозит индукцию противовоспалительной программы в макрофагах, а активация сукцинатных ре-

цепторов-1 в макрофагах способствует развитию противовоспалительного фенотипа и усиливает синтез этими клетками противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ-4. Исследователи полагают, что роль внеклеточного сукцината заключается в уравнивании воспалительных сигналов с целью восстановления метаболического гомеостаза [22].

Коагулопатия при коронавирусе, возникновение которой также связывают с синдромом системного воспалительного ответа, сопровождающегося чрезмерным высвобождением цитокинов и хемокинов, демонстрирует повышенную продукцию ИЛ-6, ИЛ-7, ФНО- $\alpha$  и воспалительных хемокинов, таких как СС-хемокины 1 и 2 и растворимый рецептор ИЛ-2, гиперактивацию моноцитов и макрофагов [76–77].

В работе Михайловой Е.В. и соавт. (2015) при включении ССП в программу инфузионной терапии у 130 детей в возрасте от 5 мес. до 12 лет с тяжелым течением гриппа отмечено снижение уровня С-реактивного белка и гематологических показателей интоксикации [78].

В некоторых исследованиях антиоксидантные/противовоспалительные свойства ССП оценивают на основании динамики оксида азота. Избыток его вызывает повышение сосудистой проницаемости в результате накопления пероксинитрита, а также вследствие увеличения продукции провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию нарушений в органах и тканях организма. В исследовании Ратниковой Л.И. и соавт. (2016), проведенном у 70 пациентов с различной степенью токсикоза при гриппе в возрасте от 18 до 57 лет, была отмечена нормализация содержания оксида азота в крови при включении ССП в схему лечения к  $4,8 \pm 0,25$  дню, а в группе сравнения — лишь к  $6,18 \pm 0,26$  дню терапии [79].

В исследовании Стоевой Т.В. и соавт. (2018) применение ССП показало свою эффективность в коррекции вторичного ацетонемического синдрома в условиях респираторной вирусной инфекции у детей. Авторы установили, что ацетонемический синдром сопровождает течение воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей: острый ринофарингит — 53,125%, острый простой бронхит — 21,875%, острый стенозирующий ларинготрахеит — 12,5%, внебольничную пневмонию — 9,375%, острый трахеит — 6,25%, острый обструктивный бронхит — 6,25%. Назначение ССП способствовало улучшению показателей энергообмена, что сопровождалось существенным улучшением лабораторных показателей ацетонемического синдрома [80].

## Заключение

Энергетический обмен играет важную роль в регуляции воспаления, и роль сукцината в нем неоднозначна. При нарушении нормальной работы митохондриально-го матрикса, обрыве цепи переноса электронов, ЦТК

происходит накопление ЭНС, который выступает как лиганд и сигнальная молекула, приводя к запуску каскада активации иммунных клеток, стабилизации HIF-1 $\alpha$ , оказывая выраженный провоспалительный эффект. ЭНС играет ключевую роль в активации макрофагов, является метаболическим переключателем, обеспечивающим адаптацию иммунных клеток к условиям дефицита энергетического субстрата и кислорода. В свою очередь, применение ЭНС в составе ССП приводит к эффективному подавлению воспалительной реакции посредством нормализации энергетического обеспечения иммунных клеток, восстановления работы цепи переноса электронов, подавления гликолиза, восстановления регуляции стабильности HIF-1 $\alpha$ . ЭНС показал дозозависимое ингибирование медиаторов воспаления ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и оксида азота, что может свидетельствовать о роли внеклеточного сукцината в ингибировании воспалительных реакций. Необходимо дальнейшее глубокое изучение роли сукцината в составе ССП в регуляции воспалительной реакции, возможности его применения при патологии, сопровождающейся избыточным воспалительным ответом, а также выяснение различий в механизмах действия ЭНС и ЭК С.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

#### ORCID авторов:

Лазарев В.В. — 0000-0001-8417-3555

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Author contribution.** All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Этическое утверждение.** Не требуется.

**Ethics approval.** Not required.

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Декларация о наличии данных.** Данные, представленные в исследовании, являются результатом анализа уже существующей научной литературы, которая общедоступна и находится в открытом доступе. Ознакомиться с исходными данными можно через список литературы, представленный в конце данной публикации.

**Data Availability Statement.** The data presented in the study are the result of an analysis of the existing scientific literature, which is publicly available and is in the public domain. You can get acquainted with the initial data through the list of references presented at the end of this paper.

Анчутин П.Е. — 0000-0002-5382-7197

## Литература/References

- [1] Van der Bliek A.M., Sedensky M.M., Morgan P.G. Cell Biology of the Mitochondrion. *Genetics*. 2017; 207(3): 843–71. DOI: 10.1534/genetics.117.300262
- [2] Al Tameemi W., Dale T.P., Al-Jumaily R.M.K., et al. Hypoxia-Modified Cancer Cell Metabolism. *Front Cell Dev Biol*. 2019; 7: 4. DOI: 10.3389/fcell.2019.00004
- [3] Jin M., Fuller G.G., Han T., et al. Glycolytic Enzymes Coalesce in G Bodies under Hypoxic Stress. *Cell Rep*. 2017; 20(4): 895–908. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.06.082
- [4] Ryan D.G., O'Neill L.A.J. Krebs Cycle Reborn in Macrophage Immunometabolism. *Annu Rev Immunol*. 2020; 38: 289–313. DOI: 10.1146/annurev-immunol-081619-104850
- [5] Viola A., Munari F., Sánchez-Rodríguez R., et al. The Metabolic Signature of Macrophage Responses. *Front Immunol*. 2019; 10: 1462. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01462
- [6] Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019. [Lukyanova L.D. Signaling mechanisms of hypoxia. M., 2019. (In Russ)]
- [7] Choi I., Son H., Baek J.H. Tricarboxylic Acid (TCA) Cycle Intermediates: Regulators of Immune Responses. *Life (Basel)*. 2021; 11(1): 69. DOI:10.3390/life11010069
- [8] Chavarría-Smith J., Vance R.E. The NLRP1 inflammasomes. *Immunol Rev*. 2015; 265(1): 22–34. DOI: 10.1111/imr.12283
- [9] Morris M.C., Gilliam E.A., Li L. Innate immune programming by endotoxin and its pathological consequences. *Front Immunol*. 2015; 5: 680. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00680
- [10] Bogdan C. Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update. *Trends Immunol*. 2015; 36(3): 161–78. DOI: 10.1016/j.it.2015.01.003

- [11] Pearce E.L., Pearce E.J. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity*. 2013; 38(4): 633–43. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.04.005
- [12] Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 $\beta$  through HIF-1 $\alpha$ . *Nature*. 2013; 496(7444): 238–42. DOI: 10.1038/nature11986
- [13] Everts B., Amiel E., van der Windt G.J., et al. Commitment to glycolysis sustains survival of NO-producing inflammatory dendritic cells. *Blood*. 2012; 120(7): 1422–31. DOI: 10.1182/blood-2012-03-419747
- [14] Van den Bossche J., Baardman J., Otto N.A., et al. Mitochondrial Dysfunction Prevents Repolarization of Inflammatory Macrophages. *Cell Rep*. 2016; 17(3): 684–96. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.09.008
- [15] Noe J.T., Mitchell R.A. Tricarboxylic acid cycle metabolites in the control of macrophage activation and effector phenotypes. *J Leukoc Biol*. 2019; 106(2): 359–67. DOI: 10.1002/JLB.3RU1218-496R
- [16] Kelly B., O'Neill L.A. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity. *Cell Res*. 2015; 25(7): 771–84. DOI: 10.1038/cr.2015.68
- [17] Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity*. 2015; 42(3): 406–17. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.002
- [18] Sena L.A., Li S., Jairaman A., et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling. *Immunity*. 2013; 38(2): 225–36. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.020
- [19] Ron-Harel N., Santos D., Ghergurovich J.M., et al. Mitochondrial Biogenesis and Proteome Remodeling Promote One-Carbon Metabolism for T Cell Activation. *Cell Metab*. 2016; 24(1): 104–17. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.06.007
- [20] Akram M. Citric acid cycle and role of its intermediates in metabolism. *Cell Biochem Biophys*. 2014; 68(3): 475–8. DOI: 10.1007/s12013-013-9750-1
- [21] Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012; 3: 22. DOI: 10.3389/fendo.2012.00022
- [22] Keiran N., Ceperuelo-Mallafré V., Calvo E., et al. SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity. *Nat Immunol*. 2019; 20(5): 581–92. DOI: 10.1038/s41590-019-0372-7
- [23] Mills E.L., Kelly B., Logan A., et al. Succinate Dehydrogenase Supports Metabolic Repurposing of Mitochondria to Drive Inflammatory Macrophages. *Cell*. 2016; 167(2): 457–70. DOI: 10.1016/j.cell.2016.08.064
- [24] Aspuria P.P., Lunt S.Y., Våremo L., et al. Succinate dehydrogenase inhibition leads to epithelial-mesenchymal transition and reprogrammed carbon metabolism. *Cancer Metab*. 2014; 2: 21. DOI: 10.1186/2049-3002-2-21
- [25] Liu L., Lu Y., Martinez J., Bi Y., et al. Proinflammatory signal suppresses proliferation and shifts macrophage metabolism from Myc-dependent to HIF1 $\alpha$ -dependent. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113(6): 1564–9. DOI: 10.1073/pnas.1518000113
- [26] Haas R., Cucchi D., Smith J., et al. Intermediates of Metabolism: From Bystanders to Signalling Molecules. *Trends Biochem Sci*. 2016; 41(5): 460–71. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.02.003
- [27] O'Neill L.A., Pearce E.J. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *J Exp Med*. 2016; 213(1): 15–23. DOI: 10.1084/jem.20151570
- [28] Murphy M.P., O'Neill L.A.J. Krebs Cycle Reimagined: The Emerging Roles of Succinate and Itaconate as Signal Transducers. *Cell*. 2018; 174(4): 780–4. DOI: 10.1016/j.cell.2018.07.030
- [29] Mills E., O'Neill L.A. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol*. 2014; 24(5): 313–20. DOI: 10.1016/j.tcb.2013.11.008
- [30] Jiang S., Yan W. Succinate in the cancer-immune cycle. *Cancer Lett*. 2017; 390: 45–7. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.01.019
- [31] Benmoussa K., Garaude J., Acín-Pérez R. How Mitochondrial Metabolism Contributes to Macrophage Phenotype and Functions. *J Mol Biol*. 2018; 430(21): 3906–21. DOI: 10.1016/j.jmb.2018.07.003
- [32] Harber K.J., de Goede K.E., Verberk S.G.S., et al. Succinate Is an Inflammation-Induced Immunoregulatory Metabolite in Macrophages. *Metabolites*. 2020; 10(9): 372. DOI: 10.3390/metabo10090372
- [33] Zastona Z., O'Neill L.A.J. Cytokine-like Roles for Metabolites in Immunity. *Mol Cell*. 2020; 78(5): 814–23. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.002
- [34] Jantsch J., Binger K.J., Müller D.N., et al. Macrophages in homeostatic immune function. *Front Physiol*. 2014; 5: 146. DOI: 10.3389/fphys.2014.00146
- [35] Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12(4): 265–77. DOI: 10.1038/nrc3258
- [36] Connors J., Dawe N., Van Limbergen J. The Role of Succinate in the Regulation of Intestinal Inflammation. *Nutrients*. 2018; 11(1): 25. DOI: 10.3390/nu11010025
- [37] Cortese M., Sinclair C., Pulendran B. Translating glycolytic metabolism to innate immunity in dendritic cells. *Cell Metab*. 2014; 19(5): 737–9. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.04.012
- [38] Li Y.H., Woo S.H., Choi D.H., et al. Succinate causes  $\alpha$ -SMA production through GPR91 activation in hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 463(4): 853–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.06.023
- [39] Park S.Y., Le C.T., Sung K.Y., et al. Succinate induces hepatic fibrogenesis by promoting activation, proliferation, and migration, and inhibiting apoptosis of hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 496(2): 673–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.106
- [40] Baek J.H., Zeng R., Weinmann-Menke J., et al. IL-34 mediates acute kidney injury and worsens subsequent chronic kidney disease. *J Clin Invest*. 2015; 125(8): 3198–214. DOI: 10.1172/JCI81166
- [41] Baek J.H. The Impact of Versatile Macrophage Functions on Acute Kidney Injury and Its Outcomes. *Front Physiol*. 2019; 10: 1016. DOI: 10.3389/fphys.2019.01016
- [42] Baardman J., Verberk S.G.S., Prange K.H.M., et al. Defective Pentose Phosphate Pathway Reduces Inflammatory Macrophage Responses during Hypercholesterolemia. *Cell Rep*. 2018; 25(8): 2044–52. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.10.092
- [43] Paturi G., Mandimika T., Butts C.A., et al. Influence of dietary blueberry and broccoli on cecal microbiota activity and colon morphology in *mdr1a(-/-)* mice, a model of inflammatory bowel diseases. *Nutrition*. 2012; 28(3): 324–30. DOI: 10.1016/j.nut.2011.07.018

- [44] *Macias-Ceja D.C., Ortiz-Masiá D., Salvador P., et al.* Succinate receptor mediates intestinal inflammation and fibrosis. *Mucosal Immunol.* 2019; 12(1): 178–87. DOI: 10.1038/s41385-018-0087-3
- [45] *Osaka T., Moriyama E., Arai S., et al.* Meta-Analysis of Fecal Microbiota and Metabolites in Experimental Colitic Mice during the Inflammatory and Healing Phases. *Nutrients.* 2017; 9(12): 1329. DOI: 10.3390/nu9121329
- [46] *Bar-Or D., Carrick M.M., Mains C.W., et al.* Sepsis, oxidative stress, and hypoxia: Are there clues to better treatment? *Redox Rep.* 2015; 20(5): 193–7. DOI: 10.1179/1351000215Y.0000000005
- [47] *Weinberg S.E., Singer B.D., Steinert E.M., et al.* Mitochondrial complex III is essential for suppressive function of regulatory T cells. *Nature.* 2019; 565(7740): 495–9. DOI: 10.1038/s41586-018-0846-z
- [48] *Aguiar C.J., Rocha-Franco J.A., Sousa P.A., et al.* Succinate causes pathological cardiomyocyte hypertrophy through GPR91 activation. *Cell Commun Signal.* 2014; 12: 78. DOI: 10.1186/s12964-014-0078-2
- [49] *van Diepen J.A., Robben J.H., Hooiveld G.J., et al.* SUCNR1-mediated chemotaxis of macrophages aggravates obesity-induced inflammation and diabetes. *Diabetologia.* 2017; 60(7): 1304–13. DOI: 10.1007/s00125-017-4261-z
- [50] *Cho E.H.* Succinate as a Regulator of Hepatic Stellate Cells in Liver Fibrosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 455. DOI: 10.3389/fendo.2018.00455
- [51] *Serena C., Ceperuelo-Mallafre V., Keiran N., et al.* Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota. *ISME J.* 2018; 12(7): 1642–57. DOI: 10.1038/s41396-018-0068-2
- [52] *Cavalli G., Dinarello C.A.* Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37. *Immunol Rev.* 2018; 281(1): 179–90. DOI: 10.1111/imr.12605
- [53] *Chen T.T., Maevsky E.I., Uchitel M.L.* Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015; 6: 7. DOI: 10.3389/fendo.2015.00007
- [54] *Reinke S.N., Walsh B.H., Boylan G.B., et al.* 1H NMR derived metabolomic profile of neonatal asphyxia in umbilical cord serum: implications for hypoxic ischemic encephalopathy. *J Proteome Res.* 2013; 12(9): 4230–9. DOI: 10.1021/pr400617m
- [55] *Hamel D., Sanchez M., Duhamel F., et al.* G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(2): 285–93. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302131
- [56] *de Castro Fonseca M., Aguiar C.J., da Rocha Franco J.A., et al.* GPR91: expanding the frontiers of Krebs cycle intermediates. *Cell Commun Signal.* 2016; 14: 3. DOI: 10.1186/s12964-016-0126-1
- [57] *Li T., Hu J., Du S., et al.* ERK1/2/COX-2/PGE2 signaling pathway mediates GPR91-dependent VEGF release in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Vis.* 2014; 20: 1109–21. PMID: 25324681.
- [58] *Palazon A., Goldrath A.W., Nizet V., et al.* HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity.* 2014; 41(4): 518–28. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.008
- [59] *Павелкина В.Ф., Ускова Ю.Г.* Эффективность реамберина в коррекции процессов липопероксидации при гастроинтестинальной форме сальмонеллеза. *Антибиотики и химиотерапия.* 2018; 63(5–6): 26–33. [*Pavelkina V.F., Uskova Y.G.* The Efficacy of Reamberin in Correction of Lipoperoxidation Processes in the Gastrointestinal Form of Salmonellosis. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2018; 63(5–6): 26–33. (In Russ)]
- [60] *Павелкина В.Ф., Еровиченков А.А., Пак С.Г.* Совершенствование патогенетической терапии при заболеваниях бактериальной этиологии. *Журнал инфектологии.* 2012; 4(3): 67–75. DOI: 10.24411/0235-2990-2018-00021. [*Pavelkina V.F., Erovichenkov A.A., Pak S.G.* The development of pathogenic therapy in the diseases of bacterial etiology. *Journal Infectology.* 2012; 4 (3): 67–75. (In Russ)]
- [61] *Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З., Ускова Ю.Г.* Применение реамберина для коррекции синдрома эндогенной интоксикации при сальмонеллезе. *Клиническая медицина.* 2012; 90(12): 60–4. [*Pavelkina V.F., Al'myasheva R.Z., Uskova Yu.G.* The use of reamberin for the correction of endogenous intoxication syndrome in salmonellosis. *Klin. Med.* 2012; 90: 12: 60–4. (In Russ)]
- [62] *Фролов В.М., Пересадин Н.А., Соцкая Я.А. и др.* Эффективность реамберина при лечении больших острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенными бактериями. *Клиническая медицина.* 2013; 91(1): 62–5. [*Frolov V.M., Peresadin N.A., Sotskaia Ia.A., et al.* Efficacy of reamberin for the treatment of acute intestinal infections caused by opportunistic bacteria. *Klin Med.* 2013; 91(1): 62–5. (In Russ)]
- [63] *Заплутанов В.А., Романцов М.Г., Тихонова Е.О. и др.* Особенности течения острых кишечных инфекций с оценкой эффективности патогенетической терапии. *Антибиотики и химиотерапия.* 2012; 57 (9–10): 17–24. [*Zaplutanov V.A., Romantsov M.G., Tikhonova Ye.O. et al.* Peculiarities of the course of acute intestinal infections with the evaluation of the effectiveness of pathogenetic therapy. 2012; 57(9–10): 17–24. (In Russ)]
- [64] *Тихонова Е.О.* Совершенствование патогенетической терапии больных острыми кишечными инфекциями при наличии коморбидной патологии. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2013; 3(3): 526. [*Tikhonova E.O.* Improvement of pathogenetic therapy of patients with acute intestinal infections in the presence of comorbid pathology. *Bulletin of medical internet conferences.* 2013; 3(3): 526. (In Russ)]
- [65] *Тихонова Е.О., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А. и др.* Целесообразность включения сукцинатсодержащего препарата реамберин в комплексную терапию острых кишечных инфекций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017; 2: 77–85. [*Tikhonova E.O., Lyapina E.P., Shul'dyakov A.A., et al.* Reamberin in the complex therapy of acute intestinal infections. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017; 2: 77–85. (In Russ)]
- [66] *Лхагвадорж Ч., Содном Ю.* Включение Реамберина в схему инфузионной терапии пациентов с алкогольной интоксикацией. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020; 6: 14–8. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-6-14-18 [*Lhagvadorzh Ch., Sodnom Yu.* Reamberin inclusion in infusion therapy of patients with alcoholic intoxication. *Clinical and Experimental Pharmacology.* 2020; 6: 14–8. (In Russ)]
- [67] *Петухов В.А., Семенов Ж.С.* Перитонит и эндотелиальная дисфункция: руководство для врачей. *Медицинский альманах.* 2019;

- 5–6(61): 53–7. [Petuhov V.A., Semenov Zh.S. Peritonitis and endothelial dysfunction: a guide for doctors. Medical almanac. 2019; 5–6(61): 53–7. (In Russ)]
- [68] Толкач А.В., Долгих В.Т. Влияние реамберина на кислородный баланс, окислительный стресс и легочную дисфункцию у пациентов с абдоминальным сепсисом. Бюллетень сибирской медицины. 2012; 11(3): 69–75. DOI:10.20538/1682-0363-2012-3-69-75 [Tolkach A.V., Dolgikh V.T. The influence of reamberin on oxygen balance, oxidative stress and lung dysfunction in patients with abdominal sepsis. Bulletin of Siberian Medicine. 2012; 11(3): 69–75. (In Russ)]
- [69] Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Глущенко А.В. Реамберин в программе интенсивной терапии у пациентов с распространенным перитонитом. Новости хирургии. 2013; 21(5): 58–64. [Orlov Y.P., Lukach V.N., Gluschenko A.V. Reamberin in the intensive therapy program in patients with generalized peritonitis. Novosti Khirurgii. 2013; 21(5): 58–64. (In Russ)]
- [70] Курбанов К.М., Мунинов С. Энтеральная коррекция эндотоксикоза при распространенном перитоните. Вестник Авиценны. 2016; 1(66): 17–20. DOI: 10.25005/2074-0581-2016-18-1-17-20 [Kurbanov K.M., Muminov S. Enteral correction of endotoxemia in awidespread peritonitis. Avicenna's Bulletin. 2016; 1(66): 17–20. DOI: 10.25005/2074-0581-2016-18-1-17-20 (In Russ)]
- [71] Завьялкин В.А., Барская М.А. Комплексный подход к лечению распространенного перитонита у детей. Медицинский альманах. 2019; 5–6(61). DOI: 10.21145/2499-9954-2019-5-53-57 [Zavyalkin V.A., Barskaya M.A. An interrated approach to the treatment of diffuse peritonitis in children. Medical almanac. 2019; 5–6(61). DOI: 10.21145/2499-9954-2019-5-53-57 (In Russ)]
- [72] Юсупов Ш.А., Шамсиев А.М., Атакулов Ж.О. и др. Оценка интенсивности синдрома эндогенной интоксикации у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом. Медицинский альманах. 2019; 5–6(61): 57–61. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-5-57-61 [Yusupov Sh.A. Assessment of the intensity of endogenous intoxication syndrome in children with advanced appendicular peritonitis. Medical almanac. 2019; 61(5–6): 57–61. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-5-57-61 (In Russ)]
- [73] Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю. и др. Возможности коррекции гипервоспаления при Covid-19. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66(3–4): 40–8. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-40-48 [Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuriev M. Yu., et al. Possibilities of Hyperinflammation Correction in COVID-19. Antibiotics and Chemotherapy. 2021; 66(3–4): 40–8. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-40-48 (In Russ)]
- [74] Littlewood-Evans A., Sarret S., Apfel V. et al. GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis. J Exp Med. 2016; 213(9): 1655–62. DOI: 10.1084/jem.20160061
- [75] Бояринова Л.В., Бояринов Г.А., Военнов О.В. и др. Лабораторный контроль эффективности антигипоксической терапии мексикором у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой. Медицинский алфавит. 2013; 2(11): 42–5. [Boyarinova L.V., Boyarinov G.A., Voennov O.V., et al. Laboratory control of the effectiveness of antihypoxic therapy with mexicor in concomitant traumatic brain injury patients. Medical alphabet. 2013; 2(11): 42–5. (In Russ)]
- [76] Lin J., Yan H., Chen H. u et al. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2021; 93(2): 934–44. DOI: 10.1002/jmv.26346
- [77] Frazer J.S., Tyrynys Everden A.J. Emerging patterns of hypercoagulability associated with critical COVID-19: A review. Trends in Anaesthesia and Critical Care. 2020; 34(6): 4–13. DOI: 10.1016/j.tacc.2020.07.004
- [78] Михайлова Е.В., Чудакова Т.К. Грипп у детей. Гематологические показатели интоксикации, детоксикационная терапия. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78(5): 33–6. [Mikhailova E.V., Chudakova T.K. Influenza in children: clinical picture, hematological indicators of intoxication, detoxification therapy. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2015; 78(5): 33–6. (In Russ)]
- [79] Ратникова Л.И., Картополова Е.В. Влияние патогенетической терапии гриппа на продукцию оксида азота и купирование интоксикационного синдрома. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2016; 4(17): 100–3. [Ratnikova L.I., Kartopolova Ye.V. The effect of pathogenetic therapy of influenza on the production of nitric oxide and the relief of intoxication syndrome. Infectious diseases: news, opinions, training. 2016; 4(17): 100–3. (In Russ)]
- [80] Стоева Т.В., Титкова Е.В., Сытник В.В. и др. Коррекция метаболических нарушений при вторичном ацетонемическом синдроме в условиях острой респираторной вирусной инфекции у детей. Здоровье ребенка. 2018; 13(8): 736–42. [Stoeva T.V., Titkova E.V., Sytnik V.V., et al. Correction of metabolic disorders in secondary acetone syndrome on the background of acute. Respiratory infection in children. Child's health. 2018; 13(8): 736–42. (In Russ)]