

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

Ал. А. Евглевский, Г.Ф. Рыжкова, Е.П. Евглевская,  
Н.В. Ванина, И.И. Михайлова, А.В. Денисова, Н.Ф. Ерыженская

*Аннотация.* Представлен теоретический анализ и перспективы научных исследований по коррекции метаболизма и улучшение фармакологических свойств лекарственных средств с применением янтарной кислоты.

*Ключевые слова:* янтарная кислота, сукцинаты, свободно-радикальные процессы.

Янтарь – один из самых древних драгоценных камней, известных человечеству. Во времена Римской империи, считая янтарь окаменевшем соком сосны, он получил, название «сукцидум» (succus - сок). Первые упоминания о лечебных свойствах янтаря и применении его в медицине принадлежат знаменитому врачу древности Гиппократу (460-370 г.г. до н.э.) В древние времена целебные свойства янтаря наделялись почти магической силой. В 17 веке путем перегонки янтаря была получена янтарная кислота. Это позволило начать поисковое исследование по изучению ее свойств и влияния на организм человека, животных и растений.

В ходе научных исследований установлено, что кислота, получившая от янтаря свое название, содержится не только в нем. Она присуща всему живому. Вырабатывается в клетках человека, животных, растений, отвечает за энергетический обмен. Во всех живых клетках – будь то клетки животных или растений - содержатся особые тельца размером в несколько микрон, которые названы митохондриями.

Именно в митохондриях происходит выработка янтарной кислоты и ее использование для последующих энергетических реакций. В митохондриях при достаточном кислородном обеспечении все органические кислоты сгорают с образованием АТФ - универсального энергетического топлива для всех видов синтеза в клетке.

Какие бы питательные вещества не потреблял организм человека и животных (белки, жиры, углеводы), все они в конечном итоге превращаются в органические кислоты цикла Кребса и затем окисляются до углекислого газа и воды. В обычной последовательности реакций в митохондриях (в цикл Кребса) янтарная кислота является одним из промежуточных соединений. Как показали исследования профессора института теоретической и экспериментальной биофизики Российской Академии наук М.Н. Кондрашовой (1971), энергетическая мощность процесса синтеза АТФ при окислении янтарной кислоты существенно выше, чем при окислении любого другого субстрата. Но не только высокая энергетическая мощность окисления янтарной кислоты позволяет отдать ей предпочтение перед другими субстратами. При любой достаточно интенсивной физической нагрузке развивается так называемая рабочая гипоксия, когда потребление кислорода в реакциях энергетического обмена превышает возможности его доставки к клеткам. Практически при всех заболеваниях сердечно-сосудистой системы, легких, множестве заболеваний крови, отравлениях, интоксикациях, применении средств химио-антибиотикотерапии, нарушается либо доставка, либо использование кислорода, вследствие чего развивается гипоксия. При гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого - либо иного субстрата, кроме янтарной кислоты. При окислении органических кислот отщепляется водород. Этот водород с помощью ферментов переносится на кислород. Именно в реакции взаи-

модействия водорода с кислородом освобождается энергия. В этом случае окисление янтарной кислоты в митохондриях остается одним из немногих источников АТФ.

В экспериментах *in vitro* было показано, что применение сукцината приводит к приросту потребления кислорода тканями за счёт окисления добавленных субстратов до конечных продуктов - углекислоты, воды и тепла. Одна молекула добавленной к ткани янтарной кислоты обеспечивает окисление многих эндогенных субстратов. Таким образом, превращение янтарной кислоты в организме связано с продукцией энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности. При возрастании нагрузки на любую из систем организма, поддержание его работы обеспечивается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. Мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма (Кондрашова М.Н., 1971).

Для пополнения пула всех органических кислот цикла Кребса у человека достаточным оказалось экзогенное введение лишь одного сукцината, который является стимулятором синтеза восстановительных эквивалентов в клетке. Биологическое значение данного явления заключается в быстром ресинтезе клетками АТФ и в повышении их антиоксидантной резистентности.

Дополнительное поступление янтарной кислоты может существенно помочь жизнедеятельности организма при развитии гипоксического состояния. Та янтарная кислота, которая образуется в митохондриях, также моментально и сгорает, поэтому текущая — стационарная концентрация присутствующей в тканях янтарной кислоты - не превышает в каждый момент времени 10–20 мг/кг массы ткани и, как правило, из митохондрий не выходит. Вне митохондрий, вне клетки в кровотоке ее практически нет. Она появляется вне митохондрий во время тяжелого анаэробноза или при глубокой гипоксии в каком-то участке ткани. В таких случаях рецепторные управляющие системы организма оценивают появление в кровотоке янтарной кислоты как сигнал о том, что в каком-то участке тела не хватает энергетических ресурсов или имеется кислородное голодание. Соответственно, организм реагирует на этот сигнал сдвигами в нейроэндокринной, гормональной регуляции, улучшением периферического кровотока, повышением силы сердечных сокращений, облегчением отдачи кислорода оксигемоглобином и рядом других физиологических и биохимических компенсаторных реакций. Это реакции мобилизации энергетического обмена. Аналогичная реакция организма проявляется и при экзогенном введении янтарной кислоты. И происходит она не в ответ на реально наступивший гипоксический энергетический дефицит, а на сигнал о том, что, возможно, он имеет место.

Янтарная кислота активно вырабатывается в клетках живого организма. Здоровому организму хватает сукцинатов, которые он синтезирует или усваивает из пищи. Однако в результате влияния неблагоприятных факторов, в частности при интенсивной физической нагрузке, стрессах, появляется напряжение в метаболических процессах, затраты янтарной кислоты увеличиваются, развивается ее дефицит. Как известно, устойчивость организма к воздействию различных неблагоприятных факторов во многом зависит от скорости и своевременности образования митохондриями АТФ. В таких случаях дополнительное (экзогенное) поступле-

ние янтарной кислоты может существенно помочь восстановлению жизнедеятельности организма.

Окислительно-восстановительные реакции являются основой получения энергии и поддержания жизнедеятельности. Однако в результате этих реакций появляются свободные радикалы — нестабильные молекулы высокой реакционной способности, стремящиеся к связыванию с молекулами липидов, белков, углеводов, нуклеиновых кислот, нарушающих их структуру и функции и запускающие каскад реакций, называемых свободнорадикальным окислением.

В результате избыточного появления свободных радикалов в организме происходит разрушение фосфолипидов мембраны клетки, нарушение ее проницаемости, ионного транспорта и функции мембраносвязанных ферментов, что в итоге приводит к гибели клетки.

Последствия окислительного стресса - это в первую очередь неспособность клетки выполнять свои функции с одновременным угнетением синтеза энергии, результатом чего является усугубление тяжести течения патологических процессов. Одним из таких процессов является иницирование окисления остатков ненасыщенных жирных кислот в липидах клеточных мембран - процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к нарушению структурно-функционального состояния мембраны. Эти процессы являются базисными при стрессах, различных патофизиологических состояниях и патобиохимических процессах, иммунодефицитах, инфекционных и паразитарных заболеваниях и др. Активизация ПОЛ отмечается при старении клеток и тканей. В современных условиях проблема свободнорадикального окисления в живом организме становится всё более актуальной. Свободные радикалы образуются в организме в результате метаболизма кислорода и представляют собой молекулы с неспаренным электроном на молекулярной или внешней атомной орбите. Обладая высокой электрофильностью, свободные радикалы оказывают повреждающее действие на белки и липиды клетки и клеточные мембраны, в частности могут вызывать модификацию нуклеиновых кислот и ферментов, изменение структур и свойств гормонов и их рецепторов.

Янтарная кислота является ингибитором свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов, активирует супероксиддисмутазу, оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, повышает содержание полярных фракций липидов (фосфотидилсерина и фосфотидилинозита) в мембране, уменьшает отношение холестерол / фосфолипиды, уменьшает вязкость липидного слоя и увеличивает текучесть мембраны, улучшает энергетический обмен в клетке. Механизм действия янтарной кислоты определяет прежде всего ее антиоксидантные свойства, способность стабилизировать биомембраны клеток, модулировать работу рецепторных комплексов и прохождения ионных токов, усиливать связывание эндогенных веществ, улучшать синаптическую передачу и взаимосвязь структур. Благодаря своему механизму действия янтарная кислота обладает широким спектром фармакологических эффектов и оказывает влияние на ключевые базисные звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с процессами свободнорадикального окисления.

Янтарная кислота обладает выраженной способностью связывать свободные радикалы, ингибировать процессы перекисного окисления липидов биомембран и, таким образом, уменьшать интенсивность окислительных процессов в организме, защищать аппарат клеток и структуру их мембран от разрушительных воздействий. Янтарная кислота обладает выраженным гиполлипидемическим действием: она уменьшает в плазме

крови уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности и увеличивает концентрацию липопротеинов высокой плотности.

Янтарная кислота снижает производство основного медиатора воспалений и аллергических реакций - гистамина, а значит, симптомы воспалительных и аллергических реакций (Кондрашова М.Н., 1971).

Благодаря своему антиоксидантному действию, сукцинаты ингибируют рост и развитие опухолей, предупреждают деление злокачественных клеток. В серии экспериментальных опытов подтверждено, что янтарная кислота обеспечивает выраженное снижение роста злокачественных опухолей.

Считается, что у янтарной кислоты есть “излюбленные болезни”, при которых она наиболее эффективна. Самый высокий эффект янтарная кислота дает при мастопатии, кистах, миомах и бесплодии, что скорее всего связано с торможением патологического клеточного деления. В многочисленных исследованиях доказано, что янтарная кислота и сукцинаты являются активными адаптогенами, увеличивая сопротивляемость организма неблагоприятным воздействиям факторов внешней среды.

Уникальность действия янтарной кислоты заключается в том, что она активна в тканях и клетках, находящихся в состоянии возбуждения или патологически измененных, игнорируя здоровые ткани.

В организме янтарная кислота непосредственно влияет на следующие процессы: обмен веществ в клетках; доставку свободного кислорода в ткани; функционирование нервной и эндокринной систем; усваиваемость питательных веществ (Кондрашова М.Н., 1976).

В организме янтарная кислота активна в виде анионов и солей, называемых сукцинатами. Сукцинаты — это натуральные регуляторы работы организма. Активность сукцинатов связана с производством энергии, затрачиваемой на жизнедеятельность всех тканей живого организма. Механизм производства энергии, использующий сукцинаты, работает в сотни раз эффективнее, чем все другие механизмы производства энергии в организме. Именно благодаря этому янтарная кислота обладает высоким неспецифическим лечебным эффектом при целом ряде заболеваний, связанных с патобиохимическими процессами. Поэтому показаниями для применения янтарной кислоты являются заболевания, при которых развивается дисбаланс в обменных процессах. Сукцинаты предупреждают опасное для здоровья окисление липидов, снижают уровень холестерина.

Янтарная кислота облегчает гормональную перестройку организма во время беременности, предотвращает токсикозы, поддерживает активность иммунной системы, снижает вероятность различных осложнений. Плод при этом развивается в оптимальных условиях, при хорошем снабжении кислородом и питательными веществами, а укрепленный плацентарный барьер препятствует проникновению к плоду различных токсинов, вирусов и бактерий.

Применение препаратов янтарной кислоты позволяет значительно уменьшить риск послеродовых осложнений, а процесс родов значительно сокращается и облегчается. В послеродовой период янтарная кислота способствует быстрому восстановлению материнского организма (Лебедев А.Ф. с соавт., 2009; Евглевский А.А. с соавт., 2011).

Еще в ранних исследованиях Кондрашовой М.Н. (1971г.) показано, что применение янтарной кислоты вызывает более интенсивное усвоение кислорода живыми клетками. Окисление янтарной кислоты является необходимой ступенью в процессе усвоения клетками двухатомного кислорода и обеспечения клеточного ды-

хания, транспорта микроэлементов, синтеза белка, производства новых клеток иммунной и нервной системы.

Нормализуя общий метаболизм в организме, янтарная кислота способствует усилению иммунитета. Поэтому она показана для применения в клинике лечения иммунодефицитов и инфекционных заболеваний.

Янтарная кислота стала незаменимой в комплексной терапии хронических заболеваний сердца, мозга, дыхательной системы, снижения побочного действия лекарств.

Противовоспалительный эффект янтарной кислоты отмечается при гепатите и даже циррозе печени. Кроме того, она помогает при желчнокаменной болезни, усиливая выделение солей, дробя камни и способствуя дренажу печени.

В медицинской и ветеринарной практике лекарственные средства на основе янтарной кислоты нашли применение в лечении и профилактике заболеваний по следующим направлениям: коррекция метаболических процессов, гнойно-септические заболевания, воспалительные процессы иммунодефициты, инфекционные и паразитарные заболевания и др.

Абсолютная безвредность янтарной кислоты и ее солей, ее способность оказывать положительный эффект даже при весьма низких дозировках (10 мг/кг) делают ее весьма ценным компонентом при разработке нового поколения, так называемых «умных» лекарств, пищевых и кормовых добавок (Евглевский А.А., с соавт., 2011; Коваленко А.В, Белякова Н.В., 2000; Лебедев А.Ф. с соавт., 2009).

#### Список использованных источников

- 1 Новые иммунометаболические препараты для применения в ветеринарии/ А.А. Евглевский, О.М. Швец, Е.П. Евглевская, И.П. Арутюнова // Материалы за 7 Международная практическая конференция. Найновити постижения на Европейската наука. - София «Бял ГРАД- БГ», 2011. – С.3-6.
- 2 Фармакологическая активность янтарной кислоты и ее лекарственные формы / А.Л. Коваленко, Н.А. Белякова, М.Г. Романцов и др. // Врач, 2000. - №4. – С. 26-27.
- 3 Кондрашова М.Н. Регуляция янтарной кислотой энергетического обеспечения и функционального состояния ткани: автореф. дисс. докт. наук. - Пушино, 1971.
- 4 Кондрашова М.Н. Выяснение и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислотой // Тр. ин-та биофизики АН СССР. - Пушино, 1976. – С.8-30.
- 5 Разработка и применение препаратов на основе янтарной кислоты / А.Ф.Лебедев, О.М. Швец, А.А.Евглевский и др. // Ветеринария. - 2009. - №3. - С.-48-51.

#### *Информация об авторах*

Евглевский Алексей Алексеевич, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий лабораторией «Ветеринарная медицина» Курского НИИ АПП Россельхозакадемии.

Рыжкова Галина Федоровна, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и химии ФГБОУ ВПО «Курская ГСХА».

Евглевская Елена Павловна, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент ФГБОУ ВПО «Курская ГСХА».

Ванина Наталья Владимировна, кандидат ветеринарных наук, старший преподаватель ФГБОУ ВПО «Курская ГСХА».

Михайлова Ирина Ивановна, кандидат ветеринарных наук, доцент ФГБОУ ВПО «Донской ГАУ».

Денисова Алена Владимировна, соискатель ФГБОУ ВПО «Курская ГСХА».

Ерьженская Надежда Федоровна, старший научный сотрудник Курского НИИ АПП Россельхозакадемии.