

Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней

Е.О. ТИХОНОВА¹, Е.П. ЛЯПИНА^{1,2}, А.А. ШУЛЬДЯКОВ¹, С.А. САТАРОВА¹

¹ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ²ФБУН «Саратовский НИИ сельской гигиены» Роспотребнадзора, Саратов, Россия

Аннотация

В обзоре приводятся данные, раскрывающие роль янтарной кислоты в обеспечении клеток энергией и кислородом в условиях гипоксии. Представлены результаты клинических и экспериментальных исследований по оценке эффективности применения препаратов, содержащих сукцинат, в комплексной терапии инфекционной патологии. Рассмотрен спектр биологических эффектов таких препаратов, обеспечиваемый синергизмом входящих в них активных компонентов.

Ключевые слова: гипоксия, янтарная кислота, инфекционные болезни, препараты, содержащие сукцинат, кишечные инфекции.

Use of succinate-containing agents in the treatment of infectious diseases

Е.О. TIKHONOVA¹, Е.П. LYAPINA^{1,2}, А.А. SHUL'DYAKOV¹, С.А. SATAROVA¹

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ²Saratov Research Institute of Rural Hygiene, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Saratov, Russia

The review gives data that reveal the role of succinic acid in providing cells with energy and oxygen under hypoxic conditions. It presents the results of clinical and experimental studies to evaluate the efficacy of succinate-containing drugs in the combination therapy of infectious diseases. The spectrum of biological effects of these drugs, which is provided by the synergy of their active ingredients, is considered.

Keywords: hypoxia, succinic acid, infectious diseases, succinate-containing drugs, enteric infections.

АТФ — аденозинтрифосфат
АФК — активные формы кислорода
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации
МДА — малоновый диальдегид
МФК I—IV — митохондриальные ферментные комплексы I—IV
НАД-зависимого — зависимый от никотинамидадениндинуклеотида
ОКИ — острые кишечные инфекции
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПСС — препараты, содержащие сукцинат

РАС — ренин-ангиотензиновая система
СДГ — сукцинатдегидрогеназа
СОД — супероксиддисмутаза
СрМ — средние молекулы
ТА — тромбоцитарные агрегаты
ХГВ — хронический гепатит В
ХГС — хронический гепатит С
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЦТК — цикл трикарбоновых кислот
ЦХО — цитохромоксидаза
ЯК — янтарная кислота

Использование препаратов, содержащих сукцинат (ПСС), в клинике имеет длительную историю и основывается на биологических эффектах янтарной кислоты (ЯК), в первую очередь способности оказывать антигипоксическое действие за счет влияния на энергопродуцирующую активность клеток.

Инфекционный процесс может запускать различные механизмы формирования тканевой гипоксии — расстройства внешнего дыхания, кровообращения в легких,

кислородтранспортной функции крови, нарушения системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции на фоне эндотоксемии. В результате недостаточного поступления кислорода в клетку страдает процесс энергообразования, связанный с дезинтеграцией структуры мембран митохондрий и угнетением процессов окисления в митохондриях. Нарушение образования аденозинтрифосфата (АТФ)—универсального источника энергии клетки, начинается с дезорганизации дыхательных ферментативных систем, которые расположены на внутренней мембране митохондрий и делятся на 4 группы — митохондриальные ферментные комплексы I—IV (МФК I—IV). В результате работы этих комплексов протоны и электроны

Сведения об авторах:

Ляпина Елена Павловна — проф. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»

Шульдьяков Андрей Анатольевич — проф. каф. инфекционных болезней

Сатарова Светлана Августовна — доц. каф. инфекционных болезней

Контактная информация:

Тихонова Екатерина Олеговна — аспирант каф. инфекционных болезней; e-mail: kat_trin@inbox.ru

переносятся от субстратов к молекулярному кислороду [1]. В первую очередь (при начинающейся гипоксии) изменяется функционирование МФК I, что проявляется активацией, а затем подавлением зависимого от никотинамиддениндинуклеотида (НАД-зависимого) окисления субстратов цикла трикарбоновых кислот — ЦТК (цикла Кребса), представляющего собой цепь превращений ди- и трикарбоновых кислот — промежуточных продуктов распада и синтеза белков, жиров и углеводов [1].

Среди компенсаторных реакций, позволяющих сохранить функцию МФК III и IV, на компенсаторной стадии тканевой гипоксии (биоэнергетической гипоксии) особую роль играет активация сукцинатоксидазного пути окисления (МФК II).

Усугубление гипоксии сопровождается угнетением переноса электронов через МФК III (стадия декомпенсации), т.е. страдает участок дыхательной цепи на уровне цитохромов в—с. Критическое снижение парциального давления кислорода (аноксия) приводит к инактивации МФК IV — цитохромоксидазы (ЦХО), сродство которой к кислороду очень велико (терминальная фаза тканевой гипоксии).

Таким образом, согласно современным представлениям самой ранней ответной реакцией на дефицит кислорода признано ингибирование МФК I, а последующее углубление гипоксии приводит в конечном итоге к нарушению активности ЦХО [1]. Включающийся в условиях острой гипоксии сукцинатоксидазный путь окисления имеет ограниченный по времени запас активности и ослабевает при длительном дефиците кислорода [1].

Итогом нарушения митохондриального окисления является недостаток АТФ и как следствие развитие однотипных метаболических и структурных нарушений в различных органах и тканях. Так, снижение концентрации АТФ в клетке приводит к активации гликолиза за счет ослабления подавляющего влияния на фосфофруктокиназу, однако при этом усиливается накопление лактата, развивается ацидоз с последующим аутоингибированием гликолиза. Энергодефицит и интенсификация реакций одноэлектронного переноса в дыхательной цепи в ходе окислительного фосфорилирования инициирует образование свободных радикалов кислорода. Токсическое влияние на клетки оказывают как сами активные формы кислорода (АФК), так и липоперекиси [2, 3], повышающие проницаемость мембран лизосом посредством катионов водорода, образуемых в избытке. Лизосомальные гидролазы покидают пределы органелл и приводят к деструкции окружающих тканей, что индуцирует образование эйкозаноидов и простаноидов — предшественников свободных радикалов [4]. Высокоактивные свободные радикалы, например, оксид азота, супероксид и пероксинитрит, запускают многие процессы, выступая в роли медиаторов воспаления, агентов модификации белков и повреждения нуклеиновых кислот [4]. Распад фосфолипидов и ингибирование их синтеза ведут к повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот, усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ). Последнее стимулируется в результате подавления активности антиоксидантных систем из-за распада и торможения синтеза их белковых компонентов, в первую очередь супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы.

В результате развивающегося при гипоксии энергодефицита в цитоплазме клетки накапливается Ca^{2+} . Это связано с блокадой энергезависимых процессов удаления Ca^{2+} из клетки и сопровождается активацией фосфолипаз, зависимых от Ca^{2+} . Компенсаторно усиливается захват Ca^{2+} митохондриями, что ведет к повышению их метаболической активности и сопровождается увеличением расхода АТФ. Таким образом, замыкается порочный круг: гипоксия нарушает энергетический обмен и стимулирует свободнорадикальное окисление, что через активацию свободнорадикальных процессов, повреждение мембран митохондрий и лизосом усугубляет энергодефицит.

Одним из подходов, способствующих сохранению электронтранспортной и сопрягающей функций цитохромного участка, является активация альтернативных НАДН-оксидазного пути метаболических потоков, например сукцинатоксидазного. Энергетическая эффективность окисления ЯК значительно выше, чем других субстратов [5]. К тому же, в условиях «рабочей» гипоксии ЯК становится незаменимым донором ионов водорода для митохондрий, что обуславливает бесперебойное получение АТФ. Активность окисления ЯК зависит от ее концентрации в клетке и наличия прочих субстратов, находящихся на соседних с сукцинатом позициях в ЦТК. При небольшом и среднем содержании ЯК восстанавливается содержание НАД⁺, при значительном — происходит сукцинатоксидазное окисление, усиливается антиоксидантная функция глутатиона [3]. Таким образом, сукцинатоксидазный путь окисления может определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при наличии в митохондриях субстрата окисления. Однако ускорение окисления сукцината на фоне эндотоксикоза вызывает его дефицит, требующий восполнения извне [6—8]. Согласно принципу Ле-Шателье экзогенное введение ЯК, т.е. добавление в равновесную систему исходных продуктов, приводит к усилению процессов, направленных на компенсацию внешнего воздействия: в случае начинающейся гипоксии — к активации сукцинатоксидазного пути окисления (МФК II) и выводу токсичных недоокисленных продуктов [2, 9].

В норме анион сукцината практически отсутствует в свободном кровотоке, так как образуется в митохондриях и там же используется. Глубокая гипоксия приводит к перебою в энергопродукции, активации ПОЛ, деструкции мембран, что влечет выход ЯК из клеток. Этим запускается каскад компенсаторных реакций в виде нейроэндокринной стимуляции, улучшения кровотока в капиллярах, увеличения силы сокращений сердечной мышцы, усиления отдачи кислорода оксигемоглобином. Подобный эффект может быть достигнут и с помощью экзогенного введения ЯК, что, вероятно, связано с установленной способностью ЯК выступать в роли лиганда орфанных рецепторов (SUCNR1, GPR91), расположенных на цитоплазматической мембране клеток и сопряженных с G-белками (Gi/Go и Gq). Эти рецепторы обнаружены в различных органах — почках (эпителий проксимальных канальцев, клетки юкстагломерулярного аппарата), печени, селезенке, сосудах. Активация этих рецепторов сукцинатом посредством непрямого увеличения образования ренина повышает артериальное давление, увеличивает реабсорбцию фосфата и глюкозы, стимулирует глюконеогенез [10].

Доказано действие ЯК не только на клеточном уровне, но и через механизмы центральной регуляции (гипоталамические), надпочечниковые структуры [6].

ЯК воздействует на процессы ПОЛ за счет активации СОД, связывания свободных радикалов; она способна модифицировать фосфолипиды и обеспечивать их ресинтез [1]. Описаны гиполипидемическое действие ЯК и ее способность снижать концентрацию медиаторов воспаления, таких как гистамин [11]. Большое значение имеют активация сукцинатом симпатико-адреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которые через ряд последовательных процессов приводят к детоксикации, нормализации микроциркуляторного кровотока, уменьшению астенизации больных (см. рисунок) [12].

В основе антигипоксантажного и ряда системных эффектов ЯК может лежать доказанная способность сукцината влиять на белок HIF-1, обеспечивающий индукцию генетического аппарата, ответственного за формирование структурной основы долговременной адаптации к гипоксии. Кроме того, HIF-1 регулирует экспрессию генов, принимающих участие в обмене железа, стабилизации сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза и др. [13]. HIF-1 состоит из двух субъединиц — α и β . Белок HIF-1 α получил название «фактор, индуцированный гипоксией», поскольку его активность увеличивается при снижении напряжения кислорода в тканях за счет отсутствия гидроксиглирования аминокислотных остатков пролина свободно существующей молекулы HIF-1 α [14]. При нормальном содержании кислорода в тканях гидроксиглирование HIF-1 α приводит к его деградации и HIF-1 не образуется, при гипоксии HIF-1 α остается стабильным, объединяется с HIF-1 β , формируется белок HIF-1, который поступает в ядро и связывается с особыми последовательностями ДНК в генах [14]. Показано, что увеличение уровня HIF-1 α через экспрессию соответствующих генов не только обеспечивает адаптацию к гипоксии, но и стимулирует эритропоэз, ангиогенез, гликолиз [13]. В последние годы установлено, что сукцинат способен активировать HIF-1 посредством подавления активности HIF-пролилгидроксидазы в цитозоле и стабилизации

белка HIF-1 α [15]. По мнению В.И. Новикова и О.С. Левченкова [16], антигипоксанты (в том числе препараты ЯК) могут по-разному (в зависимости от дозы, схемы применения) влиять на HIF-1 α и проявлять как собственно антигипоксические свойства, так и, выступая в роли гипоксантов, повышать резистентность организма к последующему гипоксическому воздействию.

Таким образом, известно несколько механизмов влияния сукцината и соответственно препаратов на основе ЯК, на энергетический потенциал клетки, ответа на гипоксию, приводящих к активации множества опосредованных, вторичных метаболических процессов, которые обеспечивают гомеостаз организма в условиях различных внешних воздействий, в том числе при развитии инфекционного заболевания.

Благодаря биологическим эффектам ЯК препараты на ее основе — реамберин, цитофлавин, мексидол, ремасол — нашли широкое применение в реаниматологии, неотложной и плановой хирургии, педиатрии, акушерстве и гинекологии, неотложной неврологии, эндокринологии, токсикологии и наркологии, онкологии, анестезиологическом обеспечении детей [7, 8, 17–22]. В клинике инфекционных болезней прежде всего оказалась востребованной способность ПСС влиять на различные звенья системного воспалительного ответа, что приводит к уменьшению интоксикации, гипоксии и восстановлению функций органов и систем. Огромное значение имеет и стимуляция ЯК естественной антиинфекционной резистентности за счет оптимизации обменных процессов в клетках иммунной системы [6, 23].

К настоящему времени накоплен опыт использования препаратов ЯК при лечении пациентов с различной инфекционной патологией, обусловленной как бактериальными, так и вирусными патогенами.

Так, у больных хроническими вирусными гепатитами, возбудители которых провоцируют окислительный стресс, повреждают мембраны митохондрий, приводя к снижению эффективности ферментных комплексов дыхательной цепи, включение в комплексную терапию ремасола, содержащего, помимо ЯК, метионин, инозин,



Некоторые эффекты экзогенно вводимой ЯК.

СДГ — сукцинатдегидрогеназа.

никотинамид и электролиты, оказывает положительное влияние на состояние печени. Это связано с реализацией гепатопротекторных потенций препарата, обусловленных восстановлением репаративно-регенерационных процессов и гомеостаза в печени, улучшением резистентности ее в ответ на воздействие патогенетических факторов [21, 24–26]. Показано, что у больных хроническими гепатитами В и С (ХГВ и ХГС) применение ремаксоло приводило к более быстрому купированию клинических и лабораторных проявлений синдромов интоксикации, цитолиза и холестаза [21, 25]. Более выраженное снижение гиперхолестеринемии после терапии с использованием ремаксоло авторы связывают с активацией окисления холестерина до желчных кислот. Схожая динамика отмечалась и в отношении гипергликемии [21]. Повышенная концентрация в крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ), отражающая выраженность окислительно-восстановительных процессов и гликолиза, у больных, получавших ремаксол, снизилась в 1,5 раза, иллюстрируя переход анаэробных процессов в аэробные за счет восстановления энергетического снабжения гепатоцитов («эффект Пастера» — сдвиг влево конечной реакции гликолиза при достаточном поступлении кислорода [27]). На фоне же традиционной терапии наблюдали даже небольшое повышение активности ЛДГ в крови, что свидетельствует о сохраняющейся в клетках печени гипоксии [21].

Приводятся доказательства способности ремаксоло воздействовать на основные механизмы повреждения гепатоцитов — избыточную перекисидацию их мембран из-за выработки свободных радикалов, которая приводит к окислительному стрессу и уменьшению синтеза макроэргов, накоплению промежуточных продуктов обмена и в итоге эндотоксикозу. Так, использование в комплексной терапии больных ХГС минимальной и умеренной активности, не получавших ранее противовирусную терапию, применение ремаксоло сопровождалось уменьшением уровня в крови средних молекул (СрМ), диеновых конъюгатов, малонового диальдегида (МДА) и повышением активности СОД, каталазы, уровня витамина Е [26]. Оптимизация метаболической терапии ХВГ за счет включения ремаксоло способствует не только более быстрому регрессу клинических проявлений заболевания, но и улучшению качества жизни пациентов в целом [24]. Анкетирование с помощью опросника SF-36 показало, что у больных ХГВ после курса терапии, включавшей ремаксол, достоверно повышались показатели физического функционирования и общего состояния, в то время как традиционная терапия существенно не влияла на качество жизни. Авторы также отмечают хорошую переносимость ремаксоло и отсутствие побочных эффектов [24].

Дезинтоксикационные потенции ПСС нашли широкое применение при лечении острых кишечных инфекций (ОКИ) [17, 22, 28–35].

У детей с тяжелыми формами ОКИ включение в комплексную терапию реамберина, содержащего меглумина натрия сукцинат в качестве активного компонента и вспомогательные вещества — натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид, натрия гидроксид, сопровождалось статистически значимым по сравнению с группой пациентов, получавших традиционное лечение, сокращением продолжительности лихорадки, вялости, анорексии, нарушений гемодинамики. Быстрее купировался ацетонемический

синдром, восстанавливались до нормальных значений лабораторные показатели синдрома интоксикации, в том числе эндотоксикоза (лейкоцитарный индекс интоксикации — ЛИИ, уровень СрМ и циркулирующих иммунных комплексов). Итогом применения реамберина в лечении детей с тяжелым течением ОКИ стало сокращение сроков пребывания в стационаре на 1 день и уменьшение на 1 сутки длительности инфузионной терапии ($p < 0,05$) [31].

Использование препарата при тяжелом течении дизентерии позволяло добиться быстрого регресса интоксикации, сокращения ее продолжительности на 2 дня, а в ряде случаев и больше, относительно группы сравнения, что сопровождалось нормализацией содержания лейкоцитов в периферической крови у 84% детей к 6-му дню терапии и уменьшением ЛИИ. Авторами показано, что на фоне лечения реамберинотом устраняется дисбаланс между окислительной и антиокислительной системами, развивающийся, как правило, при тяжелом течении бактериальной дизентерии, о чем свидетельствует снижение активности ПОЛ на 3–5-й день пребывания больного в стационаре [34].

В исследовании А.А. Плоскиревой и соавт. [33] не получено достоверных различий по срокам купирования клинических проявлений интоксикационного синдрома при включении реамберина в инфузионную терапию детей в возрасте от 1 мес до 14 лет с ОКИ, однако авторы отметили его положительное влияние на регресс дегидратации (сухость кожи и слизистых оболочек значительно быстрее исчезали у детей, получавших реамберин) и восстановление кислотно-основного равновесия, что связано со способностью препарата быстро увеличивать буферную емкость крови из-за его оптимальной осмолярности и слабощелочных свойств, находящихся в нормальном диапазоне pH [33]. По данным исследователей, пациенты с тяжелым течением ОКИ, получавшие в составе комплексной терапии реамберин, находились в отделениях реанимации и интенсивной терапии примерно на 0,5 сут меньше ($p < 0,05$). У детей достоверно быстрее восстанавливалась масса тела. На основании более эффективного купирования нарушений диуреза, нормализации показателей мочевины и креатинина, уровня кардиоспецифических ферментов и показателей ЭКГ авторы делают заключение о наличии у реамберина нефро- и кардиопротективной потенции [33].

Наш опыт использования 1,5% раствора реамберина в составе комплексной терапии ОКИ у взрослых свидетельствует о его эффективности в купировании как синдрома интоксикации, так и диарейного синдрома [22]. Установлено, что с 3-го дня пребывания в стационаре становились статистически значимыми различия между больными, получавшими (основная группа) и не получавшими (группа сравнения) реамберин, по частоте выявления основных симптомов ОКИ: нарушения стула и абдоминальных болей (встречались у пациентов основной группы в 1,43 и 1,67 раза реже), рвоты (отсутствовала у госпитализированных, получавших реамберин, и сохранялась у 10% пациентов группы сравнения). На 5-й день терапии у больных основной группы достоверно реже регистрировались слабость, субфебрильная лихорадка и тахикардия. К моменту выписки ЛИИ нормализовался у 40% пациентов основной группы и у 18% больных группы сравнения ($p = 0,0014$) [22].

Необходимо отметить еще один важный эффект реамберина, обнаруженный рядом исследователей при анализе результатов его применения у больных с ОКИ. Речь идет о его влиянии на реологические свойства крови и тромбоцитарный гомеостаз [22, 34–36], изменение которых играет существенную роль в формировании микроциркуляторных нарушений при ОКИ. Показано, что развитие ОКИ сопровождается активацией агрегационной активности тромбоцитов: увеличиваются максимальные размеры тромбоцитарных агрегатов (ТА), максимальная скорость образования наибольших ТА, максимальные степень и скорость агрегации [22, 30, 32]. В функционально активных тромбоцитах возрастает образование МДА, дезагрегация же сопровождается снижением интенсивности его синтеза [32]. Возможно, одним из механизмов снижения выраженности эндотоксикоза и накопления продуктов ПОЛ является действие реамберина на тромбоцитарное звено гомеостаза, заключающееся в уменьшении (до нормы) после курса инфузионной терапии максимального размера образующихся ТА и максимальной скорости образования наибольших ТА [22], что уменьшает риск развития гипоксии.

Комплекс биологических эффектов реамберина оказывается востребованным при лечении больных с сочетанной патологией. Так, при сочетании ОКИ с ишемической болезнью сердца (ИБС), психическими и поведенческими расстройствами на фоне приема алкоголя происходит взаимное отягощение клинического течения, связанное частично с общими патогенетическими процессами — развитие эндотоксикоза, нарушение гемодинамики, микроциркуляторные расстройства, дисбаланс электролитов, нарушения энергетического обмена, тканевая гипоксия и активация ПОЛ [29].

В энергетическом обеспечении миокарда основную роль играют жирные кислоты, на первой стадии окисления теряющие двууглеродные фрагменты (ацетил-СоА). На второй стадии происходит их окисление в ЦТК до углекислого газа и воды. При гипоксии окисление жирных кислот приостанавливается, происходит накопление недоокисленных продуктов, что приводит к метаболическому ацидозу и дефициту макроэргов, усугубляемых наличием хронической ишемии миокарда. У больных ОКИ с сопутствующей ИБС при введении реамберина уже на 3-й день лечения частота выявления головной боли, потери аппетита, тахикардии, бледности кожи снижалась, приближаясь к динамике выздоровления, которая характерна для лиц без сопутствующих заболеваний [29], что подтверждает антигипоксическое действие ПСС.

У больных ОКИ с сопутствующими психическими и поведенческими расстройствами на фоне приема алкоголя использование в составе комплексной терапии реамберина привело к более быстрому купированию синдрома интоксикации, чем при проведении традиционной инфузионной терапии (на 6-й день лечения такие симптомы, как головная боль, потеря аппетита, тахикардия и бледность кожи, а также повышенный ЛИИ, достоверно чаще встречались у пациентов на фоне традиционной терапии). Абстинентный синдром у этой категории госпитализированных развивался в 5,5 раза реже, чем в группе контроля ($p=0,04$) [29].

ПСС цитофлавин, содержащий, помимо ЯК, инозин (рибоксин), никотинамид и монопнуклеотид рибофлавина,

оказывает преимущественно антиоксидантное действие. Антигипоксический эффект, даваемый ЯК, поддерживается рибофлавином. Данное вещество, являясь кофактором, повышает активность СДГ и оказывает опосредованное антиоксидантное действие при восстановлении окисленного глутатиона. Рибофлавин является дыхательным ферментом митохондрий, способным обеспечивать регенерацию НАД⁺, что имеет значение для бесперебойной работы цикла лимонной кислоты. Использование сукцината по метаболическим шунтам также осуществляется с использованием флавиновых ферментов [3].

Никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы, участвуя тем самым в регуляции ЦТК и окислительного фосфорилирования. Инозин способствует расширению общего количества пуриновых нуклеотидов, которые используются для образования макроэргических АТФ и гуанозинтрифосфат, нуклеиновых кислот и таких вторичных мессенджеров, как циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). В то же время антигипоксическое действие инозина может быть объяснено подавлением активности ксантиноксидазы, чем достигается уменьшение продукции АФК. Особенностью является отсроченность во времени эффектов инозина в отличие от остальных активных компонентов цитофлавина [37].

Все эти механизмы обуславливают широкий спектр оказываемых цитофлавином воздействий: стимуляция дыхания и внутриклеточного энергообразования, улучшение потребления тканями кислорода, восстановление активности антиоксидантных ферментов, стимуляция синтеза белка в клетках и утилизации глюкозы и жирных кислот. Подобные эффекты позволяют добиться улучшения кровотока в коронарных и мозговых сосудах, активации метаболизма в нейронах центральной нервной системы (ЦНС), ликвидировать нарушение чувствительности и интеллектуально-мнестических функций мозга [38]. Доказана возможность ресинтеза эндогенной γ -аминомасляной кислоты с участием ЯК через α -кетоглутаровую кислоту и янтарный полуальдегид (шунт Робертса), что позволяет применять цитофлавин как неконкурентный антагонист НМДА-рецепторов. Это расширяет показания к назначению препарата: его использование будет обоснованным не только в случае острых состояний, но и при хронических дегенеративно-дистрофических процессах (неврологические и сердечно-сосудистые заболевания, астенический и абстинентный синдромы) [3, 38].

Одной из основных областей применения цитофлавина является неврология, где препарат используется при гипоксических и ишемических поражениях ЦНС — ишемическом инсульте, гипоксической и дисциркуляторной энцефалопатии. Метаболические эффекты цитофлавина исследовались при разных видах гипоксии: при экспериментальной ишемии миокарда и интоксикации, вызванной *Yersinia pestis* и сопровождающейся эндотоксиновым шоком, который приводит к циркуляторной гипоксии [39]. Результаты подтвердили антиоксидантное и антигипоксическое действия цитофлавина. По мнению авторов, такой эффект объясним взаимоиндуцирующими влияниями компонентов препарата: ЯК активирует НАД-зависимые ферменты, рибофлавин и никотинамид увеличивают ее фармакологическую активность [39].

При включении ПСС (в том числе цитофлавина) в схемы лечения больных с деструкцией легочной ткани синдром интоксикации купировался значимо быстрее, чем при традиционной терапии, что позволило сократить сроки лечения на 5 сут [40].

Цитофлавин с успехом применяется в клинике инфекционных болезней для купирования токсической энцефалопатии, ишемии головного мозга, астенического синдрома [37]. Применение препарата при тяжелых интоксикациях позволяет снизить глубину гипоксии тканей благодаря улучшению потребления кислорода клетками. Играет роль и восстановление работы антиоксидантной и антиперекисной систем, снижение интенсивности ПОЛ, купирование эндотоксикоза и на плазменном, и на эритроцитарном уровнях. Быстрее восстанавливают функциональную активность органы детоксикации — печень, почки, легкие [38].

При клинико-инструментальном и лабораторном обследовании больных хроническим бруцеллезом, в терапию которых был включен цитофлавин, установлено ускорение процессов липопероксидации, снижение интенсивности эндотоксикоза и системного воспаления [41].

Использование цитофлавина в составе комплексной терапии гепатита А сопровождалось нормализацией работы антиоксидантной системы и снижением активности ПОЛ, статистически значимым снижением уровней ак-

тивного продукта тиобарбитуровой кислоты, каталазы в эритроцитах и сыворотке крови [42].

Ряд исследователей отмечают высокий цитопротективный эффект цитофлавина, в том числе сильное гепатоцитомодулирующее действие, что позволяет отнести препарат к мембранопротекторам [43]. Мембраностабилизирующий эффект цитофлавина показан на модели спонтанного гемолиза эритроцитов как в динамике лечения больных, так и при инкубации эритроцитов с ПСС [38].

Большое клиническое значение имеет также стресс-протективное действие цитофлавина, обусловленное уменьшением концентрации в крови кортизола при введении препарата в организм больных [38].

Таким образом, состав ремаксола, реамберина и цитофлавина обеспечивает широкий спектр биологических эффектов за счет синергизма активных компонентов и многообразия мишеней воздействия соединений ЯК, доказанных в экспериментальных и клинических исследованиях.

Способность ПСС влиять на формирование интоксикации, прежде всего эндогенной, гипоксии, энергодефицита, активность ПОЛ, лежащих в основе развития инфекционного процесса, служит основанием для включения данных лекарственных средств в состав патогенетической терапии инфекционных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы тканевой гипоксии и адаптации организма. *Физиологический журнал*. 2003;49(3):17-35.
2. Мушкамбаров Н.Н. *Метаболизм: структурно-химический и термодинамический анализ*. М.: Химия; 1983.
3. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Кремень Н.В., Александрова Л.М., Аникина О.В., Суханов Д.С., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Ледванов М.Ю., Стукова Н.Ю., Чеснокова Н.П., Бизенкова М.Н., Понукалина Е.В., Невважай Т.А. *Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты)*. Учебное пособие для врачей. М.: Академия Естествознания; 2008.
4. Бизенкова М.Н., Романцов М.Г., Чеснокова Н.П. Метаболические эффекты антиоксидантов в условиях острой гипоксической гипоксии. *Фундаментальные исследования*. 2006;1:17-21.
5. Кондрашова М.Н. *Регуляция янтарной кислотой энергетического обеспечения и функционального состояния ткани*: Автореф. дис. д-ра биол. наук. Пушино; 1971.
6. Коновалова М.С. *Янтарная кислота против воспалений и опухолей*. СПб.: Весть; 2005.
7. Мазина Н.К., Мазин П.В., Романцов М.Г. Фармакоэкономическое обоснование применения реамберина при urgentных состояниях. *Фундаментальные исследования*. 2012;7:116-122.
8. Яковлев А.Ю. *Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний. Практические рекомендации*. СПб.; 2008.
9. Кухта В.К., Коганович А.Д., Морозкина Т.С., Олецкий Э.И. *Основы биохимии*. М.: Медицина; 1999.
10. He W, Miao FJ-P, Lin DC-H et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2004;429:188-193.
11. Евглевский А.А., Рыжкова Г.Ф., Евглевская Е.П., Ванина Н.В., Михайлова И.И., Денисова А.В., Ерыженская Н.Ф. Биологическая роль и метаболическая активность янтарной кислоты. *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*. 2013;9:67-69.
12. Оковитый С.В., Заплутанов В.А., Смагина А.Н., Суханов Д.С. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012;9:63-68.
13. Zagorska A, Dulak J. HIF-1: the knowns and unknowns of hypoxia sensing. *Acta Biochimica Polonica*. 2004;51(3):563-585.
14. Мисюрин А.В. Молекулярный патогенез миелопролиферативных заболеваний. *Клиническая онкогематология*. 2009;2(3):211-219.
15. Nagle DG, Zhou Yu-Dong. Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Curr Pharm Des*. 2006;12(21):2673-2688. doi:10.2174/138161206777698783
16. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(5):47.
17. Афанасьев В.В. *Клиническая фармакология реамберина (очерк): Пособие для врачей*. СПб.: Тактик-Студио; 2005.
18. Заплутанов В.А., Коваленко А.Л., Суханов Д.С. Реамберин: экспериментальные и клинические исследования. *Реферативный сборник научных работ, процитированных в PubMed (база данных медицинских и биологических публикаций)*. Под ред. Оковитого С.В. СПб.; 2012.
19. *Реамберин в клинической практике. Исследования, проведенные в 2005—2007 годах*: Практическое руководство для врачей ОРИТ. Под ред. Романцова М.Г., Коваленко А.Л. СПб.; 2007.

20. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Бизенкова М.Н., Антонова Т.В., Суханов Д.С., Васильев С.А., Смагина А.Н., Коваленко А.Л. Подходы к лечению поражений печени в практике клинициста (клинический обзор). *Фундаментальные исследования*. 2011;9(часть 3):488-495.
21. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С. Гепатопротективная активность ремаксолола при хронических поражениях печени. *Клиническая медицина*. 2010;1:62-66.
22. Тихонова Е.О., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А. Изучение эффективности патогенетической терапии больных острыми кишечными инфекциями с использованием сукцинат-содержащего препарата Реамберина. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(1):11-13.
23. Шатохина Н.А. Влияние метаболических корректоров (препаратов янтарной кислоты, натрия сукцината и дихолина сукцината) на течение экспериментальных аллергических реакций: Автореф. дис. канд. мед. наук. Старая Купавна; 2006. Ссылка активна на 08.03.2016. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/vliyanie-metabolicheskikh-korrektorov-preparatov-yantarnoy-kisloty-natriya-suktsinata-i-diholina-suktsinata-na-techenie-ek#ixzz42LeGNUuB>
24. Шульдяков А.А., Блинникова Е.Н., Соболева Л.А., Савинова Г.А. Оптимизация метаболической терапии хронических вирусных гепатитов. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2009;1:156-159.
25. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С., Романцов М.Г., Антонова Т.В., Яковлев А.А., Радченко В.Г., Шульдяков А.А., Речник В.Н., Суздальцев А.А., Есауленко Е.В., Максимов С.Л., Баранова И.П., Коваленко А.Л. Изучение фармакотерапевтической эффективности, безопасности с оценкой риска неблагоприятных исходов включения ремаксолола в терапию хронических поражений печени. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2009;2:116-124.
26. Шульдяков А.А., Речник В.Н., Соболева Л.А., Блинникова Е.Н., Савинова Г.А. Совершенствование патогенетической терапии хронического гепатита С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009;3:18-21.
27. Романцов М.Г., Суханов Д.С., Петров А.Ю., Александрова Л.Н., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л., Саватеева-Любимова Т.Н., Емельянова О.Ю., Бизенкова М.Н. Применение субстратов энергетического обмена при хроническом поражении печени для коррекции метаболических нарушений (экспериментально-клинические исследования). *Фундаментальные исследования*. 2011;3:131-141.
28. Горелов А.В. *Лечение острых кишечных инфекций у детей: Пособие для врачей*. М.; 2003.
29. Заплутанов В.А., Романцов М.Г., Тихонова Е.О., Альмяшева Р.З., Ляпина Е.П., Павелкина В.Ф., Шульдяков А.А. Особенности течения острых кишечных инфекций с оценкой эффективности патогенетической терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012;57(9-10):17-24.
30. Коннова Ю.А. *Патогенетические механизмы интоксикационного синдрома при острых кишечных инфекциях и методы его коррекции*: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.; 2007. Ссылка активна на 08.03.2016. Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/patogeneticheskie-mekhanizmy-intoksikatsionnogo-sindroma-pri-ostrykh-kishechnykh-infektsiyak#ixzz42L13qCХу>
31. Михайлова Е. В., Каральский С. А., Кошкин А. П., Чудакова Т. К., Левин Д. Ю. Эффективность препарата Реамберин при лечении тяжелых форм острой кишечной инфекции у детей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;74(11):33-35.
32. Муртазина Г.Х. *Клинико-лабораторное и экспериментальное обоснование применения селимаксиды при сальмонеллезе и шигеллезе*: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб.; 2004. Ссылка активна на 08.03.2016. Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/kliniko-laboratornoe-i-eksperimentalnoe-obosnovanie-primeneniya-selimaksida-pri-salmonellez>
33. Плоскирева А.А., Горелов А.В., Жучкова С.Н. и др. *Реферативный сборник научных работ, процитированных в PubMed (база данных медицинских и биологических публикаций) в 2012 году*. Под ред. Белова В.Г. СПб.; 2013.
34. Тихомирова О.В., Михайлова Е.В., Романцов М.Г., Говорова Л.В. Коррекция нарушений антиоксидантной системы у детей с острыми кишечными инфекциями. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010;9:28-33.
35. Чудакова Т. К. *Синдром эндогенной интоксикации и гемореологические нарушения при ротавирусной инфекции у детей и методы их коррекции*: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Саратов; 2007. Ссылка активна на 08.03.2016. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/sindrom-endogennoy-intoksikatsii-gemoreologicheskie-narusheniya-pri-rotavirusnoy-infektsii-u-detey-i-metody-ih-korrekt>
36. Скоромец А.А., Никитина В.В., Барышев Б.А. Влияние реамберина на сосудисто-тромбоцитарное и плазменно-коагуляционное звенья гемостаза в плазме крови у доноров in vitro. *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2003;4:132-136.
37. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А. и др. *Реферативный сборник научных работ, процитированных в PubMed (база данных медицинских и биологических публикаций) в 2012 году*. Под ред. Белова В.Г. СПб.; 2013.
38. Маркевич П. С., Даниленко С. Ю., Янкин А. В. Роль препарата «Цитофлавин» в клинической практике. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2010;3(73):109.
39. Бизенкова М.Н., Романцов М.Г., Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П. Цитофлавин как препарат эффективной коррекции метаболических расстройств при гипоксии различного генеза. *Успехи современного естествознания*. 2006;4:28.
40. Фуфаев Е.Е. *Коррекция свободно-радикального окисления у больных острой инфекционной деструкцией легких*: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб.; 2006. Ссылка активна на 08.03.2016. Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/korreksiya-svobodnoradikalnogo-okisleniya-u-bolnykh-ostroyimi-infektsionnymi-destruktsiyami-l>
41. Зубарева С.В., Шульдяков А.А., Трубецков А.Д., Ляпина Е.П., Сатарова С.А., Анащенко А.В. Метаболическая терапия при хроническом бруцеллезе как средство коррекции эндотоксикоза и функциональных нарушений миокарда. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2008;3:93-95.
42. Зыкова О.А. *Клинические особенности гепатита А при водных вспышках и спорадических случаях заболевания и эффективность метаболической терапии*: Автореф. дис. канд. мед. наук. Саратов; 2007. Ссылка активна на 08.03.2016. Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/klinicheskie-osobennosti-gepatita-pri-vodnykh-vspyshkakh-i-sporadicheskikh-sluchayakh-zabole>
43. Александров П.В. *Экспериментальная оценка гепатоцитомодулирующего эффекта мембранопротекторов при эндотоксикозе*: Автореф. дис. канд. биол. наук. Старая Купавна; 2007. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/eksperimentalnaya-otsenka-gepatotsitomoduliruyushchego-effekta-membranoprotektorov-pri-endotoksikoze>. Ссылка активна на 07.03.2016.

Поступила 22.08.2016