

УДК 615.326: 615.038: 612.261: 001.891.53

© Коллектив авторов, 2025

РОЛЬ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В КОРРЕКЦИИ ГИПОКСИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Староконь П.М.¹, Галик Н.И.¹, Зацепин М.И.²

¹ Филиал федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в г. Москве, Москва, Россия

² Акционерное общество «Калининградский янтарный комбинат», Калининград, Россия

Аннотация

Янтарная кислота является важной составляющей процессов энергопродукции в организме. При критических состояниях тканевая гипоксия и клеточный энергодефицит являются универсальными повреждающими механизмами. Активно включаясь в цикл трикарбоновых кислот, янтарная кислота активирует выработку клеточной энергии, ускоряет поступление восстановленных субстратов в дыхательную цепь – основной механизм выработки клеточной энергии. Кроме того, янтарная кислота обладает и антиоксидантными свойствами, что является важным при проведении интенсивной терапии. Эффект действия антигипоксанта изучен при оказании экстренной хирургической помощи пациентам с острой патологией органов живота в послеоперационном периоде. В наше исследование включено 76 пациентов у которых течение основного заболевания осложнилось распространенным перитонитом. На фоне интенсивной терапии в послеоперационном периоде на применение препарата с янтарной кислотой отмечена положительная динамика кислотно-щелочного равновесия, снижение продуктов реакции перекисного окисления липидов, улучшение показателей метаболизма. В эксперименте на модели перитонита у крыс изучено состояние метаболизма и процессов перекисного окисления липидов непосредственно в тканях печени и тонкой кишки. Проведенные исследования показали высокую эффективность препаратов на основе янтарной кислоты при лечении пациентов в критических состояниях.

Ключевые слова:

Янтарная кислота, антигипоксанта, антиоксиданты, клеточный энергодефицит, тканевая гипоксия, критическое состояние.

THE ROLE OF SUCCINIC ACID IN THE CORRECTION OF HYPOXIA IN CRITICAL CONDITIONS

Starokon P.M.¹, Galik N.I.¹, Zatsepin M.I.²

¹ The branch of the federal state budgetary military educational institution of higher education «Kirov military medical academy» of the ministry of defense of the Russian Federation in the city of Moscow, Moscow, Russia

² The Kaliningrad Amber Combine Joint Stock Company, Kaliningrad, Russia

Abstract

Succinic acid is an important component of energy production processes in the body. In critical conditions, tissue hypoxia and cellular energy deficiency are universal damaging mechanisms. Being actively involved in the tricarboxylic acid cycle, succinic acid activates the production of cellular energy, accelerates the flow of reduced substrates into the respiratory chain – the main mechanism of cellular energy production. In addition, succinic acid has antioxidant properties, which is important during intensive care. The effect of the antihypoxant has been studied in the provision of emergency surgical care to patients with acute pathology of the abdominal organs in the postoperative period. Our study included 76 patients in whom the course of the underlying disease was complicated by widespread peritonitis. Against the background of intensive therapy in the postoperative period, the use of the drug with succinic acid showed a positive dynamics of acid-base balance, a decrease in lipid peroxidation reaction products, and an improvement in metabolic parameters. In an experiment using a rat peritonitis model, the state of metabolism and lipid peroxidation processes were studied directly in the tissues of the liver and small intestine. The conducted studies have shown the high effectiveness of succinic acid-based drugs in the treatment of critically ill patients.

Keywords:

Succinic acid, antihypoxants, antioxidants, cellular energy deficiency, tissue hypoxia, critical condition.

Введение

Янтарная кислота играет важную роль в метаболизме организма человека. Она является промежуточным, а самое важное, универсальным метаболитом, образующимся при расщеплении и утилизации жиров, белков и углеводов. Этот механизм свойственен для всех живых существ. В организме янтарная кислота находится в диссоциированном состоянии. Ее анион носит название сукцинат и является синонимом термина «янтарная кислота». Метаболизм янтарной кислоты (сукцината) в организме играет важную роль в выработке клеточной энергии – основе жизнедеятельности клетки. Именно система клеточного энергообразования является тем началом, которое определяет лечебное действие сукцината. Все защитные реакции организма энергоемкие, поэтому развивающийся при патологических процессах энергодифицит способствует прогрессированию заболевания.

Все три пищевых ингредиента, поступающих в организм человека (углеводы, белки и жиры) проходят через ряд биохимических реакций в присутствии кислорода в результате которых образуется клеточная энергия (это очень важно) и ряд значимых метаболитов, включающихся в дальнейший синтез. Так из углеводов (глюкоза) образуется пировиноградная кислота. Кроме того, в результате синтеза высвобождаются окислительные эквиваленты, такие как НАДН, которые переносятся в митохондрии и включаются в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Именно так экзогенные углеводы становятся одним из участников важнейшего биосинтетического процесса - цикла трикарбоновых кислот. Из глюкозы образуется пировиноградная кислота. Но важным является то, что при этом высвобождаются окислительные субстраты (НАДН), которые переносятся в матрикс митохондрий и вовлекаются в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Этим путем экзогенно введенные углеводы (глюкоза) включаются в образование клеточной энергии и являются главным пищевым субстратом энергообразования. Экзогенно введенные белки расщепляются до аминокислот, которые непосредственно участвуют в реакциях цикла Кребса. Благодаря их окислению генерируются восстановленные эквиваленты (НАД+). Последние переносятся в дыхательной цепи митохондрий на кислород с образованием важного для клетки энергетического потенциала в виде АТФ (аденозинтрифосфорной кислоты). Аденозинтрифосфорная кислота является основой энергетического благополучия клетки и организма в целом. Жиры

поступая в организм утилизируются до жирных кислот и в дальнейшем в виде ацилкарнитина они также поступают в матрикс митохондрий. Здесь они подвергаются β -окислению с образованием важного и универсального биохимического «кирпичика» Ацетил-КоА и также являются участниками цикла Кребса.

Таким образом, мы осветили в относительно упрощенном виде реакции биотрансформации пищевых субстратов в организме при которых образуется клеточная энергия – основа жизнедеятельности клетки. Необходимо еще раз подчеркнуть, что клеточная энергия образуется в двух важнейших системах организма – цикле Кребса и аэробном гликолизе в митохондриях и представлена в виде АТФ.

Универсальным механизмом повреждения при критических состояниях вызванных кровопотерей, ишемией, воспалением, ожогами и др. является тканевая гипоксия, сопровождающаяся клеточным энергодифицитом. Необходимо отметить, что это тождественные состояния. Их нельзя рассматривать по отдельности. С тканевой гипоксией и клеточным энергодифицитом тесно связаны процессы перекисного окисления липидов, обладающие выраженным повреждающим действием на биологические мембраны. Таким образом, перечисленные процессы проявляют активность на самых конечных точках биологических структур организма – клетке и ее органеллах. В конечном счете эти два взаимосвязанных патологических механизма являются ведущими звеньями формирующейся полиорганной недостаточности при критических состояниях.

Установлена физиологическая роль янтарной кислоты, как ведущего звена цикла трикарбоновых кислот. Именно этот цикл и сопряженный с его работой аэробный гликолиз являются основными «фабриками» клеточной энергии. Превращение янтарной кислоты в организме связано с образованием клеточной энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности. По мнению ряда исследователей, мощность системы энергопродукции, замыкающейся на янтарной кислоте, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма.

В цикле трикарбоновых кислот с процессом энергообразования связана еще одна кислота – фумаровая. Инверсивные превращения в системе сукцинат – фумарат – малат связаны с образованием клеточной энергии и субстратов окисления для эффективного функционирования дыхательной цепи в митохондриях.

В настоящее время на основе сукцината созданы ряд фармакологических препаратов для инфузионного применения – Реамберин, Ремаксол, Цитофлавин, Мексидол. На основе фумарата созданы Мафусол, Полиоксифумарин, Конфумин. Препараты обладают выраженным антигипоксанта́ным действием, снижая последствия тканевой гипоксии и активируют клеточное энергообразование. Кроме того, данные препараты обладают антиоксидантным действием, обладают способностью стабилизировать функцию биологических мембран клетки – мембранопротективное действие. Инфузионные растворы с антигипоксанта́ным действием на основе сукцината и фумарата имеют осмолярность 320 и 410 мосм/л, что способствует их более длительной циркуляции в кровеносном русле, поддерживая волеми́ческий баланс и улучшая реологические свойства крови. Этот эффект повышает значимость препаратов при оказании помощи пострадавшим с шокогенной травмой. Кроме того, установлена гепатотропность препаратов на основе янтарной кислоты. Этот эффект является весьма ценным при коррекции эндотоксикоза любого генеза. Полифункциональность фармакологического действия препаратов на основе янтарной кислоты является перспективным при лечении критических состояний. Клеточная энергия – основа жизнедеятельности клетки. В настоящее время доказано, что для пополнения пула всех органических кислот цикла Кребса и поддержания его функциональной активности достаточно введения экзогенного сукцината, который влияет на синтез восстановительных эквивалентов в клетке, столь необходимых для непрерывной выработки АТФ в дыхательной цепи. Препараты на основе янтарной и фумаровой кислот весьма важны при «реанимации» клетки в критических состояниях. Антигипоксанта́ное действие препаратов способствует уменьшению уровней лактата и цитрата. Как известно, ацидоз является одной из составляющих «смертельной триады» при критическом состоянии (ацидоз, гипотермия, гипокоагуляция). Препараты на основе янтарной или фумаровой кислоты непосредственно действуют на две составляющие этой триады – ацидоз и гипотермию. А косвенно, обладая гепатотропным действием стабилизируют коагуляционный потенциал.

Материал и методы

В эксперименте и на клиническом материале изучено действие антигипоксанта́ных препаратов на основе янтарной и фумаровой кислот и их влияние на клеточный метаболизм, кислот-

но-щелочное равновесие, процессы перекисного окисления липидов и др. В качестве патологического процесса для изучения антигипоксанта́ного действия фармакологических препаратов выбрали распространенное воспаление брюшины при острой хирургической патологии, как наиболее манифестного процесса проявления эндотоксикоза. В исследование включены 76 пациентов с распространенным перитонитом, который явился осложнением острых хирургических заболеваний живота: перфоративной язвы – 7 больных; острой кишечной непроходимости – 21 больной; острого аппендицита – 17 больных; острого холецистита – 16 больных; деструктивного панкреатита – 8 больных; других заболеваний – 7 больных. Всем пациентам выполнены хирургические вмешательства на органах брюшной полости с целью устранения источника воспаления. Программа интенсивной терапии в послеоперационном периоде включала традиционные направления: разнонаправленную антибактериальную терапию, детоксикацию, обезболивание, по-синдромную терапию.

Всем пациентам в программу инфузионно-детоксикационной терапии включались инфузионные препараты антигипоксанта́ного действия – Реамберин или Мафусол. Разовый объем введения препарата составлял 400 мл, суточный – 800 мл. Эффективность на введение инфузионных антигипоксанта́нов оценивали по гемодинамическим показателям, изменениям кислотно-щелочного баланса, динамике газов крови, уровню продуктов перекисидации.

Группа сравнения представлена 30 пациентами с острой хирургической патологией органов живота, осложненной распространенным перитонитом, которым в послеоперационном периоде в программе интенсивного лечения препараты янтарной кислоты не назначались.

В эксперименте на модели перитонита у лабораторных крыс изучали метаболические процессы и их изменение на введение препарата с янтарной кислотой. Оценивали уровни лактата и пирувата, которые позволяют оценить активность системы энергообразования в клетках в условиях эксперимента. Также оценивали антиоксидантную активность препарата при экспериментальном перитоните.

Обсуждение результатов

Эффективность терапевтического действия антигипоксанта́ных препаратов оценивали по общеклиническим данным. До и после введения реамберина или мафусола исследовали биохимические показатели крови и ее ионный состав,

оценивали динамику кислотно-щелочного равновесия (КЩР) крови, напряжение O₂ и CO₂. Также определяли уровни продуктов перекисного окисления липидов, продуктов метаболизма, молекул средней массы (МСМ).

На фоне интенсивной терапии в послеоперационном периоде с включением антигипоксантных препаратов (субстратов цикла Кребса) отмечалась положительная динамика тканевого метаболизма, о чем свидетельствовало снижение лактата в сыворотке крови. Активизация цикла Кребса на применение антигипоксантных препаратов вызывала изменения КЩР в сторону снижения ацидоза уже через 2 часа после введения препарата. Так уменьшался дефицит буферных оснований с $-4,2 \pm 0,2$ ммоль/л до $-2,0 \pm 0,1$, повышался уровень стандартного бикарбоната с $30,4 \pm 1,8$ ммоль/л до $40,2 \pm 1,8$. И через 6 часов после начала инфузии антигипоксантов динамика стабилизации КЩР продолжала сохраняться.

Необходимо отметить, что положительная динамика КЩР на введение препаратов активирующих цикл трикарбоновых кислот обоснована прежде всего замедлением образования недоокисленных субстратов и активацией выработки клеточной энергии. Ацидоз - одна из составляющих «смертельной триады» и эффективное воздействие на патогенетические механизмы в которых образуются «кислые» продукты является очень перспективным, особенно если это касается критических состояний организма. Положительная динамика КЩР сохранялась и через 6 часов

после начала введения препарата на фоне общей интенсивной терапии. В группе сравнения также отмечалась положительная динамика ацидоза, но показатели были менее выражены и обусловлены активностью и качеством интенсивной терапии.

На введение изучаемых препаратов отмечается снижение уровня продуктов перекисного окисления липидов. Так через 2 часа уровень малонового диальдегида динамично начал снижаться с $10,5 \pm 0,3$ ммоль/мл до $6,0 \pm 0,8$, а диеновых конъюгатов с $6,8 \pm 0,4$ до $4,5 \pm 0,1$ E232/мл. Это свидетельствовало об антиоксидантном эффекте изучаемых препаратов. Снижение процессов перекисидации является мощным механизмом защиты клеточных мембран. Антиоксидантное действие препаратов является важным мембранопротективным действием.

В группе исследования, где пациентам применялись антигипоксантные препараты на основе янтарной или фумаровой кислот отмечалась положительная динамика газов крови, что косвенно может свидетельствовать об мембранопротективной функции препаратов и их влиянии на функциональное состояние эритроцитов. Динамика показателей метаболизма, уровней продуктов перекисидации, показатели КЩР и газового состава крови представлены в таблице 1.

Анализ показал, что наибольший терапевтический эффект от введения антигипоксантных препаратов реамберина или мафусола достигался на фоне проведения детоксикационной терапии с использованием препаратов улучшающих

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей крови у больных распространенным перитонитом при введении инфузионного антигипоксанта (M±m)

Показатели	Исходные данные	Через 2 часа		Через 6 часов	
		Антигипоксанта	Контроль	Антигипоксанта	Контроль
pH	$7,28 \pm 0,08$	$7,37 \pm 0,09$	$7,34 \pm 0,12$	$7,40 \pm 0,21$	$7,30 \pm 0,09$
pO ₂ (мм рт. ст.)	$88,3 \pm 9,1$	$95,1 \pm 1,2$	$90,2 \pm 9,3$	$98,3 \pm 5,7$	$91,3 \pm 8,2$
pCO ₂ (мм рт. ст.)	$60,1 \pm 3,9$	$45 \pm 2,4$	$58,4 \pm 5,9$	$47,6 \pm 6,1$	$56,9 \pm 4,8$
BE (ммоль/л)	$-4,2 \pm 0,2$	$-2,0 \pm 0,1$	$-1,8 \pm 0,1$	$-1,9 \pm 0,2$	$-2,8 \pm 0,3$
BB (ммоль/л)	$30,4 \pm 1,8$	$40,2 \pm 1,8$	$41,2 \pm 2,6$	$42,7 \pm 4,9$	$56,9 \pm 4,8$
ДК (E ²³² /мл)	$6,8 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,9$	$4,8 \pm 0,7$	$6,2 \pm 0,9$
МДА (ммоль/мл)	$10,5 \pm 0,7$	$6,0 \pm 0,8$	$9,7 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,2$	$9,0 \pm 0,7$
МСМ (усл.ед)	$0,72 \pm 0,06$	$0,68 \pm 0,09$	$0,60 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,07$	$0,52 \pm 0,05$

реологические свойства крови и микроциркуляцию. У пациентов улучшался общий статус, уменьшалась дышка, стабилизировалась гемодинамика, улучшался психический статус. Кроме того, на фоне применения препаратов пока не очевидно, но более эффективно корригировалась энтеральная недостаточность. Это отмечено более ранним восстановлением перистальтики кишечника, началом отхождения газов. Но данный эффект нуждается в более глубоком изучении. Как утверждает профессор Власов А.П. (2024), антигипоксантами эффект препаратов на основе янтарной кислоты способствует более эффективной коррекции энтерального дистресс-синдрома при острой хирургической патологии. Под руководством профессора Ханевича М.Д. (2004) изучен детоксикационный эффект препаратов на основе фумаровой кислоты при перитоните. В своих исследованиях авторы утверждают о высокой лечебной эффективности антигипоксантами препаратов, активирующих цикл трикарбоновых кислот в своем влиянии на восстановление функций органов и систем при острой хирургической патологии.

В эксперименте на модели перитонита у лабораторных крыс изучено состояние метаболизма, а также процессов перекисного окисления липидов непосредственно в тканях органов осуществляющих защитную (барьерную) функцию в организме - печени и тонкой кишке. В эксперимен-

те применили антигипоксантами препарат на основе фумаровой кислоты – мафусол. На фоне введения мафусола отмечалась положительная динамика уровней молочной и пировиноградной кислот в тканях печени и тонкой кишки. Так уровень молочной кислоты в печени через 1,5 часа после внутривенного введения препарата снижался с $5,27 \pm 0,66$ мкмоль/г до $4,15 \pm 0,47$ ($p < 0,05$), а в слизистой тонкой кишки снижение уровня лактата составило более 40% - с $7,40 \pm 1,60$ до $4,30 \pm 1,64$ мкмоль/г ($p > 0,05$). Такие результаты свидетельствовали о быстром вовлечении фумарата (основного действующего агента препарата) в метаболический цикл. Также на 15-20 % снижалась концентрация пирувата в исследуемых органах. На фоне введения антигипоксанта при лечении экспериментального перитонита изменялся антиоксидантный статус организма животного, о чем свидетельствовало изменение процессов перекисидации и активация эндогенной антиоксидантной защиты. Так уровень диеновых конъюгатов в крови после введения мафусола уменьшался почти в два раза, а в тканях печени и тонкой кишки в 1,5 раза. На этом фоне повышался уровень эндогенных антиоксидантов в организме экспериментальных животных. Активность фермента супероксиддисмутазы (СОД) в печени повышалась с $1,2 \pm 0,03$ ЕД до $4,1 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Изменение показателей клеточного метаболизма в тканях представлено в таблице 2.

Таблица 2

Динамика клеточного метаболизма в органах
на введение антигипоксанта в эксперименте ($M \pm m$)

Показатели		Исходные данные	Антигипоксанта	Контроль
Пируват (мкмоль/г)	печень	$0,167 \pm 0,04$	$0,130 \pm 1,8$	$0,179 \pm 0,06$
	кишка	$0,186 \pm 0,08$	$0,140 \pm 0,01$	$0,190 \pm 0,03$
Лактат (мкмоль/г)	печень	$5,27 \pm 0,66$	$4,15 \pm 0,47$	$5,51 \pm 0,98$
	кишка	$7,40 \pm 1,60$	$4,30 \pm 1,64$	$6,30 \pm 0,15$
Диеновые конъюгаты (нмоль/г)	печень	$129,0 \pm 20,4$	$91,5 \pm 5,0$	$116,5 \pm 10,4$
	кишка	$151,4 \pm 21,7$	$101,1 \pm 7,1$	$145,5 \pm 14,9$
Малоновый диальдегид (нмоль/г)	печень	$35,2 \pm 8,1$	$27,0 \pm 2,2$	$33,4 \pm 3,8$
	кишка	$16,5 \pm 1,3$	$12,7 \pm 0,7$	$15,0 \pm 3,3$
Супероксиддисмутаза (ЕД)	печень	$1,2 \pm 0,03$	$4,1 \pm 0,04$	$1,3 \pm 0,02$
	кишка	$0,29 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,07$

Выводы

Препараты на основе янтарной кислоты являются эффективными фармакологическими средствами при проведении мероприятий интенсивной терапии у пациентов с острой хирургической патологией, осложненной эндотоксикозом. Их способность влиять на патогенетические механизмы патологического процесса делает их особенно ценными при лечении данной сложной категории больных. Необходимо отметить, что эффективное снижение проявлений тканевой гипоксии, повышение энергетического статуса клеток и тканей организма в целом является основой «реанимации клетки» при критических состояниях. Защита организма на уровне клеток требует повышенного энергообразования. Все защитные механизмы клетки – энергоемкие. Даже кратковременный приток энергетических субстратов в состоянии срыва или крайней напряженности адаптивных механизмов благоприятно и действенно влияют на общие результаты лечения.

Таким образом, инфузионные антигипоксантами препараты на основе янтарной кислоты являются эффективным и перспективным средством при проведении программы интенсивной терапии пациентам в критическом состоянии..

Литература

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): Пособие для врачей. – СПб., 2005. – 44 с.
2. Афончиков В.С., Орлова О.В., Грицай А.В. использование раствора реамберин в военных условиях. //Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2023, №2. – С. 86-90.
3. Власов А.П., Анашкин С.Г., Власова Т.И. и соавт. Метаболическая терапия постперитонеальной интоксикации. //Клиническая медицина. – 2012, №10. – С. 1-4.
4. Власов А.П., Лещанкина Н.Ю., Власова Т.И. и соавт. Эндогенная интоксикация в неотложной абдоминальной хирургии. Новые подходы к коррекции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 320 с.
5. Власов А.П., Трофимов В.А., Власова Т.И. Энтеральный диситресс-синдром в абдоминальной хирургии: монография. – Саранск: изд-во Мордов. ун-та, 2024. – 252 с.
6. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Чекмарев Г.В. и соавт. Возможности коррекции реологических свойств крови в интенсивной терапии у пациентов с перитонитом и острой кишечной непроходимостью. //Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2013, Т.172, №4. – С. 17-22.
7. Реамберин в клинической практике. Исследования проведенные в 2005-2007 годах: Практическое руководство для врачей ОРИТ /Под ред. М.Г. Румянцева, А.А. Коваленко. – СПб., 2007. – 48 с.
8. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и соавт. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции). – М.: МИГ «Медицинская книга», 2011. – 176 с.
9. Ханевич М.Д., Селиванов Е.А., Староконь П.М. Перитонит: инфузионно-трансфузионная и детоксикационная терапия. – М.: МедЭкспертПресс, 2004. – 2005 с.
10. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний. Практические рекомендации. – СПб., 2011. – 32 с.
11. Якубовский С.В., Леонович С.И., Кондратенко Г.Г. Влияние реамберина на показатели окислительного гомеостаза у больных острым деструктивным холециститом //Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2012, № 8. – С. 65-68.

Контакты авторов:

Староконь П.М.

e-mail: oldhorse.pm@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует