

© А.В.Смирнов, О.Б.Нестерова, Р.В.Голубев, 2014  
УДК 612.8.015

*А.В. Смирнов<sup>1,2</sup>, О.Б. Нестерова<sup>2</sup>, Р.В. Голубев<sup>1,2</sup>*

## ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

ЧАСТЬ I. ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА: МЕТАБОЛИТ И РЕГУЛЯТОР МЕТАБОЛИЗМА  
ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

*A. V. Smirnov, O. B. Nesterova, R. V. Golubev*

## SUCCINIC ACID AND ITS APPLICATION IN MEDICINE

PART I. SUCCINIC ACID: METABOLITE AND REGULATOR OF METABOLISM OF THE  
HUMAN BODY

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии, <sup>2</sup>кафедра и клиника пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

В обзоре представлены современные данные о метаболизме янтарной кислоты в организме человека и ее роли в регуляции процессов метаболизма.

**Ключевые слова:** янтарная кислота, сукцинат, GPR91, митохондриальные дисфункции, оксидативный стресс.

### ABSTRACT

The review presents the modern data about metabolism of succinic acid in the human body and its role in the regulation of metabolic processes.

**Key words:** succinic acid, succinate, GPR91, mitochondrial dysfunctions, oxidative stress.

### Янтарная кислота – универсальный внутриклеточный метаболит организма человека

Янтарная (сукциновая) кислота  $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$  относится к группе двухосновных предельных карбоновых кислот. Концентрация янтарной кислоты в тканях составляет 500–800 мкмоль/л, а ее содержание в плазме крови значительно меньше и в физиологических условиях находится в пределах 2–20 мкмоль/л [1,2]. Впервые исследование содержания янтарной кислоты в организме человека было произведено Робертом Кохом в 1865 году, во время его обучения на медицинском факультете Геттингенского университета [3]. Янтарная кислота (ЯК) является малотоксичным соединением и не оказывает мутагенное и тератогенное действие [4, 5]. ЯК и ее соли (сукцинаты) представляют собой универсальный внутриклеточный метаболит, широко участвующий в обменных реакциях в организме. Значимость ЯК в клеточном обмене обусловлена ее участием в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК, цикл Кребса)

и процессах окислительного фосфорилирования.

Цикл Кребса – общий заключительный этап метаболизма углеводов, липидов и белков, в ходе которого осуществляется катаболизм ацетильных групп, находящихся в составе ацетилкофермента А (ацетил-КоА) [6]. Атомы водорода, высвобождающиеся в окислительно-восстановительных реакциях, доставляются в цепь переноса электронов при участии НАД- и ФАД-зависимых дегидрогеназ, в результате чего происходит образование 12 высокоэнергетических фосфатных связей: синтез 12 молекул аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) из аденозиндифосфорной кислоты (АДФ).

Окисление ацетильного остатка происходит в несколько стадий, образующих циклический процесс из 8 основных этапов [6]:

1. Конденсация ацетил-КоА и оксалоацетата с образованием цитрата.
2. Превращение цитрата в изоцитрат.
3. Превращение изоцитрата в  $\alpha$ -кетоглутарат.
4. Окислительное декарбоксилирование  $\alpha$ -кетоглутарата с образованием сукцинил-КоА – тиоэффира, содержащего высокоэнергетическую фосфатную связь.

Голубев Р.В. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, тел.: (812)234-57-36, e-mail: rgolubev@pochta.ru

5. Превращение сукцинил-КоА в сукцинат. Эту реакцию катализирует фермент сукцинаттиокиназа. Это единственная стадия цикла трикарбоновых кислот, в ходе которой генерируется высокоэнергетическая фосфатная связь на субстратном уровне. В митохондриях разрыв тиоэфирной связи сукцинил-КоА сопряжен с реакцией фосфорилирования гуанозиндифосфата (ГДФ) до гуанозинтрифосфата (ГТФ). С молекулы ГТФ концевая фосфатная группа может переноситься на молекулу аденозиндифосфата с образованием АТФ; эту обратимую реакцию катализирует фермент нуклеозиддифосфаткиназа.

6. Дегидрогенирование сукцината. Образовавшийся на предыдущем этапе сукцинат превращается в фумарат под действием фермента сукцинатдегидрогеназы. Это единственная дегидрогеназная реакция цикла Кребса, в ходе которой осуществляется прямой перенос водорода с субстрата на флавопротеин без участия НАД<sup>+</sup>.

7. Образование малата из фумарата.

8. Превращение малата в оксалоацетат.

ЯК является продуктом пятой и субстратом шестой реакции ЦТК. Окисление ЯК в шестой реакции цикла Кребса осуществляется с помощью специфического фермента – сукцинатдегидрогеназы, локализованного на внутренней поверхности внутренней мембраны митохондрий, характерной особенностью которого является независимость его активности от соотношения окисленной и восстановленной форм НАДН/НАД<sup>+</sup>, что позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях гипоксии при нарушении НАД-зависимого дыхания клеток [4]. Ферменты ЦТК обнаруживаются и вне митохондрий, за исключением  $\alpha$ -кетоглутарат- и сукцинатдегидрогеназы [6]. В исследованиях Ю.В. Наточина было установлено, что активность именно этих двух дегидрогеназ наиболее высока в клетках с высокой активностью Na, K-АТФазы, например, в восходящих отделах петли Генле и дистальных извитых канальцах, где происходит активный процесс реабсорбции натрия против градиента концентрации и, следовательно, наиболее велики затраты АТФ для работы ионного насоса [7].

Феномен активного окисления ЯК сукцинатдегидрогеназой получил название «монополизации дыхательной цепи», биологическое значение которого заключается в быстром ресинтезе АТФ клетками и повышении их антиоксидантной активности [8, 9]. Дыхательная цепь митохондрий имеет 4 мультиферментных комплекса, расположенных на внутренней митохондриальной мембране и

осуществляющих перенос электронов от донора ( $\alpha$ -кетоглутарат, пируват, жирные кислоты) на кислородный акцептор: восстановленный НАД – коэнзим Q-оксидоредуктаза (комплекс 1), сукцинат – коэнзим Q-оксидоредуктаза (комплекс 2), коэнзим Q – цитохром С – оксидоредуктаза (комплекс 3) и цитохром С-оксидаза (комплекс 4). Последним, пятым компонентом дыхательной цепи является АТФ-синтетаза. Система окисления ЯК включает в себя 2, 3-й и 4-й комплексы [10]. В условиях гипоксии, когда развивается дефицит НАД-зависимых субстратов, что приводит к нарушению функционирования 1-го комплекса дыхательной цепи, ЯК поставляет электроны непосредственно на 2-й комплекс, обеспечивая тем самым бесперебойную работу дыхательной цепи и адекватность энергетического обмена в целом. Ингибирование комплекса 1 приводит также к деполаризации внутренней мембраны митохондрии, что сопровождается тяжелыми нарушениями трансмембранного транспорта и, в конечном счете, может явиться причиной гибели клетки [11]. Активация сукцинатом 2-го комплекса дыхательной цепи восстанавливает электрохимический градиент на митохондриальной мембране [11].

При изменениях энергетического баланса организма, в частности, при гипоксии и гипергликемии, происходит повышение содержания сукцината в крови [1, 12–14]. При гипоксии накопление сукцината происходит за счет снижения активности сукцинатдегидрогеназы и/или других ферментов в дыхательной цепи, а также за счет частичной реверсии ЦТК, при которой реакции 6–8-го этапов ЦТК идут в обратном направлении, от щавелевоуксусной кислоты до янтарной (рис. 1).

При гипергликемии также происходит уменьшение активности сукцинатдегидрогеназы за счет того, что в условиях высокой активности ЦТК вследствие перегруженности его субстратом возрастает протонный градиент на внутренней мембране митохондрий, что приводит к ингибированию всех 4 комплексов дыхательной цепи [14].

Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, ЯК снижает концентрацию в крови других интермедиаторов цикла (лактата, пирувата, цитрата), накапливающихся в клетках на ранних стадиях гипоксии [4, 8].

В условиях стресса и гипоксии органов и тканей продукция эндогенного сукцината возрастает также за счет окислительного дезаминирования  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты в печени [1]. В нервной ткани функционирует так называемый  $\gamma$ -аминобутиратный шунт (цикл Робертса), в ходе

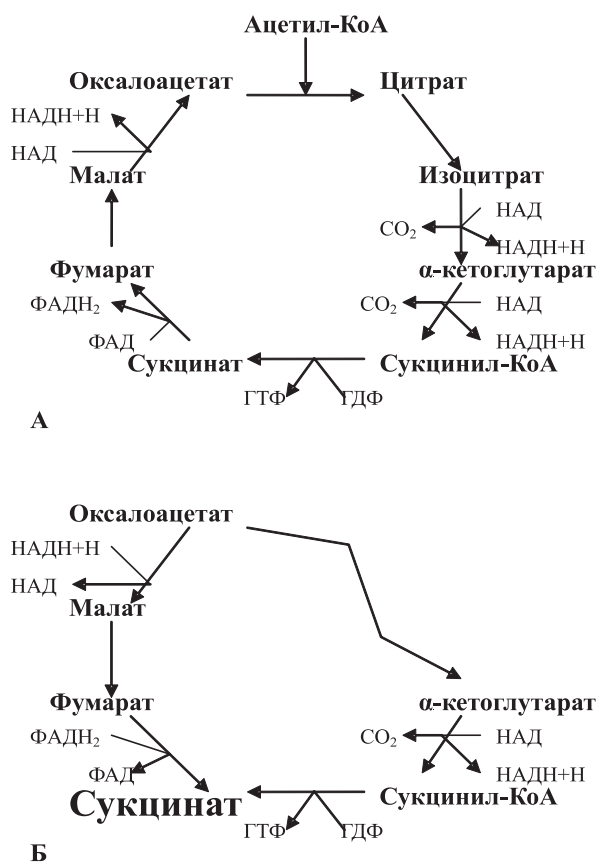


Рис. 1. Цикл трикарбоновых кислот в нормальных физиологических условиях (А) и в состоянии клеточного стресса (Б). По А.С. Ariza et al. (2012).

которого ЯК образуется из  $\gamma$ -аминомасляной кислоты через промежуточную стадию янтарного альдегида [15].

Антигипоксический эффект сукцината может быть связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого фермента окислительно-восстановительной активности митохондрий – цитохромоксидазы [16].

Повышение содержания сукцината в тканях и появление его в крови в случае функционирования митохондрий в анаэробных условиях позволяет предположить, что сукцинат может окисляться тканями не только когда он образуется и находится в матриксе митохондрий, но и в тех случаях, когда сукцинат попадает в кровь из участков аноксии и ишемии или поступает извне в составе пищи и лекарственных препаратов [17–19]. При обследовании добровольцев после перорального приема глюкозы и ЯК, меченных стабильным нерадиоактивным изотопом углерода-13, показано, что после приема ЯК углерод-13 в 3–4 раза быстрее, чем после приема глюкозы, выводится в виде выдыхаемого углекислого газа, что свидетельствует об активном включении в метаболизм введенного

в организм извне сукцината [20]. В эксперименте показано, что метаболизму подвергается более 90% введенного в клеточную среду сукцината, меченого изотопом углерода [21].

Таким образом, легкая окисляемость янтарной кислоты, массивный поток восстановительных эквивалентов от ЯК в дыхательную цепь митохондрий, возможность дополнительных путей «подтока» ЯК в цикл трикарбоновых кислот и шунтирование цикла в сторону образования ЯК, способность ЯК монополизовать дыхательную цепь делают этот субстрат незаменимым при энергетическом обеспечении организма.

### Сукцинат как эндокринный стимул

Роль сукцината не ограничивается его участием в ЦТК и процессе окислительного фосфорилирования. Сукцинат является мощным эндокринным стимулом, что было показано в исследованиях последнего десятилетия. Во многих органах и тканях (почки, сердце, центральная нервная система, печень, жировая ткань и др.) экспрессированы специфические сукцинатные мембранные рецепторы, GPR91 или SUCNR1. В наибольшем количестве они представлены в различных отделах нефрона и юктагломерулярном аппарате почек, а также в жировой ткани. GPR91 относится к семейству G-протеиновых рецепторов [22].

G-протеиновые рецепторы имеют общую структуру, состоящую из трех компонентов: рецептор как таковой, состоящий из семи трансмембранных  $\alpha$ -спиралей с внутриклеточным С-терминалом и внеклеточным N-терминалом, G-протеин, выступающий как передатчик сигнала и состоящий из двух субъединиц, и эффектор, в роли которого могут выступать либо ферменты (например аденилатциклаза), либо мембранные ионные каналы [23, 24]. Сукцинат является лигандом для одного из рецепторов GPR-семейства – GPR91. Концентрация сукцината, при которой активация данных рецепторов составляет половину от максимальной, составляет  $56 \pm 8$  мкмоль/л [25]. Таким образом, в нормальных физиологических условиях уровень сукцината в крови (2–20 мкмоль/л) недостаточен для выраженной активации GPR91. Малеат и метилмалонат также способны активировать эти рецепторы, но в 5–10 раз слабее, чем сукцинат [1].

Физиологическая функция GPR91 заключается в преодолении последствий нарушения энергетического баланса, связанного в первую очередь с гипоксией и гипергликемией. Так, известно, что в условиях гипогликемии под влиянием глюкагона в адипоцитах белой жировой ткани происходит активная дегградация триглицеридов с образова-

нием высокоэнергетических жирных кислот. При гипергликемии сукцинат ингибирует липолиз, предотвращая поступление свободных жирных кислот в кровь, где уже содержится избыточное количество другого энергетически активного субстрата, глюкозы [1].

В печени GPR91 экспрессированы в звездчатых клетках. В эксперименте содержание сукцината в перфузате ишемизированной печени возрастало 14-кратно. Одновременно увеличивалась продукция гепатоцитами миофибробластических маркеров, что свидетельствовало об активации клеток [26]. Таким образом, сукцинат стимулирует репаративные процессы в печени, но в избыточных количествах может способствовать также и формированию фиброза.

GPR91 широко представлены в различных отделах почек: в кровеносных сосудах, в особенности в афферентных артериолах и сосудах клубочков, а также в толстом восходящем отделе петли Генле, в *macula densa* и кортикальных и медуллярных собирательных трубочках [27, 28]. В эксперименте микроперфузия изолированных клубочков сукцинатсодержащим буферным раствором вызывала активный выброс ренина из клеток юктагломерулярного аппарата (ЮГА) и дилатацию приносящих артериол [29]. Таким образом, сукцинат играет важную роль в формировании гломерулярной гиперfiltrации и ренин-зависимой артериальной гипертензии. Сукцинат-зависимый выброс ренина из клеток ЮГА опосредован повышением продукции монооксида азота, а также высвобождением внутри клеток арахидоновой кислоты, что под влиянием циклооксигеназы-2 приводит к продукции и высвобождению простагландина E<sub>2</sub> с последующей активацией EP2- и/или EP4 рецепторов гранулярных клеток [29,30]. Аналогичный механизм описан и при повышении содержания сукцината в первичной моче, т.е. при стимуляции люминальных мембран клеток ЮГА [31].

Длительная инкубация кардиомиоцитов в условиях высокой (10 ммоль/л) концентрации сукцината стимулировала апоптоз клеток [23]. Таким образом, GPR91, вероятно, играют роль в регуляции апоптоза клеток миокарда в условиях ишемии и гипоксии. Одним из вероятных механизмов индуцируемого сукцинатом апоптоза миоцитов, по-видимому, также является сукцинат-зависимая активация простагландиновой системы.

Авторами цитируемой работы было также отмечено, что сукцинат увеличивает содержание ионов кальция в цитозоле миокардиоцитов, что может лежать в основе антиаритмического действия пре-

паратов ЯК, а в том случае, если данный эффект распространяется и на гладкомышечные клетки сосудов – способствовать повышению артериального давления. Поскольку специфический транспортер дикарбоновых кислот в клетках миокарда до настоящего времени не обнаружен и, следовательно, проникновение экзогенного сукцината внутрь миокардиоцита представляется сомнительным, повышение содержания внутриклеточного кальция, вероятно, является результатом связывания сукцината с GPR91 с последующей активацией цАМФ-зависимой протеинкиназы [32, 33]. Этот же механизм, вероятно, лежит в основе продемонстрированного в другом исследовании повышения содержания внутриклеточного калия под влиянием сукцината, поскольку это повышение не было связано с изменением активности Na, K-АТФазы [24].

Существуют данные о том, что повышение как внутриклеточной, так и внеклеточной концентрации сукцината приводит к повышению продукции и высвобождения фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [1].

Таким образом, роль ЯК в организме далеко не ограничивается участием в цикле трикарбоновых кислот. При исследовании метаболических эффектов сукцината необходимо учитывать сигнальную и регуляторную функции молекулы янтарной кислоты.

### **Роль сукцината в коррекции митохондриальных дисфункций**

Митохондриальные дисфункции, т.е. нарушение функции митохондрий по высвобождению энергии органических веществ и аккумуляции ее в виде макроэргических фосфатных соединений, играют важную роль в патогенезе целого ряда болезней, в том числе атеросклероза, сахарного диабета, нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона) и рака [34–36].

Сравнительно недавно появились данные о наличии дисфункции митохондрий у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Исследование генома мононуклеаров периферической крови у больных с ХБП 4–5 стадии, получающих консервативное лечение (9 больных) и терапию гемодиализом (17 пациентов), выявило «up»-регуляцию 44 генов, 11 из которых (25%) кодируют белки, участвующие в процессе окислительного фосфорилирования [37]. Активность 4-го комплекса дыхательной цепи у этих больных была достоверно ниже, чем у здоровых лиц из контрольной группы.

Дисфункция митохондрий мышц является одной из основных причин развития мышечной слабости и снижения толерантности к физическим нагрузкам



у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). В эксперименте у мышей после удаления 5/6 почечной ткани закономерно снижались мышечная масса и сила сокращения мышц, а также расстояние, которое они преодолевали за единицу времени. Диета с высоким содержанием белка увеличивала объем и силу мышц, но проходимость дистанция продолжала прогрессивно сокращаться, в то время как назначение дихлорацетата, активатора пируватдегидрогеназы, эффективно восстанавливало изначальную ее длину [38]. Таким образом, активацию митохондриальной функции можно признать одним из перспективных направлений борьбы с мышечной дистрофией у больных с ТПН.

Процедура гемодиализа приводит к усугублению дисфункции митохондрий: количество лимфоцитов периферической крови, на мембране митохондрий которых отсутствует электрохимический потенциал, к концу сеанса гемодиализа существенно возрастает ( $43,4 \pm 4,6$  против  $32,6 \pm 2,9\%$  перед сеансом,  $p < 0,01$ ) [39].

Дисфункция митохондрий может быть обусловлена не только нарушениями окислительно-фосфорилирования и дыхательной цепи, но и дефектами митохондриального мембранного транспорта. Митохондрии имеют двухслойную оболочку. Метаболизм митохондрий требует постоянного обмена субстратов между цитозолем и митохондриальным матриксом (процессы анаплероза и катаплероза). На внутренней складчатой мембране локализованы специфические транспортные комплексы, например, транспортер дикарбоновых кислот, фосфатный транспортер, переносчик карнитина и ацетилкарнитина и др. Транспорт всех водорастворимых метаболитов через гладкую наружную мембрану, напротив, осуществляется через вольтаж-зависимые анионные каналы (VDAC) без участия специфических транспортеров [40, 41]. Наружная мембрана имеет и другие, не вольтаж-зависимые каналы, но они в обычных условиях закрыты и служат для специфических целей, участвуя, в частности, в процессах апоптоза. Функционирование VDAC крайне необходимо для поддержания энергетического баланса клетки в целом. Закрытие этих каналов, например, в условиях ишемии, оксидативного стресса или острой нагрузки алкоголем, приводит к нарушению транспорта метаболитов через наружную мембрану и, следовательно, подавлению функционирования митохондрии в целом и гибели клетки [42].

Препараты ЯК активно используют при лечении митохондриальных болезней, в том числе у детей, поскольку примерно у трети пациентов с

недостаточностью ферментов дыхательной цепи начальные симптомы проявляются в первый месяц жизни [43]. Описан случай успешного применения ЯК у 27-летнего больного с синдромом MELAS (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды). Прием сукцината в суточной дозе 6 г перорально привел к полному исчезновению неврологических нарушений, до того не поддающихся лечению на протяжении 30 мес [44].

Известно, что ЯК используют с целью уменьшения отрицательных последствий приема алкоголя, а ее препараты (например «Реамберин») применяют при лечении острой алкогольной интоксикации [45, 46]. Таким образом, можно предполагать, что повышение внутриклеточной концентрации сукцината при применении сукцинатсодержащих препаратов искусственно создает условия, напоминающие физиологический процесс анаплероза, а следовательно, сопровождается открытием VDAC и восстановлением (или интенсификацией) метаболических процессов.

Можно также предполагать, что имеющаяся у больных с уреимией митохондриальная дисфункция обусловлена в том числе и нарушением функционирования вольтаж-зависимых каналов, закрытие которых приводит к снижению процессов синтеза АТФ и бета-окисления жирных кислот, что, в свою очередь, имеет следствием развитие белково-энергетической недостаточности и гипертриглицеридемии у этих больных. Увеличение внутриклеточного содержания сукцината, способствующее открытию VDAC, интенсифицирует процесс транспорта сукцината в митохондрии.

Таким образом, применение препаратов ЯК может способствовать коррекции митохондриальной дисфункции у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом.

#### **Антиоксидантное действие ЯК**

Одним из основных патогенетических механизмов поражения сердца и сосудов является оксидативный стресс, т.е. повреждение тканей в результате избыточного образования окислительных компонентов и недостаточности механизмов антиоксидантной защиты. Эндотелий сосудов является одновременно источником и главной мишенью активных форм кислорода. Одним из ключевых факторов, влияющих на состояние сосудистой стенки, является монооксид азота (NO), который синтезируется в клетках эндотелия во время превращения аргинина в цитруллин в реакции, катализируемой ферментом NO-синтаза [47, 102]. В ответ на окислительный стресс увеличивается

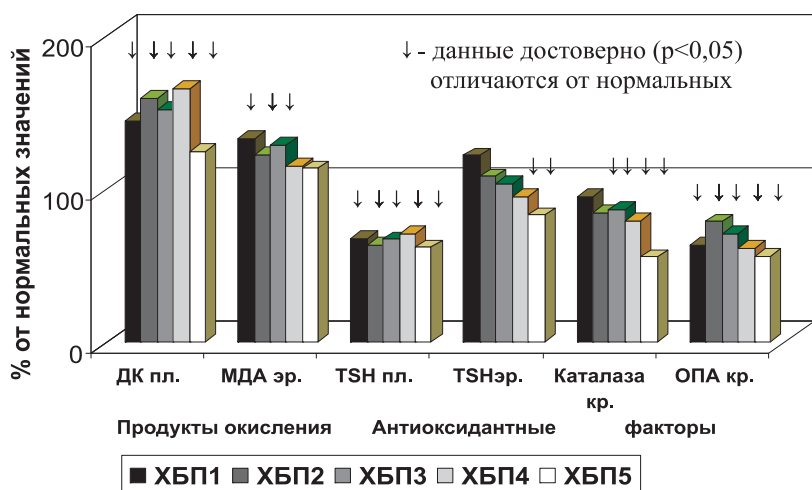


Рис. 2. Дисбаланс между продуктами окисления и антиоксидантными факторами при хронической болезни почек (НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)

синтез VEGF, который ингибирует продукцию NO [48,49]. Активные формы кислорода, концентрация которых в крови повышается в условиях оксидативного стресса, реагируют с NO, что, во-первых, сопровождается снижением его концентрации, а во-вторых, к образованию новых реактогенных форм кислорода, таких как пероксинитриты, активно связывающиеся с тирозиновыми остатками структурных белков и ферментов, что приводит к нарушению их функции [50]. Снижение концентрации NO, повышение уровня VEGF способствуют ремоделированию сосудистой стенки [48, 50, 51].

Хроническую болезнь почек можно рассматривать как прооксидантное состояние (рис. 2). Уже на ранних стадиях ХБП происходит значительное увеличение продукции активных форм кислорода, повышение концентрации в плазме продуктов перекисного окисления липидов, F<sub>2</sub>-изопростанов, 3-хлортирозина, снижение антиоксидантной способности, в том числе ферментативной, уменьшение содержания витаминов С и Е, селена [50, 52–54].

При ХБП вторичные продукты перекисного окисления липидов, такие как малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненал, образуя соединения с белками, препятствуют реализации их биологических функций, в частности, снижают активность ферментов. Другие продукты свободнорадикального окисления – оксистеролы – ускоряют развитие атеросклероза и увеличивают риск развития ишемической болезни сердца [51]. Оксидативный стресс способствует апоптозу кардиомиоцитов и пролиферации фибробластов в миокарде, что приводит к развитию гипертрофии и фиброза миокарда.

У больных, получающих лечение гемодиализом, отмечены признаки выраженного оксидативного стресса [55–57]. При контакте с диализной мембраной активируются нейтрофилы, которые

являются источником свободных радикалов [57–59]. Количество лимфоцитов, в которых происходит генерация активных форм кислорода, в конце сеанса гемодиализа достоверно выше, чем перед сеансом (20,7±5,2% против 12,5±2,9% для супероксид-аниона, p<0,02 и 51,1±7,8% против 38,2±5,9% для пероксида, p<0,04) [39]. За счет образования при контакте лейкоцитов с диализной мембраной большого количества свободных радикалов процедура гемодиализа сопровождается инактивацией NO [60]. У больных, получающих лечение программным гемодиализом, отмечено значительное повышение содержания в крови продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов – в среднем на 35% – и оснований Шиффа – в 7 раз по сравнению со значениями у здоровых доноров), а также уменьшение концентрации восстановленных тиолов в среднем до 60% от нормальных значений [61].

Однократная процедура гемодиализа увеличивает перекисное окисление липидов и снижает уровень антиоксидантов, например восстановленного глутатиона [62, 63]. В крови у больных на гемодиализе обнаружены антитела к окислительно-модифицированным липопротеидам низкой плотности, причем титр последних является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности в данной популяции [64]. Важную роль мембраны диализатора в развитии оксидативного стресса подтверждают результаты применения диализаторов с инкорпорированным в мембрану антиоксидантом. Показано, что покрытие целлюлозной мембраны витамином Е приводит к снижению уровня маркеров перекисного окисления липидов в крови и уменьшению концентрации липопротеидов низкой плотности [65–68].

У больных с ХБП, начиная с первой стадии, наблюдается прогрессирование эндотелиальной дис-

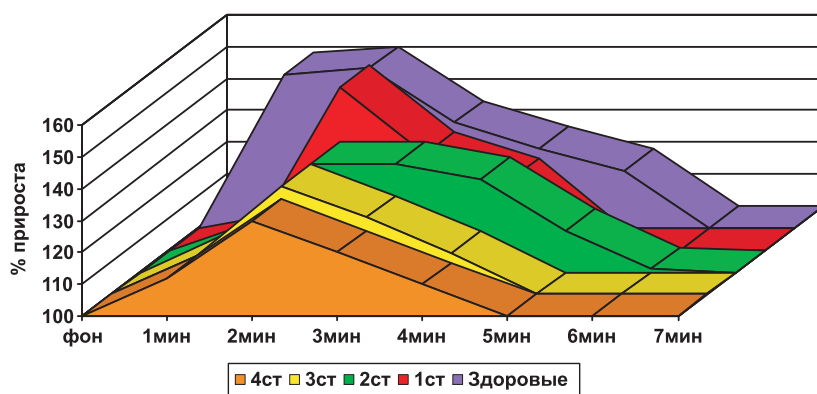


Рис. 3. Прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи в пробе с ацетилхолином в зависимости от стадии хронической болезни почек (НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)

функции (рис. 3), о чем свидетельствует снижение кровотоков-зависимой вазодилатации, важную роль в возникновении которой играет оксидативный стресс [67–69]. Это объясняет тесную взаимосвязь между выраженностью оксидативного стресса и средним артериальным давлением, выявленную в ряде исследований [72]. В эксперименте на крысах при удалении у них 5/6 массы почек показано, что оксидативный стресс – важный патогенетический фактор развития уремической гипертензии, причем ведущее значение имеет увеличение продукции гидроксильного радикала, а не супероксиданиона или перекиси водорода [73].

Частая, в сравнении с общей популяцией, инфицированность вирусными гепатитами у диализных больных также ассоциируется с увеличением активности оксидативного стресса [74].

В связи с вышесказанным большое значение имеет наличие антиоксидантного действия у препаратов ЯК. Янтарная кислота является антиоксидантом направленного митохондриального действия [4, 5, 75, 76]. Активное окисление янтарной кислоты способно поддерживать высокую степень восстановленности коэнзима Q, предупреждая накопление его семихинонной (полувосстановленной) формы, которая является генератором супероксид-аниона [77, 78]. По антиоксидантной активности сукцинат сопоставим с синтетическим антиоксидантом ионолом [5].

В эксперименте применение моноэтилового эфира янтарной кислоты у крыс со стрептозотоцини-индуцированным диабетом приводило к значительному снижению содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [79]. В условиях выраженного оксидативного стресса вследствие повреждения митохондриальных мембран происходит активный выход белковых молекул из митохондрий в цитозоль. Введение сукцината в клеточную культуру предотвращало этот эффект, что было показано методом электрофореза митохондриальных белков [80].

При сравнении антиоксидантной активности и клинической эффективности наиболее распространенных в отечественной практике антиоксидантов (реамберин, мексидол, витамин Е, солкосерил, актовегин, пирацетам) у больных с синдромами абдоминального сепсиса, системного воспаления, полиорганной недостаточности, цереброваскулярной недостаточности установлено, что реамберин действует эффективнее других антиоксидантов при септических состояниях и (наряду с мексидолом) у больных с цереброваскулярной недостаточностью. Оба этих препарата также показали высокую эффективность при лечении больных с полиорганной недостаточностью [81].

У больных, получающих лечение программным гемодиализом, после двухнедельного курса лечения сукцинатсодержащим препаратом «Реамберин» (6 внутривенных инфузий по 400 мл 1,5% раствора) отмечено снижение содержания в сыворотке крови диеновых конъюгатов в среднем на 25%, малонового диальдегида – на 40% и оснований Шиффа – на 10%, однако через две недели после прекращения введения препарата значения данных показателей вернулись к исходному уровню [61].

Таким образом, для больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, характерно наличие хронического оксидативного стресса. Можно предположить, что препараты янтарной кислоты, обладающие антиоксидантным свойством, будут способны уменьшить проявления оксидативного стресса и связанных с ним осложнений у этой категории больных. При этом, поскольку антиоксидантный эффект ЯК непродолжителен, необходимо обеспечить постоянное применение этих препаратов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ariza AC, Deen PMT, Robben JH. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3(22): 1-8
2. Kushnir MM, Komaromy-Hiller G, Shushan B et al. Analysis of dicarboxylic acids by tandem mass spectrometry. High-

- throughput quantitative measurement of methylmalonic acid in serum, plasma, and urine. *Clin Chem* 2001; 47(11): 1993-2002
3. Теличкин ИА, Роберт Кох (1843-1910). *Клин Мед* 1996; (1): 78-79
  4. Афанасьев ВВ. *Клиническая фармакология реамберина (очерк)*. Полисан, СПб., 2005; 39 с
  5. Андреева НН. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии. *Мед альманах* 2009; 4(9): 193-197
  6. Мейес П. Цикл лимонной кислоты: катаболизм ацетил-СоА. В: Марри Р, Греннер Д, Мейес П, Родуэлл В. *Биохимия человека*. Мир, М., 2009; Т.1: 72-180
  7. Наточин ЮВ. *Ионорегулирующая функция почки*. Наука, Л., 1976; 99-108
  8. Krebs HA, Eggleston LV, D'Alessandro A. The effect of succinate and amytal on the reduction of acetoacetate in animal tissues. *Biochem J* 1961; 79: 537-549
  9. Chance B, Hollunger G. The interaction of energy and electron transfer reactions in mitochondria: 1. General properties and nature of the products of succinate-linked reduction of pyridine nucleotide. *J Biol Chem* 1961; 236(5): 1534-1543
  10. Мейес П. Окислительное фосфорилирование и транспортные системы митохондрий. В: Марри Р, Греннер Д, Мейес П, Родуэлл В. *Биохимия человека, в 2-х т.т.* Мир, М., 2009; Т.1: 127-139
  11. Hawkins BJ, Levin MD, Doonan PJ et al. Mitochondrial complex II prevents hypoxic but not calcium- and proapoptotic Bcl-2 protein-induced mitochondrial membrane potential loss. *J Biol Chem* 2010; 285(34): 26494-26505
  12. Писаренко ОИ, Хлопков ВН, Рууге ЭК. Изучение методом ЯМР образования сукцината из экзогенных предшественников в неазрируемых митохондриях сердца крысы. *Биохимия* 1986; 51(4): 1174 – 1179
  13. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54(6): 1615-1625
  14. Weinberg JM, Venkatahalam MA, Roeser NE, Nissim I. Mitochondrial dysfunction during hypoxia/reoxygenation and its correction by anaerobic metabolism of citric acid cycle intermediates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2826-2831
  15. Hearl WG, Churchich JE. A mitochondrial NADP<sup>+</sup>-dependent reductase related to the 4-aminobutyrate shunt. *J Biol Chem* 1985; 260(30): 16361-16366
  16. Cairns CB, Ferroggiaro AA, Walther JM et al. Postischemic administration of succinate reverses the impairment of oxidative phosphorylation after cardiac ischemia and reperfusion injury. *Circulation* 1997; 96(Suppl.9): 260-265
  17. Маевский ЕИ, Гришина ЕВ, Окон МС и др. Сравнительная оценка энергетического вклада анаэробного образования сукцината из различных субстратов в митохондриях печени. *Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве* Пуццино, ОНТИ ГШЦ РАИ, 1997; 42-51
  18. Хочачка П, Сомеро Дж. *Биохимическая адаптация*. Мир, М., 1988; 568 с
  19. Taegtmeyer H. Metabolic responses to cardiac hypoxia. Increased production of succinate by rabbit papillary muscles. *Circ Res* 1978; 43(5): 808-815
  20. Маевский ЕИ, Гришина ЕВ, Розенфельд АС и др. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления – возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. *Биомед журнал* 2000; 1: 32-36
  21. Mohan C, Geiger PJ, Bessman SP. The intracellular site of action of insulin: the mitochondrial Krebs cycle. *Curr Top Cell Regul* 1989; 30: 105-142
  22. Lohse MJ, Krasel C, Winstel R, Mayor F. G-protein-coupled receptor kinases. *Kidney Int* 1996; 49(4): 1047-1052
  23. Aguiar CJ, Andrade VL, Gomes ER et al. Succinate modulates Ca<sup>2+</sup> transient and cardiomyocyte viability through PKA-dependent pathway. *Cell Calcium* 2010; 47(1): 37-46
  24. Gullans SR, Kone BC, Avison MJ, Giebisch G. Succinate alters respiration, membrane potential, and intracellular K<sup>+</sup> in proximal tubule. *Am J Physiol* 1988; 255(6, Pt.2): F1170-1177
  25. He W, Miao FJ, Lin DC et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature* 2004; 429(6988): 188-193
  26. Correa P, Kruglov E, Thompson M et al. Succinate is a paracrine signal for liver damage. *J Hepatol* 2007; 47(2): 262-269
  27. Peti-Peterdi J, Kang JJ, Toma I. Activation of the renin-angiotensin system in diabetes – new concepts. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(10): 3047-3049
  28. Regard JB, Sato IT, Coughlin SR. Anatomical profiling of G protein-coupled receptor expression. *Cell* 2008; 135(3): 561-571
  29. Toma I, Kang JJ, Sipos A et al. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney. *J Clin Invest* 2008; 118(7): 2526-2534
  30. Robben JH, Fenton RA, Vargas SL et al. Localisation of the succinate receptor in the distal nephron and its signaling in polarised MDCK cells. *Kidney Int* 2009; 76(12): 1258-1267
  31. Vargas SL, Toma I, Kahg JJ et al. Activation of the succinate receptor GPR91 in macula densa cells causes renin release. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(5): 1002-1011
  32. Pajor AM. Molecular properties of sodium/dicarboxylate cotransporters. *J Membr Biol* 2000; 175(1): 1-8
  33. Kekuda R, Wang H, Huang W et al. Primary structure and functional characteristics of a mammalian sodium-coupled high affinity dicarboxylate transporter. *J Biol Chem* 1999; 274(6): 3422-3429
  34. Camara AK, Lesnefsky EJ, Stowe DF. Potential therapeutic benefits of strategies directed to mitochondria. *Antioxid Redox Signal* 2010; 13(3): 279-347
  35. Fosslien E. Mitochondrial medicine – molecular pathology of defective oxidative phosphorylation. *Ann Clin Lab Sci* 2001; 31(1): 25-67
  36. Archer SL. Mitochondrial dynamics – mitochondrial fission and fusion in human diseases. *N Engl J Med* 2013; 369(23): 2236-2251
  37. Granata S, Zaza G, Simone S et al. Mitochondrial dysregulation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *BMC Genomics* 2009; doi: 10.1186/1471-2164-10-388
  38. Tamaki M, Miyashita K, Wakino S et al. Chronic kidney disease reduces muscle mitochondria and exercise endurance and its exacerbation by dietary protein through inactivation of pyruvate dehydrogenase. *Kidney Int* 2013; doi: 10.1038/ki.2013.473
  39. Raj DS, Boivin MA, Dominic EA et al. Haemodialysis induces mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(12): 971-977
  40. Antignani A, Youle RJ. How do Bax and Bak lead to permeabilization of the outer mitochondrial membrane? *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18(6): 685-689
  41. Dejean LM, Martinez-Caballero S, Kinnally KW. Is MAC the knife that cuts cytochrome c from mitochondria during apoptosis? *Cell Death Differ* 2006; 13(8): 1387-1395
  42. Holmuhamedov E, Lemasters JJ. Ethanol exposure decreases mitochondrial outer membrane permeability in cultured rat hepatocytes. *Arch Biochem Biophys* 2009; 481(2): 226-233
  43. Ершова СА. Дисфункция митохондрий при нефропатиях у детей. *Нефрология и диализ* 2003; 5(4): 344-353
  44. Oguro H, Iijima K, Takahashi K et al. Successful treatment with succinate in a patient with MELAS. *Int Med* 2004; 43(5): 427-431
  45. Захаров ВВ, Федоров АВ, Чухрова МГ. Купирование алкогольного абстинентного синдрома и прерывание запоев с применением препаратов янтарной кислоты. *Вестник СПбМА им. И.И. Мечникова* 2004; (2): 116-118
  46. Ливанов ГА, Куценко СА, Батоцыренов БВ и др. Коррекция свободнорадикальных процессов препаратом янтарной кислоты (реамберин) в интенсивной терапии острых отравлений. *Анестезиол и реаниматол* 2001; (4): 28-31
  47. Silacci P, Hayoz D. Oxidative stress as the triggering event for vascular remodelling. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(6): 1343-1346
  48. Kuroki M, Voest EE, Amano S et al. Reactive oxygen species intermediates increase vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1996; 98(7): 1667-1675
  49. Tsurumi Y, Murohara T, Krasinski K et al. Reciprocal relation



- between VEGF and NO in the regulation of endothelial integrity. *Nat Med* 1997; 3(8): 879-886
50. Locatelli F, Canaud B, Eckardt K-U et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(7): 1272-1280
51. Тугушева ФА, Зубина ИМ, Митрофанова ОВ. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек. *Нефрология* 2007; 11(3): 29-47
52. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
53. Тугушева ФА, Зубина ИМ. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2007; 13(3): 42-48
54. Massy ZA, Nguyen-Khoa T. Oxidative stress and chronic renal failure: markers and management. *J Nephrol* 2002; 15(4): 336-341
55. Epperlein MM, Nourooz-Zadeh J, Jayasena SD et al. Nature and biological significance of free radicals generated during bicarbonate hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(3): 457-463
56. Ozden M, Maral H, Akaydin D et al. Erythrocyte glutathione peroxidase activity, plasma malondialdehyde and erythrocyte glutathione levels in hemodialysis and CAPD patients. *Clin Biochem* 2002; 35(4): 269-273
57. Westhuyzen J, Adams CE, Fleming SJ. Evidence for oxidative stress during in vitro dialysis. *Nephron* 1995; 70(1): 49-54
58. Galle J. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(11): 2135-2137
59. Hoenich NA. Platelet and leucocytes behaviour during hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1999; (125): 120-132
60. Haag-Weber M, Horl WH. Dysfunction of polymorphonuclear leucocytes in uremia. *Semin Nephrol* 1996; 16(3): 192-201
61. Смирнов АВ, Васильев АН, Костерева ЕМ и др. Опыт применения препарата «Реамберин» и его влияние на показатели крови пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология и диализ* 2007; 9(3): 290
62. Daschner M, Lenhart H, Botticher D et al. Influence of dialysis on plasma lipid peroxidation products and antioxidants levels. *Kidney Int* 1996; 50(4): 1268-1272
63. Ross EA, Koo LC, Moberly JB. Low whole blood and erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(4): 489-494
64. Bayes B, Pastor MC, Bonal J et al. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis – role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 year follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4): 984-990
65. Horl WH. Hemodialysis membranes: interleukins, biocompatibility, and middle molecules. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl. 1): S62-71
66. Lucchi L, Bergamini S, Botti B et al. Influence of different hemodialysis membranes on red blood cell susceptibility to oxidative stress. *Artif Organs* 2000; 24(1): 1-6
67. Mune M, Yukawa S, Kishino M et al. Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients. *Kidney Int* 1999; 56(Suppl 71): S126-129
68. Tsuruoka S, Kawaguchi A, Nishiki K et al. Vitamin E-bonded hemodialyser improves neutrophil function and oxidative stress in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1): 127-133
69. Меншутина МА. Сравнительная оценка реактивности сосудов как формы дисфункции эндотелия у больных атеросклерозом и хронической болезнью почек. *Нефрология* 2004; 8(3): 56-61
70. Смирнов АВ, Петрищев НН, Панина ИЮ и др. Скорость клубочковой фильтрации – показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек. *Тер арх* 2007; 79(6): 25-29
71. Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H et al. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. Effects of vitamin E-coated dialyser. *Circulation* 2000; 101(9): 1002-1006
72. Stewart T, Jung FF, Manning J, Vehascari VM. Kidney immune cell infiltration and oxidative stress contribute to prenatally programmed hypertension. *Kidney Int* 2005; 68(5): 2180-2188
73. Tepel M. Oxidative stress: does it play a role in the genesis of essential hypertension and hypertension of uremia. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(8): 1439-1442
74. Borawski J, Pawlak K, Naumnik B, Mysliwiec M. Relations between oxidative stress, hepatocyte growth factor, and liver disease in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2002; 24(6): 825-837
75. Белоусов ЮБ, ред. *Современный подход к цитопротекторной терапии. Методическое пособие для врачей.* М., 2010; 30 с
76. Голиков АП, Бойцов СА, Михин ВП, Полумисков ВЮ. Свободно-радикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. *Леч врач* 2003; (4): 34-47
77. Василев СЦ, Сафонов АБ. Роль янтарной кислоты в терапии митохондриальных болезней у детей. *Педиатрия* 2000; (2): 88-90
78. Розенфельд АС, Маевский ЕИ. *Теоретико-методологические аспекты действия сукцината при спортивных нагрузках и гипоксии.* Изд-во ГОУ ВПО « Рос. гос. проф.-пед. ун-т», Екатеринбург, 2007; 174 с
79. Saravanan R, Pari L. Succinic acid monoethyl ester, a novel insulinotropic agent: effect on lipid composition and lipid peroxidation in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 2007; 296(1-2): 165-176
80. Tretter L, Szabados G, Ando A, Horvath I. Effect of succinate on mitochondrial lipid peroxidation. 2. The protective effect of succinate against functional and structural changes induced by lipid peroxidation. *J Bioenerg Biomembr* 1987; 19(1): 31-44
81. Романцов МГ, Коваленко АЛ, ред. *Реамберин в клинической практике.* Полисан, СПб., 2007; 6-45

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 01.12.2013 г.  
Принята в печать: 25.03.2014 г.

© А.В.Смирнов, О.Б.Нестерова, Р.В.Голубев, 2014  
УДК 612.8.015

*А.В. Смирнов<sup>1</sup>, О.Б. Нестерова<sup>1</sup>, Р.В. Голубев<sup>1</sup>*

## ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине

*A. V. Smirnov, O. B. Nesterova, R. V. Golubev*

## SUCCINIC ACID AND ITS APPLICATION IN MEDICINE. Part II. Application of succinic acid in medicine

<sup>1</sup>Кафедра и клиника пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

В обзоре представлены данные о применении препаратов янтарной кислоты в различных областях современной медицины.

**Ключевые слова:** янтарная кислота, сукцинатсодержащие препараты.

### ABSTRACT

The review presents data on the use of succinate-containing drugs in various fields of modern medicine

**Key words:** succinic acid, succinate-containing drugs

### Применение препаратов янтарной кислоты в кардиологии

История применения янтарной кислоты (ЯК) в качестве лекарственного препарата насчитывает уже несколько десятилетий. В СССР использовать препараты ЯК в клинической практике начали с 1972 г., когда было получено временное разрешение Фармакологического комитета Минздрава СССР на лечебное применение ЯК [1]. В настоящее время препараты, содержащие сукцинат, существуют и применяются как в пероральной, так и в парентеральной формах (таблица).

Области применения препаратов ЯК весьма разнообразны и включают кардиологию, неврологию, эндокринологию, токсикологию и наркологию, инфекционные болезни, педиатрию, восстановительную медицину. Достаточно успешно используют эти препараты в хирургии, пульмонологии, гематологии, дерматологии, акушерстве и гинекологии. Такое многообразие областей применения ЯК обусловлено непосредственным участием сукцината в процессах тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Предпосылкой использования препаратов ЯК в кардиологии послужила, в первую очередь,

способность сукцината поддерживать энергосинтезирующую способность клеток в условиях гипоксии. Исходя из ключевой роли атеросклероза в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее радикальным методом лечения является восстановление нарушенного кровоснабжения. Однако у многих пациентов, в том числе у получающих заместительную почечную терапию, возможности хирургической реконструкции часто ограничены в силу наличия тяжелой сопутствующей патологии. Это обуславливает необходимость поиска других подходов в комплексном лечении поражений сердечно-сосудистой системы, например, оптимизацию использования кислорода клетками с помощью препаратов, действующих на внутриклеточный метаболизм и обладающих цитопротективными свойствами, т.е. способностью повышать энергосинтезирующую и энергосберегающую функцию клеток без изменения коронарной и системной гемодинамики [2–4].

В физиологических условиях основными субстратами для выработки энергии в кардиомиоцитах служат свободные жирные кислоты, обеспечивающие от 60 до 80% синтеза АТФ, и глюкоза (20–40% синтеза АТФ) [5, 6]. Глюкоза вначале подвергается анаэробному гликолизу с образованием небольшого, около 10% от общего, количества АТФ, а также пирувата, который поступает в митохондрии, где

Голубев Р.В. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Тел.: (812) 234-57-36, e-mail: rgolubev@pochta.ru

### Препараты янтарной кислоты, доступные в Российской Федерации

Коммерческое название препарата	Действующее вещество	Форма выпуска
«Мексикор»/«Мексидол»/ «Мексиприм»/«Медомекси»/ «Мексифин»/«Нейрокс»	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	Капсулы 50, 100, 125 мг 5% раствор в ампулах по 2 и 5 мл
«Реамберин» «Ремаксол»	Меглумина натрия сукцинат На 1 л раствора: Янтарная кислота 5,28 г Меглумин 8,725 г Рибоксин 2 г Метионин 0,75 г Никотинамид 0,25 г	1,5% раствор во флаконах 100–500 мл Раствор во флаконах 200 и 400 мл
«Цитофлавин»/«Церебронорм»	Янтарная кислота 300 мг Рибоксин 50 мг Никотинамид 25 мг Рибофлавин 5 мг	Таблетки Ампулы 10 мл
«Лимонтар»	Янтарная кислота 200 мг Лимонной кислоты моногидрат 50 мг	Таблетки
«Когитум» (Франция)	Ацетиламиноянтарная кислота	Ампулы 250 мг – 10 мл для приема внутри
«Янтарная кислота», «Янтавит» и др. (относятся к группе БАД)	Янтарная кислота (Глюкоза)	Таблетки 500 и 100 мг
«Митомин», «Янтарит» и др. (относят- ся к группе БАД)	Янтарная кислота 100 мг Аскорбиновая кислота 50 мг (Глюкоза)	Таблетки
«Энерлит» (относится к группе БАД)	Сукцинат аммония 200 и 250 мг	Капсулы, таблетки

происходит его окислительное декарбоксилирование с образованием ацетил-КоА. Свободные жирные кислоты, поступая в цитоплазму кардиомиоцита, превращаются в ацилкоэнзим А, который затем подвергается бета-окислению в митохондриях с образованием ацетил-КоА. Образующийся в ходе метаболизма глюкозы и жирных кислот ацетил-КоА поступает в цикл Кребса.

Необходимо особо подчеркнуть, что при окислении глюкозы на синтез одной молекулы АТФ расходуется на 35–40% меньше кислорода, чем при окислении жирных кислот (ЖК), не только за счет метаболических особенностей процесса окисления глюкозы, но и за счет отсутствия необходимости активного транспорта жирных кислот в митохондрии, при котором происходит потребление АТФ. В клетках ишемизированного миокарда тормозится процесс окисления глюкозы с одновременным повышением использования ЖК [7]. Увеличение утилизации свободных жирных кислот ведет к повышенному потреблению кислорода. В дальнейшем, при усугублении ишемии, блокируется и бета-окисление ЖК, а затем и анаэробный гликолиз, что приводит к исчерпанию ресурсов для энергообразования [7]. Такой дисбаланс, а также повышенная концентрация ЖК в ишемизированной зоне являются важными факторами реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма сердца [5, 7].

Таким образом, наиболее эффективным путем энергообразования в условиях нормального снабжения миокарда кислородом является утилизация свободных жирных кислот, а в условиях ишемии миокарда предпочтительным является окисление глюкозы, так как этот путь позволяет расходовать кислород более экономно [5, 6, 8]. В лечебной практике широко используют препараты, блокирующие бета-окисление ЖК (p-FOX-ингибиторы) и переключаяющие метаболизм кардиомиоцитов на окисление глюкозы. Известным представителем этой группы препаратов является триметазидин (предуктал). Триметазидин тормозит бета-окисление жирных кислот в митохондриях, блокируя последнюю реакцию процесса окисления жирных кислот (фермент 3-кетоацил-КоА-тиолазу) [5, 9, 10], что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады бета-окисления ЖК.

Наибольшее количество заслуживающих внимания данных о применении в кардиологии препаратов ЖК относится к препарату этилметилгидроксипиридина сукцинат (коммерческие названия «Мексидол», «Мексикор», «Мексиприм» и др.), представляющему собой комплексное соединение сукцината с эмоксипином, производным

3-оксипиридина. Эмоксипин, как и сукцинат, обладает отчетливой антиоксидантной активностью, однако принципиальное значение в данном случае имеет способность 3-оксипиридинов изменять физико-химические свойства клеточных мембран (уменьшать вязкость и увеличивать текучесть мембраны), активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимая фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза) и модифицировать тем самым транспортную и метаболическую функцию мембран [11]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат в растворах диссоциирует на основание (2-этил-6-метил-3-оксипиридин) и янтарную кислоту. Основание активно депонируется в биологических мембранах, увеличивая их проницаемость для сукцината и улучшая его доступность к ферментам дыхательной цепи [12,13]. В эксперименте экспозиция изолированных митохондрий гепатоцитов крыс в растворе сукцината этилметилгидроксипиридина приводила к существенно большему приросту параметров эндогенного дыхания митохондрий, чем при изолированном применении 3-оксипиридина, и незначительно большему, чем при использовании только сукцината [14]. При добавлении конкурентного ингибитора сукцинатдегидрогеназы – малоната – скорость эндогенного дыхания митохондрий снижалась примерно в 3 раза, при этом как сукцинат, так и мексидол переставали ее стимулировать, что свидетельствует о том, что стимуляция дыхания митохондрий обусловлена активацией сукцинатоксидантного пути окисления [14].

Активация сукцинатдегидрогеназного пути стимулирует прямое окисление глюкозы. Клеточный метаболизм, таким образом, переключается с преимущественного окисления ЖК на окисление глюкозы. При этом, в отличие от триметазидина, который блокирует бета-окисление ЖК как в условиях гипоксии, так и при восстановлении коронарного кровотока, сукцинатсодержащие препараты при улучшении оксигенации миокарда не препятствуют окислению ЖК на фоне полного использования глюкозы в энергетической цепи. Вместе с тем, мексидол, повышая уровень восстановленных нуклеотидов, способствует сохранению уровня эндогенных антиоксидантов и усиливает антиоксидантную защиту клетки [7].

У больных с нестабильной стенокардией при применении мексикора в составе комплексной терапии происходило быстрое снижение концентрации первичных (диеновые конъюгаты, ДК) и вторичных (малоновый диальдегид, МДА) продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), начиная с 3-х суток введения препарата (на 31,2 и

24,9% соответственно). К 5-м суткам содержание продуктов ПОЛ снизилось на 53,1 и 49,8%, к 10-м суткам – на 71,0 и 65,5% соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения (в отсутствие «Мексикора») содержание ДК и МДА начинало снижаться с 7-го дня наблюдения (на 33,1 и 24,3%), и к 10-м суткам снижение составило только 42,3 и 38,6% соответственно [15].

В острых экспериментах на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда у крыс показано, что внутривенная инфузия «Мексикора» в дозе 50 мг/кг перед началом ишемии достоверно уменьшает размер инфаркта и уровень тропонина I, а также снижает частоту возникновения реперфузионной фибрилляции желудочков [16]. Аналогичные данные получены и зарубежными исследователями: применение сукцината при реперфузии ишемизированного сердца крыс либо добавление сукцината в состав раствора для кардиopleгии приводило к значительному улучшению восстановления сердечной функции после ишемии по сравнению с контролем [17,18]. Это дает дополнительные основания полагать, что положительные эффекты мексикора напрямую связаны с входящим в его состав сукцинатом.

Значительный интерес вызывают данные отечественного открытого рандомизированного исследования эффективности мексикора с участием 338 больных с острым коронарным синдромом и гипертонической болезнью кризового течения [15]. Больным из контрольной группы проводили традиционное лечение. Пациенты основной группы дополнительно получали мексикор в дозе 6–9 мг/кг/сут. У больных острым инфарктом миокарда при лечении мексикором к 14-м суткам наблюдалось снижение числа зон акинезии на 42,2%. В группе сравнения достоверной динамики этого показателя не отмечено. Число зон дискинезии в основной группе с 14-х по 24-е сутки уменьшилось в 1,5 раза, в то время как в группе сравнения число зон дискинезии увеличилось в 2,6 раза (вероятно, за счет формирования у ряда больных аневризмы сердца). Индекс сократимости в 1-е сутки инфаркта был существенно повышен в обеих группах, что свидетельствовало о наличии выраженных нарушений сократимости левого желудочка. К 24-м суткам при лечении мексикором индекс сократимости уменьшился на 11,2%, в то время как в группе сравнения он существенно не изменился. Время изволемиического расслабления левого желудочка (IVRT) существенно превышало норму в 1-е сутки инфаркта в обеих подгруппах. При лечении мексикором к 14-м суткам наблюдалось его уменьшение



на 17%, в то время как аналогичное уменьшение IVRT (на 15,2%) в контрольной группе отмечено лишь к 24-м суткам [15].

Анализ результатов холтеровского мониторинга у больных с нестабильной стенокардией показал, что в обеих группах частота и продолжительность ишемических эпизодов в 1-е сутки достоверно не различались. В дальнейшем у больных, получавших мексикор, частота и продолжительность периодов ишемии сократилась к 5-м суткам на 66,7 и 67,8%, к 10-м суткам – на 88,1 и 83,4% соответственно. В группе сравнения частота и продолжительность периодов ишемии к 5-м суткам снизились только на 38,7 и 41,9%, к 10-м суткам – на 58,9 и 66,8% соответственно. Суммарный интеграл смещения сегмента ST в основной подгруппе к 5-м суткам уменьшился на 79,7%, к 10-м – на 82,1%. В контрольной группе его изменения были менее выраженными: уменьшение к 5-м суткам – на 31,0%, к 10-м – на 51,8%. Таким образом, включение мексикора в комплексную терапию нестабильной стенокардии способствовало более выраженному, чем в группе сравнения, уменьшению частоты, продолжительности и выраженности ишемии миокарда [15].

Анализ результатов применения мексикора у больных с кризовым течением гипертонической болезни показал, что хотя исходные уровни АД в основной группе ( $205 \pm 29 / 112 \pm 18$  мм рт. ст.) и в группе сравнения ( $203 \pm 25 / 111 \pm 16$  мм рт. ст.) достоверно не различались, средний срок полного купирования жалоб больных и стабилизации АД в основной группе ( $2,6 \pm 0,2$  сут) был достоверно меньше, чем в группе сравнения ( $3,7 \pm 0,08$  сут). Таким образом, применение мексикора в комплексной терапии гипертонической болезни на этапе посткризовой стабилизации сопровождалось дополнительным гипотензивным влиянием [15].

В другом исследовании у больных с артериальной гипертензией стабильного течения показано, что сочетанная терапия мексикором (0,3 г/сут) и эналаприлом (20–30 мг/сут) более эффективно снижает артериальное давление, чем монотерапия эналаприлом. В основной группе к 10-м суткам терапии среднесуточное систолическое и диастолическое артериальное давление снижалось на 15,6 и 17,5% соответственно, а к 30-м суткам – на 25,2 и 26,4%. В контрольной группе (монотерапия эналаприлом) соответствующие показатели составили к 10-м суткам 9,2 и 5,2%, а к 30-м суткам – 16,6 и 11,3% ( $p < 0,05$ ) [19]. При этом применение комбинации мексикора с эналаприлом приводило к достоверно большему приросту диаметра плече-

вой артерии при пробе с реактивной гиперемией, что свидетельствовало о способности мексикора улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию и восстанавливать функциональную активность эндотелия сосудов.

Необходимо подчеркнуть, что в обоих случаях речь шла об использовании мексикора в составе комплексной терапии гипертонической болезни, т.е. о потенцировании мексикором антигипертензивного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокаторов. Собственным гипотензивным действием мексикор не обладает. Усиление антигипертензивного эффекта при сочетанной терапии можно объяснить антиоксидантным действием мексикора и его способностью корригировать эндотелиальную дисфункцию. Важным патогенетическим фактором развития и прогрессирования артериальной гипертензии является усиление активности процессов свободнорадикального окисления, что приводит, в частности, к снижению концентрации монооксида азота. Артериальная гипертензия, как правило, сочетается с выраженной дисфункцией эндотелия, что не только усугубляет тяжесть гипертензии, но и существенно снижает эффективность гипотензивных средств, реализующих свою фармакологическую активность через эндотелиальные механизмы регуляции сосудистого тонуса [2].

Помимо потенцирующего эффекта мексикора по отношению к гипотензивным препаратам, в эксперименте показано, что мексикор, практически не влияя на тонус коронарной артерии самостоятельно, существенно увеличивает вазодилатирующее действие нитроглицерина [3].

Оксидативный стресс играет значительную роль и в возникновении ишемических аритмий. Эктопический очаг, как правило, располагается вблизи зоны ишемии, что было доказано при помощи метода позитронной эмиссионной томографии [20]. Внутриклеточная аккумуляция недоокисленных продуктов катаболизма жирных кислот, образующихся в результате замедления процессов бета-окисления, оказывает ингибирующее действие на метаболизм клетки и приводит к повреждению клеточных мембран. Мексикор продемонстрировал выраженное антиаритмическое действие в отношении ишемических желудочковых нарушений ритма. В результате применения мексикора в суточной дозе 300 мг при анализе результатов холтеровского мониторинга выявлен достоверный положительный эффект в отношении одиночных и парных желудочковых экстрасистол, а также эпизодов желудочковой тахикардии [20]. Применение

мексикора позволило к 5-м и 10-м суткам терапии сократить общее число аритмических эпизодов на 81,7 и 91,8% соответственно, в то время как в контрольной группе данные показатели составили 23,4 и 44,7%,  $p < 0,05$ . Помимо антиаритмического действия препаратов янтарной кислоты, показана также их способность уменьшать кардиодепрессивное и гипотензивное действие антиаритмических препаратов [21].

Внутрикоронарное введение мексикора после восстановления кровотока в инфаркт-ответственной коронарной артерии уменьшало реперфузионное повреждение миокарда [2]. В исследование был включен 51 пациент с острым инфарктом миокарда с полной окклюзией коронарной артерии. Всем больным в первые 6 ч от начала заболевания были выполнены селективная коронарография, успешная процедура реканализации и ангиопластики коронарной артерии. У 32 больных (основная группа) после первой дилатации инфаркт-ответственной артерии в нее вводили мексикор (200 мг на 150 мл физиологического раствора), а затем осуществляли внутривенное (3 раза в сутки в течение 5 дней), а затем внутримышечное введение мексикора (3 раза в сутки в течение 9 дней) с последующим переходом на пероральный прием препарата. Все больные получали традиционную терапию нитратами, бета-адреноблокаторами и дезагрегантами. В основной группе уровень тропонина I ( $512,7 \pm 63,6$  нг/мл) и миоглобина ( $143,5 \pm 18,5$  нг/мл) к 12-му часу лечения был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в группе сравнения ( $671,1 \pm 84,3$  и  $203,5 \pm 17,4$  нг/мл соответственно) [2]. Также в основной группе был отмечен достоверный прирост показателя фракции выброса на 10-е сутки лечения, в то время как в контрольной группе изменений данного показателя выявлено не было. Применение мексикора, таким образом, ускоряло восстановление систолической функции левого желудочка.

В 2006 году мексикор был включен в стандарт оказания экстренной помощи больным с острым инфарктом миокарда и стенокардией (приказ МЗ РФ № 671 от 25.09.2006 г.).

Среди других сукцинатсодержащих лекарственных препаратов наиболее востребован в кардиологической практике реамберин (1,5% раствор меглума натрия сукцината). Реамберин используют как компонент кардиопротективной терапии, в том числе во время хирургических операций на сердце и в послеоперационном периоде. Так, длительная (3–6 ч) инфузия реамберина со скоростью 0,3–1,5 мг/кг/мин во время 30 операций по реваскуляризации миокарда позволила полностью устранить

послеоперационные нарушения ритма и необходимость послеоперационной инотропной поддержки, отмечавшиеся в контрольной группе (30 пациентов с аналогичной патологией, возрастом, массой тела) [22]. Реамберин включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств распоряжением Правительства России № 376-р от 29 марта 2007 г.

Описанные в литературе кардиотропные эффекты сукцината имеют большое значение для больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих заместительную почечную терапию. Больные с хронической болезнью почек (ХБП) имеют значительно повышенный риск поражения сердечно-сосудистой системы. Осмысление общности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП привело к формированию концепции кардиоренального континуума, т.е. взаимообусловленности патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках [23]. Помимо «традиционных» факторов риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе), у больных с ХБП значительную роль в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии играют «нетрадиционные» факторы: нарушения кальций-фосфорного обмена, воспалительный и оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия [23, 24].

Сердечно-сосудистая заболеваемость и летальность нарастают по мере снижения скорости клубочковой фильтрации и достигают максимума у больных, получающих заместительную почечную терапию [25–28]. После начала диализного лечения нарастает выраженность специфических факторов риска, обусловленных ТПН (гипертриглицеридемия, гипоальфахолестеринемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный и воспалительный стрессы, анемия, гиперфосфатемия), а также появляются новые, специфичные для этой группы больных состояния (артериовенозная фистула и связанное с ней увеличение объемной нагрузки на сердце, оксидативный и воспалительный стрессы, обусловленные контактом крови с чужеродными материалами мембраны диализатора и кровопроводящей системы) [24, 29–31]. Это приводит к тому, что у больных на гемодиализе сердечно-сосудистая смертность в несколько раз превышает таковую в общей популяции, а у пациентов молодого возраста (25–35 лет) этот риск возрастает более чем в 300 раз [32].

В основе поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП лежит атеросклеротический процесс. Концепция «ускоренного атеросклероза» у боль-

ных, получающих лечение хроническим гемодиализом, была выдвинута A. Lindner et al. еще в 1974 году [33]. При этом одно из ведущих мест в процессе формирования сердечно-сосудистых осложнений занимает гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Риск сердечно-сосудистых осложнений нарастает параллельно увеличению массы левого желудочка [34]. Наличие ГЛЖ увеличивает риск возникновения аритмий, в том числе фибрилляции предсердий, а также приводит к развитию диастолической дисфункции сердца и сердечной недостаточности. Вклад в ремоделирование сердца вносят многие факторы, среди которых артериальная гипертензия, вторичный гиперпаратиреоз и дефицит кальцитриола, анемия [35–40]. Многочисленные данные свидетельствуют о влиянии артериосклероза и фиброза миокарда на прогрессирование ГЛЖ [36, 41, 42]. Наконец, экспериментальные исследования продемонстрировали, что уремические токсины вызывают гипертрофию кардиомиоцитов как компенсаторную реакцию на повреждение, активируют процессы интерстициального роста и фиброза, способствуя ремоделированию миокарда [43, 44]. При эхокардиографическом обследовании миокардиальная дисфункция отмечена у двух третей больных на гемодиализе, не имеющих клинических признаков ишемической болезни сердца, в том числе у детей [45].

При ХБП неоангиогенез, необходимый при нарастании массы миокарда и обеспечивающий адекватную капилляризацию миокарда в условиях ГЛЖ, ингибирован, что нашло подтверждение как в экспериментальных работах, так и при аутопсиях пациентов с ХБП [46–48]. Механизмы, которые ингибируют неоангиогенез, до настоящего времени подробно не изучены. Известно, однако, что повышение содержания сукцината в ишемизированной сетчатке глаза, активируя GPR-91, приводит к увеличению продукции ряда факторов ангиогенеза, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [49]. Вероятным механизмом является ингибирование гидроксилаз, ответственных за дезактивацию индуцированного гипоксией фактора (HIF), что приводит к увеличению транскрипции VEGF [50, 51]. Таким образом, назначение сукцинатсодержащих препаратов может способствовать улучшению миокардиальной перфузии.

Самостоятельным и весьма значительным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных на гемодиализе является гиперфосфатемия [52, 53]. Показано, что даже у лиц с нормальной функцией почек повышенный уровень неорганического фосфата в крови связан

с более выраженным атеросклеротическим процессом и высокой смертностью [54, 55].

Анализ влияния изолированной гиперфосфатемии на заболеваемость и смертность у больных с ХБП затрудняет наличие связанных с ней факторов, также ассоциированных с выживаемостью: вторичного гиперпаратиреоза, дефицита витамина D, анемии, артериальной гипертензии и др. По данным многочисленных работ, гиперфосфатемия способствует прогрессированию эктопической кальцификации, атеросклероза, приводит к развитию гипертрофии и фиброзу миокарда, способствует возникновению и прогрессированию сердечной недостаточности [52–56].

Гиперфосфатемия вносит существенный вклад в развитие кальцификации сосудов [56–59]. Показано, что высокий уровень неорганического фосфата (Фн) в крови способствует сосудистой кальцификации благодаря двум механизмам: трансдифференциации гладкомышечных сосудистых клеток в хондро- и остеобласты, вследствие повышения уровня фактора транскрипции RUNX2, а также индукции апоптоза вследствие ингибирования пути выживания клеток *gas6/Axl/PI3K/Akt* [60, 61]. Под влиянием гиперфосфатемии отмечено повышение синтеза таких факторов кальцификации, как остеокальцин, остеоопонтин, костный морфогенный протеин-2 (BMP-2) [60]. Существуют данные о том, что вызванное гиперфосфатемией образование нанокристаллов индуцирует (апрегулирует) гены BMP-2 и остеоопонтина в гладкомышечных клетках сосудов крыс [62].

Процесс кальцификации затрагивает не только срединную оболочку артерий, как это было принято считать ранее, но происходит и в интиме сосудов [63]. Последний вариант развития патологического процесса дестабилизирует состояние бляшки, что способствует тромбозу сосуда и возникновению серьезных сердечно-сосудистых осложнений (рис. 1).

Важным фактором, запускающим процесс атерогенеза, является эндотелиальная дисфункция [64, 65]. Получены сведения о связи между гиперфосфатемией и развитием эндотелиальной дисфункции, но механизм этой связи остается не до конца изученным. В эксперименте в условиях гиперфосфатемии эндотелиальные клетки аорты быков увеличивали продукцию активных форм кислорода, что связывали с ингибированием продукции монооксида азота (NO) вследствие фосфорилирования эндотелиальной NO-синтетазы [66]. В другом исследовании *in vitro* было показано, что высокая концентрация Фн, аналогичная таковой

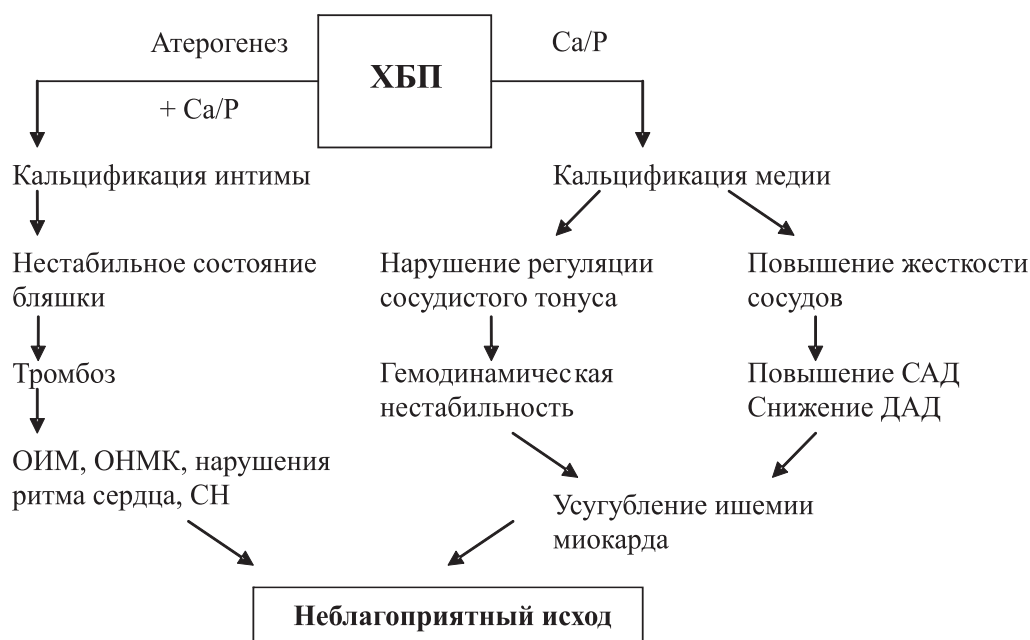


Рис. 1. Сосудистая кальцификация и ее последствия при ХБП.

при уремии (более 2,5 ммоль/л), вызывает апоптоз эндотелиальных клеток [67].

Показано, что даже активная медикаментозная коррекция артериальной гипертензии и анемии у диализных пациентов не предотвращает развитие ГЛЖ [68]. В ряде исследований была выявлена прямая связь между уровнем гиперфосфатемии и выраженностью ГЛЖ [69–71]. Гиперфосфатемия может вызывать гипертрофию миокарда косвенно за счет повышения артериального давления (АД), увеличения жесткости сосудов вследствие атеросклероза и кальциноза. Имеются данные, что у пациентов с гиперфосфатемией по сравнению с больными, имеющими уровень Фн в пределах целевых значений, выше диастолическое и среднее АД [72]. Но предполагается наличие и дополнительного, не связанного с сосудистой кальцификацией, механизма, реализующего влияние гиперфосфатемии на развитие ГЛЖ у диализных пациентов. Так, показано, что достижение контроля уровня Фн с помощью ежедневного ночного гемодиализа в течение 12 мес приводит к регрессу ГЛЖ, не уменьшая при этом сосудистую кальцификацию [68, 71]. В опытах на животных было установлено, что вызванная субтотальной нефрэктомией и назначением диеты с высоким содержанием фосфатов гиперфосфатемия ведет к развитию ГЛЖ без возникновения кальцификации сосудов [73]. Является ли этот эффект следствием повышения сопротивления сосудов из-за изменения их реактивности или вследствие эндотелиальной дисфункции, либо результатом прямого влияния на миокард, пока не установлено.

Таким образом, вероятные механизмы связи гиперфосфатемии с поражением сердечно-сосудистой системы представляются следующим образом: гиперфосфатемия вызывает эндотелиальную дисфункцию, способствует кальцификации сосудов и сердечных клапанов. Прямое воздействие на миокард – один из предполагаемых факторов развития ГЛЖ. Гипертензия при гиперфосфатемии обусловлена, вероятно, атеросклерозом и кальцификацией сосудов. Прогрессирующий атеросклероз вследствие эндотелиальной дисфункции, кальцификация сосудов и клапанов, гипертрофия миокарда, а также артериальная гипертензия ведут к ишемии миокарда, сердечной недостаточности, что обуславливает неблагоприятный исход (рис. 2).

Сведений о влиянии сукцинатсодержащих препаратов на уровень Фн в крови в литературных источниках обнаружить не удалось, но можно предположить, что применение препаратов ЯК будет способствовать коррекции гиперфосфатемии вследствие увеличения связывания Фн при активации синтеза макроэргических соединений. Данное предположение подтвердилось при изучении результатов применения сукцинатсодержащих диализирующих растворов у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом [74, 75]. У пациентов, получавших в течение 6 мес гемодиализ с применением сукцинатсодержащего диализирующего раствора, показатели концентрации Фн в крови и кальций-фосфорного произведения оказались достоверно ниже, чем в контрольной группе, при том, что исходно группы по этому показателю не различались [74, 75].



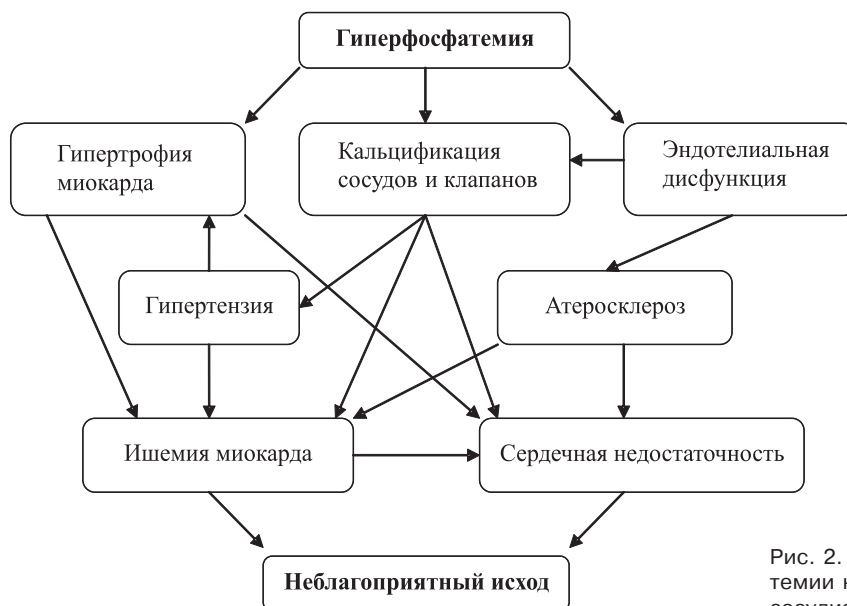


Рис. 2. Влияние гиперфосфатемии на развитие сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, применения препаратов ЯК показано как при острой, так и при хронических формах ишемической болезни сердца. Это особенно важно тогда, когда проведение реконструктивной операции на коронарных артериях невозможно, а резервы стандартной терапии исчерпаны. Такая ситуация часто возникает в практике современного гемодиализа в связи с прогрессивным возрастанием числа больных старшего возраста с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, а также больных с сахарным диабетом, получающих заместительную почечную терапию.

#### Применение препаратов ЯК в других областях медицины

В неврологии одним из перспективных путей улучшения энергетического обмена нейронов и клеток глии в условиях гипоксии считается стимуляция метаболической цепи цикла Кребса. Одним из способов достижения такого эффекта является использование сукцинатсодержащих препаратов. Помимо антигипоксического и антиоксидантного эффектов, препараты ЯК оказывают ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие [76–78]. Препараты данной группы модулируют активность ферментов клеточных мембран ( $\text{Ca}^{2+}$ -независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), способствуя их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи; повышают концентрацию в головном мозге дофамина, усиливают компенсаторную активацию аэробного гликолиза [76, 79].

В эксперименте применение ЯК при острой ишемии головного мозга у лабораторных крыс приводило к уменьшению деструкции нейронов, снижению концентрации продуктов ПОЛ, ионов аммония,  $\alpha$ -аланина, нормализации коэффициента сопряженности окислительного фосфорилирования и, в конечном счете, к увеличению выживаемости [80].

В исследовании с участием 200 пациентов при проведении длительного мониторинга функционального состояния мозга путем оценки нативных электроэнцефалограмм, картирования и спектрального анализа ЭЭГ была показана эффективность применения этилметилгидроксиперидина сукцината в отношении выраженности клинических проявлений, течения, исходов и функционального состояния головного мозга у больных при церебральном ишемическом инсульте [81]. По сравнению с контрольной группой, получавшей базисную терапию, были отмечены более быстрые темпы регресса расстройств сознания, афатических, моторных, чувствительных и координаторных нарушений, что подтверждалось отчетливой положительной динамикой электроэнцефалографических изменений (восстановление  $\alpha$ -ритма, снижение уровня межполушарной асимметрии). Было показано, что смертность в основной группе, получавшей сукцинатсодержащий препарат, была на 15% ниже, чем в группе, получавшей базисную терапию. Частота благоприятных исходов в основной группе составляла 73%, в контрольной – только 58%. При этом проводимая терапия не сопровождалась развитием значимых побочных и нежелательных реакций.

При назначении сукцинатсодержащих препаратов («Мексидол», «Реамберин») в первые часы пребывания в отделении интенсивной терапии больных с ишемическим инсультом происходило достоверно более быстрое улучшение клинико-лабораторных показателей, восстановление нейродинамики и реактивности центральной нервной системы, снижение концентрации в крови лактата и креатинфосфокиназы [77, 82].

Эффективным оказалось применение реамберина у больных с синдромом полиорганной недостаточности, развившимся на фоне критических состояний, связанных с гипоксическими факторами (клиническая смерть, наркотические осложнения, циркуляторные гиповолемические расстройства с вторичной гипоксией). При введении реамберина непосредственно после клинической смерти были отмечены значительная положительная динамика в виде активации сознания от комы IV до сопора, быстрое восстановление спонтанного дыхания, стабилизация параметров системного гомеостаза, уменьшение выраженности расстройств мышечного тонуса и вегетативно-дистрофических расстройств [78].

Таким образом, препараты ЯК могут применяться как при острых состояниях, в том числе одновременно с проведением нейровегетативной блокады, так и в восстановительном периоде после состоявшейся мозговой катастрофы.

Достаточно широко применяют сукцинатсодержащие препараты в эндокринологии, особенно при лечении осложнений сахарного диабета, таких как синдром диабетической стопы и сенсомоторная полиневропатия. Лечение больных с сахарным диабетом, осложненным диабетической полиневропатией, реамберинном приводило к редукции нейропатической симптоматики, оцениваемой с помощью шкал нейропатического симптоматического счета (НСС) и нейропатического дисфункционального счета (НДС). В основной группе суммарный балл по шкале НСС, составлявший в контрольной группе  $5,07 \pm 0,45$ , уменьшился до  $1,53 \pm 0,26$  ( $p < 0,05$ ), а суммарный балл по шкале НДС снизился с  $15,97 \pm 0,79$  до  $10,58 \pm 0,98$  ( $p < 0,05$ ). Таким образом, в результате лечения реамберинном в течение 14 дней клинические показатели диабетической нейропатии переместились из диапазона «выраженной нейропатии» (14–28 баллов по шкале НДС) в область «умеренной нейропатии» (5–13 баллов) [83].

Применение ЯК в суточной дозе 1,5 г перорально в течение 1 мес у пожилых больных с сахарным диабетом (26 больных в возрасте 60–76 лет) при-

вело к достоверному уменьшению проявлений полинейропатии и улучшению параметров качества жизни (уменьшение депрессии и тревожности, улучшение кратковременной памяти) [84]. В ряде других плацебо-контролируемых проспективных исследований установлено, что использование реамберина приводит к достоверному уменьшению проявлений диабетической нейро- и ангиопатии, сокращает сроки пребывания в стационаре, отдалает сроки выполнения ампутации нижних конечностей [85–87]. У больных с диабетической макроангиопатией нижних конечностей и синдромом диабетической стопы, получивших в дополнение к базисной терапии курс из 10 инфузий реамберина, дистанция ходьбы до возникновения болевых ощущений увеличивалась более чем в 2 раза у 88% больных против 35% в группе сравнения,  $p < 0,001$  [87].

При приеме больными с сахарным диабетом мексикора происходит увеличение активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и снижение инсулинорезистентности [85]. Моноэтиловый эфир ЯК рассматривают как перспективный инсулинотропный препарат при лечении сахарного диабета. В эксперименте у крыс со стрептозотоцином индуцированным сахарным диабетом эффективность этого препарата в отношении снижения уровня гликемии была сопоставимой с эффектом метформина [88].

10-дневный курс инфузий цитофлавина у больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей привел к увеличению максимальной проходимой дистанции на 30,1% в группе некурящих больных и на 130,5% у курильщиков [89].

При хронических вирусных гепатитах необходимость фармакологической коррекции нарушения энергетического обмена клеток и клеточного метаболизма определяется значительной ролью окислительного стресса в патогенезе поражений ткани печени и выраженностью побочных эффектов заместительной терапии препаратами интерферона. Показаниями для назначения антигипоксантов в комплексной терапии больных с гепатитами служат наличие цитолитического синдрома, проявления мезенхимально-воспалительной реакции, недостаточности гепатоцитов, ферментативного и неферментативного звеньев системы антиоксидантной защиты, выраженность процессов липопероксидации [90, 91]. В результате применения сукцинатсодержащих препаратов («Реамберин», «Цитофлавин») происходило снижение выраженности цитолиза гепатоцитов, проявлялся иммунокорректирующий эффект, возрасало абсолютное

количество лимфоцитов и тромбоцитов, повышалась степень ответа на противовирусную терапию (в том числе у 12 (27%), из 44 ранее на нее не отвечавших больных) [91–93]. Использование этих препаратов при лечении больных с вирусными гепатитами наркозависимых лиц сопровождалось ярко выраженным дезинтоксикационным эффектом с благоприятным исходом крайне тяжелых состояний, в том числе печеночной комы [92].

Сукцинатсодержащие препараты применяют и в оперативной гепатологии, где повреждающее действие на печень ухудшает ее детоксицирующую и биотрансформирующую функции, усугубляет ксенобиотическую нагрузку, вызывает энергодефицит в гомеостатических системах организма [94].

Как известно, отношение лактат/пируват отражает соотношение процессов аэробного и анаэробного гликолиза и, соответственно, степень тканевой гипоксии [95]. В рандомизированном исследовании, включившем 259 больных с разлитым перитонитом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности, максимальное (на 52,8%) снижение этого показателя к 5-м суткам лечения отмечено в группе больных, которые получали инфузии реамберина, что свидетельствует о выраженном антигипоксантном действии этого препарата. В 6 группах сравнения, получавших лечение без применения реамберина, этот показатель составил 25, 8, 19, 3, 22,1 и 39,3% соответственно, что достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже, чем в основной группе [96]. Применение реамберина у 59 больных с тяжелыми интраабдоминальными инфекциями, осложненными септическим шоком, имело результатом более быстрое (в среднем на 2,5 дня) разрешение воспалительного синдрома по сравнению с группой сравнения, а также привело к снижению летальности (20,7% против 26,7% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ) [97].

Тяжелое течение пневмонии сопровождается гипоксией тканей и выраженной интоксикацией на фоне вторичного иммунодефицита. Реамберин, обладающий антиоксидантным и антигипоксическим эффектом, рекомендован для комплексной терапии больных с тяжелой пневмонией. Отмечено также иммуномодулирующее и дезинтоксикационное действие реамберина [98]. Острые нагноения легких и плевры относятся к числу наиболее тяжелых форм гнойной инфекции. Одними из ключевых звеньев патогенеза при этом являются эндотоксикоз и гипоксия. При данной патологии сочетаются практически все, но в различной степени выраженные, виды гипоксии: респираторная, гемическая, гемодинамическая, тканевая. При

использовании сукцинатсодержащих препаратов в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких (37 больных – острый абсцесс легкого и 6 больных – гангрена легкого) отмечено уменьшение признаков гнойной интоксикации, более быстрое купирование синдрома системной воспалительной реакции, сокращение сроков пребывания в стационаре [99].

Препараты ЯК («Реамберин», «Мексидол») успешно используют в гинекологии и при родовспоможении [100, 101], комплексной терапии перинатальной гипоксии [102] и анестезиологическом обеспечении новорожденных [103], в педиатрии [104].

Реамберин и цитофлавин активно применяют в восстановительной медицине, у больных, уже переживших мозговую или сердечно-сосудистую катастрофу. Отмечена суммация положительных эффектов традиционного лечения и инфузионной терапии сукцинатсодержащими препаратами в виде снижения функционального класса стенокардии, улучшения биохимических показателей крови, регресса неврологической симптоматики, увеличения проходимой дистанции при облитерирующих заболеваниях нижних конечностей, улучшения памяти и концентрации внимания [105, 106].

Известно о применении реамберина в дерматологии. После 7–11-дневного курса реамберина в дополнение к базисной терапии при обострении псориаза клиническое выздоровление либо значительное улучшение отмечены у 50% больных против 30% в контрольной группе [107]. В патогенезе псориаза большое значение имеют процессы свободнорадикального окисления: у больных в прогрессирующей стадии уровень маркеров перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) повышен в среднем в 2–2,5 раза [108]. Таким образом, в данном случае ведущую роль, по-видимому, играет антиоксидантное действие сукцината.

Как следует из приведенных данных, препараты ЯК находят эффективное применение во многих областях медицины. Их использование является патогенетически обоснованным и эффективным как для монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами, когда они дополняют и потенцируют действие последних.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маевский ЕИ, Гришина ЕВ, Розенфельд АС и др. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления – возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. *Биомед журн* 2000; (1): 32-36

2. Белоусов ЮБ, ред. *Современный подход к цитопротекторной терапии*. М., 2010; 30
3. Голиков АП, Полумисков ВЮ, Михин ВП и др. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии. *Кардиоваск терапия и профилактика* 2004; 6(2): 66-74
4. Шляхто ЕВ, Галагудза ММ, Нифонтов ЕМ и др. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии. *Серд недостаточность* 2005; (4): 148-155
5. Олесова ВМ, Маркатюк ОЮ, Юрова ЮЮ, Обрезан АГ. Метаболизм миокарда и препараты метаболического действия. *Кардиология* 2013; (1): 66-71
6. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85(3): 1093-1129
7. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Лемперт БА, Евтерева ЕД. Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца. *Леч врач* 2012; (3): 81-84
8. Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodeling. *Cardiovasc Res* 2009; 81(3): 412-419
9. Тугушева ФА, Куликова АИ, Коношкова РЛ. О влиянии предуктала-20 на ишемию миокарда и показатели липопероксидации в крови больных с хронической почечной недостаточностью, получающих регулярный гемодиализ. *Нефрология* 1997; 1(2): 73-78
10. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27(8): 942-948
11. Смирнов ЛД, Дюмаев КМ. 3-оксипроизводные шестичленных азотистых гетероциклов. Синтез, ингибирующая активность и биологические свойства. *Хим-фарм журнал* 1982; 16(4): 28-44
12. Лукьянова ЛД, Атабаева РЕ, Шепелева СЮ. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина мексидола. *Бюлл экпер биол и мед* 1993; 115(3): 366-367
13. Голиков АП, Полумисков ВЮ, Михин ВП и др. Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения. *Агрокурорт* 2005; 2(20): 13-20
14. Лукьянова ЛД, Романова ВЕ, Чернобаева ГН и др. Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен. *Хим-фарм журн* 1990; 24(8): 9-11
15. Голиков АП, Михин ВП, Полумисков ВЮ и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии. *Тер арх* 2004; 76(4): 60-65
16. Сыренский АВ, Галагудза ММ, Егорова ЕИ и др. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного поражения. *Рос. физиол журн им Сеченова* 2008; 94(10): 1171-1180
17. Cairns CB, Ferroggiaro AA, Walther JM et al. Postischemic administration of succinate reverses the impairment of oxidative phosphorylation after cardiac ischemia and reperfusion injury. *Circulation* 1997; 96(Suppl.9): 260-265
18. Sakamoto M, Takeshige K, Yasui H, Tokunaga K. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury. *Surg Today* 1998; 28(5): 522-528
19. Хлебодаров ФЕ, Михин ВП, Мезенцева НЛ, Забелина ИВ. Влияние сочетанной терапии мексикором и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией. *Мед вестн МВД* 2005; 15(2): 5-8
20. Шляхто ЕВ, Трешкур ТВ, Пармон ЕВ и др. Возможности метаболической терапии у больных ишемическими желудочковыми аритмиями. *Вестн аритмол* 2006; (44): 5-11
21. Котляров АА, Сернов ЛН. Особенности комбинированного применения мексикора с некоторыми антиаритмическими препаратами при острой окклюзии коронарной артерии в эксперименте. *Рос кардиол журнал* 2003; (5): 77-82
22. Николаев АА, Оболенский СВ, Николаев АВ. Кардиопротекторное действие поликомпонентного антигипоксанта на основе реамберина в коронарной хирургии на работающем сердце. *Регион кровоснабж и микроцирк* 2002; 1(2): 88-89
23. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
24. Добронравов ВА, Жлоба АА, Трофименко ИИ. Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога. *Нефрология* 2006; 10(2): 7-17
25. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэне и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7-17
26. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 7-13
27. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66(Suppl. 92): S11-15
28. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62(4): 1402-1407
29. Волков ММ, Смирнов АВ, Добронравов ВА и др. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек. *Клин мед* 2009; 87(6): 31-35
30. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
31. Волков ММ. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1-5 стадий. *Нефрология* 2009; 13(3): 49-51
32. Foley RN, Parfrey PS, Sarnac MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(Suppl 3): S112-119
33. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; (290): 697-701
34. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35(2): 580-586
35. Amann K, Tornig J, Flechtenmacher C et al. Blood pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(11): 2043-2048
36. Amann K, Ritz E. Cardiovascular abnormalities in ageing and in uraemia – only analogy or shared pathomechanisms? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 7): 6-11
37. Levin A, Singer J, Thompson CR et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(3): 347-354
38. London GM. Left ventricular hypertrophy: why does it happen? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 8): viii 2-6
39. Murphy SW, Foley RN, Parfrey PS. Screening and treatment for cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5, Suppl 3): S184-199
40. Silberberg JS, Rabal DR, Patton DR, Sniderman AD. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1989; 64(3): 222-224
41. Amann K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int Suppl* 1998; (68): S78-85
42. Horl WH, Riegel W. Cardiac depressant factors in renal disease. *Circulation* 1993; 87(Suppl 5): iv 77-82
43. Habib FM, Springall DR, Davies GJ et al. Tumour necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996; 347(9009): 1151-1155
44. Thaik CM, Calderone A, Takahashi N, Colucci WS. Interleukin-1 beta modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1995; 96(2): 1093-1099
45. Dorairajan S, Chockalingam A, Misra M. Myocardial stunning in hemodialysis: what is the overall message? *Hemodial Int* 2010; 14(4): 447-450



46. Amann K, Ritz E. Cardiac structure and function in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5(1): 102-106
47. Amann K, Ritz E. Reduced cardiac ischaemia tolerance in uraemia – What is the role of structure abnormalities of the heart. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7): 1238-1241
48. Tonelli M, Bohm C, Pandeya S et al. Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(3): 484-489
49. Sapieha P, Sirinyan M, Hamel D et al. The succinate receptor GPR 91 in neurons has a major role in retinal angiogenesis. *Nat Med* 2008; 14(10): 1067-1076
50. Koivunen P, Hirsilä M, Remes AM et al. 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
51. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24(2): 97-106
52. Eddington H, Hoefield R, Sinha S et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(12): 2251-2257
53. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(2): 520-528
54. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112(17): 2627-2633
55. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007; 167(9): 879-885
56. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW et al. Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca x PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(10): 2131-2138
57. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(9, Suppl 4): S300-304
58. Jono S, Peinado C, Giachelli CM. Phosphorylation of osteopontin is required for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *J Biol Chem* 2000; 275(26): 20197-20203
59. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004; 95(6): 560-567
60. Mathew S, Tustutur KS, Sugatani T et al. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(6): 1092-1105
61. Shioi A, Nishizawa Y. Roles of hyperphosphatemia in vascular calcification. *Clin Calcium* 2009; 19(2): 180-185
62. Sage AP, Lu J, Tintut Y, Demer LL. Hyperphosphatemia-induced nanocrystals upregulate the expression of bone morphogenetic protein-2 and osteopontin genes in mouse smooth muscle cells in vitro. *Kidney Int* 2011; 79(4): 414-422
63. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T et al. Early chronic kidney disease – mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int* 2014; 85(1): 142-150
64. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-126
65. Toborek M, Kaiser S. Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. *Basic Res Cardiol* 1999; 94(5): 295-314
66. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(7): 1504-1512
67. Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U et al. Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294(6): 1381-1387
68. Ayus JC, Mizani MR, Achinger SG et al. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(9): 2778-2788
69. Strozecski P, Adamowicz A, Nartowicz E et al. Parathormon, calcium, phosphorus, and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. *Ren Fail* 2001; 23(1): 115-126
70. Galetta F, Cupisti A, Franzoni F et al. Left ventricular function and calcium phosphate plasma levels in uraemic patients. *J Intern Med* 2005; 258(4): 378-384
71. Hsu HJ, Wu MS. Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Med Sci* 2009; 337(2): 116-122
72. Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, London GM. Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(9): 2178-2183
73. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM et al. Adverse effects of hyperphosphatemia on myocardial hypertrophy, renal function, and bone in rats with renal failure. *Kidney Int* 2004; 66(6): 2237-2244
74. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Голубев ПВ и др. Кардиопротективные эффекты сукцинатсодержащего диализирующего раствора. *Нефрология* 2012; (16)2: 69-78
75. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Суглобова ЕД и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности с использованием хронического гемодиализа и ацидосукцината. *Тер арх* 2013; 85(1): 69-75
76. Пизова НВ. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2010; (1): 67-68
77. Привалов АА, Холманских НВ, Обухов НГ, Свиридова ЛК. Применение реамберина в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. *Консилиум* 2005; (4): 28-29
78. Румянцева СА. Комплексная антиоксидантная терапия реамберином у больных с критическими состояниями неврологического генеза. *Сборник научных статей: Реамберин: реальность и перспективы*. Полисан, СПб, 2002; 74-93
79. Нечипуренко НИ, Василевская ЛА, Грибоедова ТВ и др. Эффективность применения мексидола при экспериментальной ишемии головного мозга. *Бюлл экспер биол и мед* 2006; (Прилож 1): 224-229
80. Заржецкий ЮВ, Мутускина ЕА, Трубина ИЕ и др. Влияние сукцината натрия на функциональные, биохимические и морфологические показатели восстановления ЦНС у крыс после 10-минутной остановки кровообращения. *Анестезиол и реаниматол* 1994; (5): 96-103
81. Федин АИ, Евсеев ВН, Кузнецов ОР, Румянцева СА. Антиоксидантная терапия ишемического инсульта. Клинико-электрофизиологические корреляции. *РМЖ* 2009; 17(5): 332-335
82. Серегин ВИ. Применение глицерина и мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта. *Фарматека* 2006; (5): 130-133
83. Волчегорский ИА, Москвичева МГ, Чащина ЕН. Влияние эмоксипина, реамберина и мексидола на нейропатическую симптоматику и систолическую функцию миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы. *Тер арх* 2005; 77(10): 10-15
84. Один ВИ, Беликова ТВ, Пушкова ЕС. Сахарный диабет у пожилых: препараты янтарной кислоты в лечении диабетической нейропатии. *Успехи геронтологии* 2002; (9): 83-87
85. Волчегорский ИА, Москвичева МГ, Чащина ЕН. Влияние антиоксидантов на проявления сенсомоторной полиневропатии и аффективные нарушения при сахарном диабете. *Клин мед* 2004; (11): 31-35
86. Сухоруков ВП, Иванов СВ, Соболев АА. Реамберин как средство потенцирования лечения диабетической периферической нейропатии. *Вестн СПбМА им. И.И. Мечникова* 2003; (4): 131-132
87. Сухоруков ВП, Мазина НК, Иванов СВ, Соболев АА. Фармакоэкономический анализ применения реамберина в комплексном лечении диабетической макроангиопатии нижних конечностей и синдрома диабетической стопы. *Вестник СПбМА им. И.И. Мечникова* 2005; (1): 193-194
88. Saravanan R, Pari L. Succinic acid monoethyl ester, a novel insulinotropic agent: effect on lipid composition and lipid peroxidation in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 2007; 296(1-2): 165-176

89. Богомолов МС, Седов ВМ, Едовина ЛМ. и др. Результаты применения цитофлавина при консервативном лечении больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. *Вестн хир* 2011; 170(1): 43-46
90. Исаков ВА, Архипов ГС, Коваленко АЛ и др. Терапия вирусных инфекций. *Леч врач* 2000; (3): 34-36
91. Козлов ВК, Стельмах ВВ. Применение корректоров клеточного метаболизма и регуляторов энергетического обмена клеток в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С. *Мед новости* 2004; (4): 5-9
92. Архипов ГС, Исаков ВА, Коваленко АЛ. Влияние реамберина на клинико-лабораторные показатели у наркозависимых больных вирусным гепатитом. *Леч врач* 1999; (10): 22-25
93. Стельмах ВВ, Радченко ВГ, Козлов ВК. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах. *Тер арх* 2011; 83(2): 67-70
94. Сухоруков ВП, Мазина НК, Булдакова АВ. Фармакоэкономическая оценка препарата энергопротекторного типа – реамберина в послеоперационном обеспечении резекций печени. *Вестн интенс тер* 2005; (5): 68-69
95. Мейес П. Гликолиз и окисление пирувата. В: Марри Р, Греннер Д, Мейес П, Родуэлл В. *Биохимия человека, в 2-х т.т.* Мир, М., 2009; Т.1: 181-188
96. Яковлев АЮ, Бояринов ГА, Мухина ИВ и др. Коррекция метаболизма и эндотоксикоза при полиорганной дисфункции у больных перитонитом. *Вестн интенс тер* 1999; (5): 144-147
97. Гаин ЮМ, Алексеев СА, Шахрай СВ, Богдан ВГ. Реамберин в комплексном лечении больных с тяжелой интраабдоминальной инфекцией. *Вестн СПбМА им. И.И. Мечникова* 2004; (2): 122-124
98. Ржеутская РЕ. Мембранотропное и дезинтоксикационное действие реамберина в комплексе интенсивной терапии у больных с тяжелой внебольничной пневмонией. *Вестн СПбМА им. И.И. Мечникова* 2005; (2): 112-114
99. Фуфаев ЕЕ, Тулупов АН. Реамберин в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких. *Вестн СПбМА им. И.И. Мечникова* 2005; (1): 137-139
100. Галушка СВ, Назаров БФ, Власенко АВ. Применение растворов гидроксиэтилкрахмала и реамберина в комплексном лечении тяжелого гестоза. *Анестезиол и реаниматол* 2004; (6): 41-44
101. Салов ИА, Романовская АВ. Коррекция реологических свойств крови больных послеродовым эндометриозом. *Вестник СПбМА им. Мечникова* 2004; (4): 168-169
102. Володин НН, Рогаткин СО, Людовская ЕВ. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в период ранней неонатальной адаптации. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2005; (1): 20-25
103. Лазарев ВВ, Михельсон ВА, Хелимская ИА и др. Первый опыт применения реамберина в анестезиологическом обеспечении новорожденных. *Детская хир* 2003; (6): 31-34
104. Романцов МГ. (ред.). *Реамберин – инфузионный раствор для интенсивной терапии в педиатрической клинике.* Полисан, СПб., 2002; 64 с
105. Аретинский ВБ, Антюфьев ВФ, Болозович АВ. Применение плазмозаменителя IV поколения реамберина в практике восстановительного лечения. *Трансфузиология* 2002; (4): 68-71
106. Савельев ОН, Болозович АВ, Антюфьев ВФ. Первый опыт применения базисной инфузионной терапии реамберин в практике восстановительной медицины. *Трансфузиология* 2002; (4): 68-71
107. Романцов МГ, Коваленко АЛ, Рыбалкин СБ. Псориаз. Эффективность лечения реамберин. *Леч врач* 2000; (2): 42-44.
108. Трофимова ИБ, Костянова ЕН, Коралкин АВ. Некоторые аспекты патогенеза и лечения псориаза. *Вестн дерматол и венерол* 2004; (6): 33-35

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

Поступила в редакцию: 07.02.2014 г.  
Принята в печать: 29.05.2014 г.