

РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ КЛЕТКИ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

УДК 615.015:616-001.8

© В. Е. Новиков, О. С. Левченкова, Е. В. Пожилова

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск

Ключевые слова:

активные формы кислорода (АФК); свободнорадикальное окисление (СРО); гипоксия; ишемия; фармакологическая регуляция процессов СРО.

Резюме

В обзорной статье представлен анализ современных научных исследований о роли активных форм кислорода (АФК) в физиологии и патологии клетки. Рассмотрены ключевые вопросы генерации АФК, их сигнальная функция, роль в патологии клетки, функционирование антиоксидантной системы. Обосновывается возможность фармакологической регуляции активности реакций свободнорадикального окисления, что имеет важное практическое значение для эффективной фармакотерапии многих заболеваний, в патогенезе которых установлено деструктивное действие АФК.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, свободные радикалы и другие активные формы кислорода (АФК) играют значительную роль в регуляции основных функций клетки, как в обычных условиях, так и при воздействии на клетку различных патогенных факторов. При этом следует отметить, что АФК в зависимости от силы воздействующего на клетку патогенного фактора могут выступать либо индукторами процессов адаптации, либо индукторами апоптоза. Кроме того, АФК способны оказывать прямое деструктивное действие на клеточные структуры, а также инициировать свободнорадикальное окисление липидов, белков, нуклеиновых кислот, что лежит в основе патогенеза многих заболеваний [24, 29, 30]. Свои физиологические и патологические эффекты АФК реализуют в тесном взаимодействии с другими регуляторными факторами клетки, модулируя их активность [15, 39].

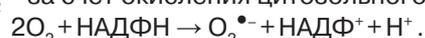
Фармакологическая регуляция активности процессов свободнорадикального окисления (СРО) занимает важное место в современных медико-биологических исследованиях, поскольку позволяет проводить эффективную патогенетическую фармакотерапию заболеваний, в генезе которых деструктивную роль выполняют АФК, например, при заболеваниях, связанных с гипоксией и реоксигенацией, ишемией и реперфузией, дегенеративных пораже-

ниях нервной системы и других [7, 14, 20]. Знание ключевых вопросов генерации АФК, их регуляторной и деструктивной роли в процессах клеточного метаболизма, функционирования антиоксидантной системы клетки необходимы для практической реализации возможности фармакологической регуляции СРО путем таргетного воздействия на отдельные компоненты и этапы этого процесса, что предполагает разработку новых лекарственных средств направленного действия и оптимизацию антирадикальной и антиоксидантной фармакотерапии.

ГЕНЕРАЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В КЛЕТКЕ

В клетке активные формы кислорода образуются в процессе различных окислительно-восстановительных реакций (известно большое количество ферментативных и спонтанных реакций, в результате которых образуются свободные радикалы кислорода). К АФК относятся супероксид анион-радикал ($O_2^{\bullet-}$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($\bullet OH$), синглетный кислород (1O_2), гипохлорит ($HOCl$). К АФК также можно отнести окись азота (NO) и пероксинитрит ($ONOO^-$), обладающие высокой окислительной активностью.

Источники АФК в клетке хорошо известны. Одним из главных генераторов АФК в клетке являются пероксисомы, в которых локализован целый ряд ферментов, связанных с метаболизмом перекиси водорода. Перекись водорода используется клеткой в основном для детоксикации ксенобиотиков, и практически вся утилизируется внутри этих органелл. В гладком эндоплазматическом ретикулуме локализован ряд цитохром-зависимых оксигеназ, продуцирующих супероксидный радикал. В плазмалемме макрофагов и эндотелиоцитов существует НАД(Ф)Н-оксидазная система, продуцирующая супероксид анион в ходе иммунного и воспалительного ответа. При этом фагоциты быстро поглощают большое количество O_2 (дыхательный «взрыв»), образуя с внешней стороны мембраны супероксид $O_2^{\bullet-}$ за счет окисления цитозольного НАД(Ф)Н:



Дыхательная цепь митохондрий служит основным источником активных форм кислорода в клетках [1]. Это объясняется тем, что в дыхательной цепи проис-

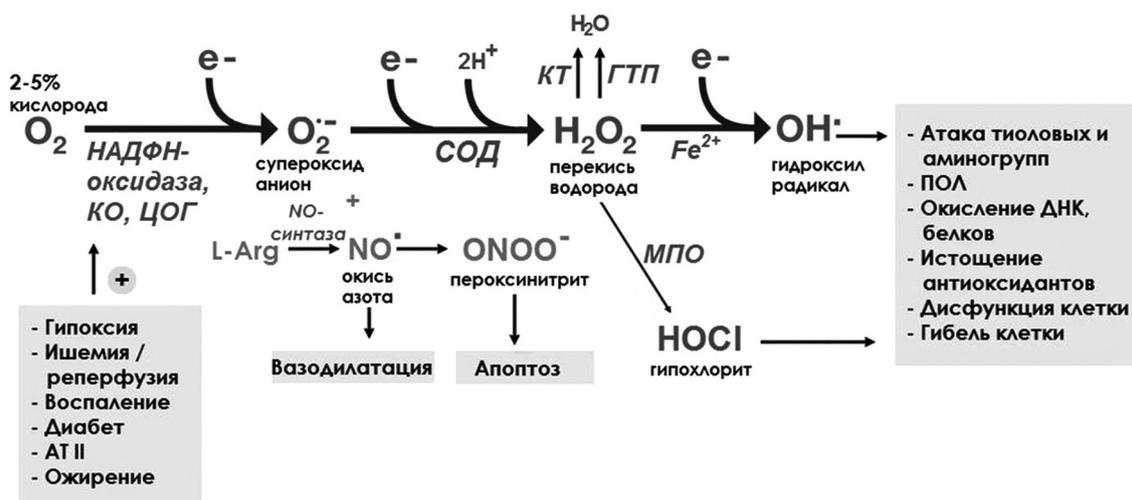
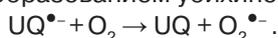


Рисунок 1. Образование активных форм кислорода и их воздействие на клетку

КО — ксантиноксидаза, ЦОГ — циклооксигеназа, АТ II — ангиотензин II, L-Arg — L-аргинин, СОД — супероксиддисмутаза, КТ — каталаза, ГТП — глутатионпероксидаза, МПО — миелопероксидаза, ПОЛ — перекисное окисление липидов

ходит «утечка» электронов с I и III митохондриальных ферментных комплексов (МФК), за счет чего около 2–5% поступающего кислорода переходит в активную форму, при этом часть АФК идет на окислительную модификацию макромолекул. Продукция $O_2^{\bullet-}$ в митохондриях осуществляется несколькими путями и значительно зависит от активности дыхания и изменений парциального напряжения кислорода (гипоксия или реоксигенация). Основным местом утечки электронов из дыхательной цепи и, следовательно, образования $O_2^{\bullet-}$ является убихинол цитохром С оксидоредуктаза, где генерация АФК происходит за счет одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода от убисемихинона [32]. В НАДН-убихинон-редуктазе источником $O_2^{\bullet-}$ служит семихиноновая форма флавина. При изменении интенсивности потока электронов и степени восстановленности компонентов дыхательной цепи митохондрий изменяется и количество выпадающих электронов. Так, например, в присутствии цианида и ротенона продукция супероксида понижается, а при добавлении ингибитора комплекса III антимицина А (приводит к увеличению пула семихинонов), образование АФК вследствие окисления субстрата I или II комплексами увеличивается. Таким образом, одним из главных источников активных форм кислорода в митохондриях является Q-цикл. В двух Q-связывающих сайтах комплекса III происходит генерация убисемихинон анион-радикала, который способен реагировать с молекулярным кислородом с образованием убихинона и супероксида:



АФК реакционноспособны и легко переходят из одной формы в другую, окисляя при этом различные молекулы. Так, в результате утечки электронов из дыхательной цепи и в реакциях НАД(Ф)Н-оксидазы и ксантин-оксидазы первым образуется супероксид анион-радикал, который очень быстро дисмутирует до перекиси водорода (рис. 1).

Перекись водорода является самым стабильным соединением из возможных восстановленных форм кислорода и обладает меньшей реакционной способностью, нежели другие формы. Молекула H_2O_2 способна свободно перемещаться в клетке и довольно долго сохраняться в ней. Перекись водорода не столь активна, чтобы существенно повредить клеточные структуры, и играет роль сигнальной молекулы. При этом в присутствии активаторов (металлов переменной валентности, главным образом Fe^{2+} , а также Cu^{2+} и др., входящих в состав ряда ферментов) из перекиси и супероксида образуется гидроксильный радикал. Гидроксильный радикал является самым опасным и обладает наивысшей реакционной способностью среди всех АФК [1]. Он мог бы разрушить практически все клеточные структуры, но имеет очень короткое время жизни (несколько наносекунд) и не способен диффундировать на значительные расстояния от места образования. Супероксид анион способен реагировать с оксидом азота (II) с образованием активного оксиданта пероксинитрита. При избытке супероксида он может переводить трехвалентное железо в двухвалентное, которое при взаимодействии с H_2O_2 , NOCl и липоперекисями образует гидроксильный радикал ($\bullet OH$) или липидные радикалы (L^{\bullet} , LO^{\bullet} , LOO^{\bullet}).

АФК можно разделить на три типа:

- Первичные (индуцирующие) образуются при окислении некоторых молекул. К ним относятся супероксид анион $O_2^{\bullet-}$ и оксид азота NO. Обладают регуляторным действием.
- Вторичные образуются вследствие атаки супероксида других молекул. К ним относятся гидроксильный радикал, пероксинитрит и радикалы липидов. Обладают сильным токсическим действием вследствие своей способности необратимо повреждать липиды мембран, молекулы ДНК и белков.

- Третичные образуются вследствие соединения вторичных радикалов с молекулами антиоксидантов и других легко окисляющихся соединений. Их роль может быть различной.

Раньше полагали, что АФК являются исключительно токсичными для клетки метаболитами и поэтому в клетке существует мощная антиоксидантная система для борьбы с ними. Однако по мере изучения их функциональной роли стало ясно, что АФК не всегда пагубно влияют на клетку.

СИГНАЛЬНАЯ РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

К настоящему времени накопилось немало сведений о сигнальной роли АФК. Они принимают участие в передаче внутриклеточных сигналов от различных факторов роста, способны изменять активность различных транскрипционных белков [27]. Так, например, есть данные, что АФК участвуют в качестве сигнальных молекул при активации транскрипционных ядерных факторов AP-1 (активирующий протеин-1) и NF-κB (nuclear factor κB — ядерный фактор каппа-би) и индукции экспрессии генов при иммунном ответе. АФК могут выступать в качестве индукторов клеточной гибели (апоптоза) или, наоборот, ингибировать цитотоксическое действие лекарственных препаратов на опухолевые клетки [33]. Возможно, что АФК могут выступать в роли митотических стимуляторов, в небольших концентрациях стимулируя деление клеток различных тканей.

Существуют также данные об участии АФК в регуляции редокс-статуса клетки и окислительных модификаций белков. Регуляция редокс-сигнализации может осуществляться как через общий уровень глутатиона (GSH) в клетке, так и через соотношение GSH/GSSG. Глутатион (трипептид Glu-Cys-Gly) находится почти во всех клетках в высокой концентрации и содержит нетипичную γ-связь между Glu и Cys. Восстановителем в этом соединении является тиольная группа цистеинового остатка. Две молекулы восстановленной формы (GSH) при окислении образуют дисульфид (GSSG). Окислительные модификации затрагивают, как правило, остатки цистеина в функциональных доменах различных белков, приводя к инактивации ферментов, изменению способности связывания транскрипционных факторов с ДНК и другим функциональным нарушениям. При понижении уровня восстановленного глутатиона нарушается проведение сигнала от ряда рецепторов факторов роста и связывание транскрипционных факторов с ДНК, подавляется рост и размножение клеток. АФК участвуют в начальных этапах клеточной сигнализации (редокс-сигнализация) в условиях стресса, гипоксии, воспаления и других патологических состояний. Характер клеточного ответа при этом будет зависеть от продолжительности и интенсивности воздействия вышеперечисленных факторов. При умеренном воздействии формиру-

ется неспецифический ответ, повышающий адаптацию организма к новым условиям. Механизм протекторного действия заключен, по-видимому, в окислительно-восстановительных модификациях сульфгидрильных групп сенсорных белков, что приводит к активации тирозинкиназного пути клеточного ответа. При воздействии высокой интенсивности, например, при глубокой гипоксии наступает некроз тканей, в том числе и за счет прямого повреждающего действия АФК, активирующих перекисное окисление липидов и других биологических молекул [23, 24].

Одним из важнейших следствий инициации редокс-сигнализации и АФК-опосредованной передачи сигнала является активация ядерных факторов транскрипции, которые находятся в неактивном состоянии до тех пор, пока в их молекуле не произойдет отщепление ингибиторного домена. После этого ядерные факторы транскрипции оказываются способными индуцировать многочисленные гены. Среди известных к настоящему времени белков, которые синтезируются в ответ на редокс-сигнал от адаптирующего фактора, наибольшее значение имеет, прежде всего, ряд неспецифических молекул, таких как ферменты антиоксидантной защиты, белки семейства HSP и другие белки срочного ответа, которые могут синтезироваться в ответ на гипоксию, стресс, ишемию, реперфузию и т. д. [8, 40].

В процессе адаптации клетки к гипоксии АФК способствуют активации митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала и системы выброса калия из митохондрий, осуществляемого обычно K^+/H^+ -обменником, что свидетельствует об активации калиевого цикла в митохондриях [18, 48]. В то же время известно, что активация калиевого цикла способствует слабому разобщению митохондрий, которое ведет к снижению мембранного потенциала. А даже незначительное снижение мембранного потенциала ведет к существенному уменьшению продукции супероксид аниона [36].

Таким образом, АФК выполняют сигнальную роль в регуляции основных функций клетки, а также участвуют в ауторегуляции образования свободных радикалов кислорода в митохондриях в условиях гипоксии.

РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ПАТОЛОГИИ КЛЕТКИ

Митохондрии более всех других органелл подвержены атаке АФК и, как следствие, повреждению мембранных липидов, белков, ДНК и даже гибели. Причем для гибели митохондрий не требуется никаких дополнительных белков, кроме тех, которые присутствуют в них самих.

Митохондрии обладают системой защиты от АФК, которая включает ферменты супероксиддисмутазу (нейтрализация супероксид-аниона в перекись во-

дорода), пероксидазу и глутатионпероксидазу (деградация перекиси водорода), а также глутатион, восстановленную форму коэнзима Q, аскорбиновую кислоту и другие низкомолекулярные антиоксиданты. Когда митохондрии перестают справляться с проблемой детоксикации образуемых ими АФК, несмотря на перечисленные механизмы защиты, то в клетке развивается так называемый «окислительный стресс». В результате избыточного образования кислородных радикалов, последние начинают выполнять в основном деструктивные функции, нежели служат в качестве сигнальных молекул. Происходят специфические изменения клеточных компонентов: повреждаются мембранные структуры из-за перекисного окисления липидов (ПОЛ), происходит окисление белков по остаткам тирозина, цистеина и серина, повреждение ДНК, смещение редокс-потенциала клетки из-за окисления глутатиона и НАД(Ф)Н. Наблюдается разрушение митохондриальных структур от мембраны до митохондриальных ДНК (мтДНК) [30, 41].

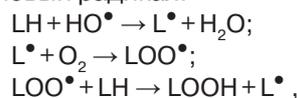
Окислительный стресс является причиной множества дегенеративных заболеваний, старения и гибели клетки. Активные формы кислорода, образующиеся в митохондриях, рассматриваются в качестве основного фактора развития внутриклеточного окислительного стресса под воздействием гипоксии, ишемии и реперфузии [10, 27]. Образование АФК с участием митохондрий играет важную роль в индукции апоптоза при патофизиологических процессах в нейронах, кардиомиоцитах, а также в процессе старения. Считается, что предрасположенность нервной ткани к окислительному стрессу связана с высоким уровнем окислительного метаболизма и повышенной генерацией кислородных радикалов, большим содержанием липидов и прооксидантов, относительно низкой активностью антиоксидантных систем и наличием нейронов с высоким содержанием NO-синтазы [25]. Повышение продукции АФК в митохондриях при недостатке антиоксидантов, например, при ишемии головного мозга, приводит к повреждению электронтранспортной цепи митохондрий, к снижению синтеза АТФ и связанному с этим понижению активности АТФ-зависимых ферментов.

АФК оказывают повреждающее действие, прежде всего, на мембраны митохондрий. В частности, под действием АФК в белке внутренней мембраны митохондрий, который обеспечивает сопряженный перенос АТФ/АДФ, происходит окисление SH-группы Cys-56, что способствует образованию неспецифического митохондриального канала (mPTP), проницаемого для низкомолекулярных веществ [21, 37]. АФК значительно влияют на концентрацию ионов кальция в матриксе митохондрий и цитоплазме клеток, провоцируя закачку Ca^{2+} в цитоплазму из внеклеточного пространства и внутриклеточных депо, а в матрикс — из цитоплазмы, путем активации кальциевых транспортеров [34].

Митохондриальная ДНК (мтДНК) является еще одной уязвимой мишенью для патогенного действия АФК. Высокая концентрация активных форм кислорода в митохондриях и слабая система репарации этих органелл увеличивают частоту мутаций мтДНК по сравнению с ядерной ДНК. Радикалы кислорода служат причиной специфических замен в молекуле ДНК. Так, гидроксил-радикал оказывает повреждающее действие на ДНК вследствие окисления оснований, их модификации, повреждения хромосом. Подобные мутации могут привести к патологии и гибели клетки или её злокачественному перерождению. Повреждение мтДНК особенно опасно в связи с постепенным накоплением мутаций, длительным эффектом АФК. В митохондриальном геноме закодирован ряд важнейших уникальных митохондриальных белков, и повреждение ответственных за них генов приводит к нарушениям в их экспрессии и последующем функционировании. Установлена четкая корреляция между возрастом и накоплением мутаций в мтДНК, падением эффективности дыхания и увеличением продукции АФК, что легло в основу митохондриальной теории старения [45].

Свободные радикалы кислорода и продукты ПОЛ, образование которых они индуцируют, играют одну из ведущих ролей в патогенезе отека-набухания головного мозга и метаболических нарушений в мозговой ткани в посттравматический и постишемический периоды [20, 30].

В условиях развития окислительного стресса не очень токсичная молекула пероксида водорода в присутствии двухвалентного железа может генерировать гидроксильный радикал или превращаться в гипохлорит-анион (OCl^-) ферментом миелопероксидазой. Как гипохлорит-анион, так и гидроксил-радикал являются сильными окислителями. Они способны модифицировать белки, нуклеиновые кислоты, индуцировать ПОЛ, которому наиболее сильно подвергаются полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав липидов мембран. При перекисном окислении липидов кислородный радикал, чаще всего это бывает гидроксил-радикал, который хорошо проникает в мембраны, будучи незаряженным, отнимает атом водорода от молекулы жирной кислоты с образованием перекисного радикала жирной кислоты. Этот радикал запускает цепную реакцию, взаимодействуя с другой жирной кислотой, в ходе которой образуются перекись кислоты и новый радикал:



и так далее. Такая цепная реакция затрагивает значительное количество клеточных липидов, в результате чего повреждаются мембраны. Кроме того, может происходить и амплификация окислительного повреждения за счет распада гидроперекисей на два новых радикала, каждый из которых запускает свою цепь [43].

В рамках общей концепции окислительного стресса большое значение имеет феномен АФК-индуцированного образования АФК [49]. Согласно этому феномену небольшие количества индуцирующих АФК приводят к падению трансмембранного потенциала и активной генерации вторичных АФК, что ведет к развитию «окислительного взрыва». Предположительно в ходе АФК-индуцированного образования АФК происходит окисление белков и регуляторных тиолов, которые изменяют редокс-статус клетки, инициируя неспецифическую проницаемость мембран. Изменение неспецифической проницаемости носит обратимый характер, но все же приводит к нарушению функционирования электрон-транспортной цепи, изменению свойств мембран и, в конечном счете, к «окислительному взрыву».

При повреждении МФК I дыхательной цепи происходит прямое окисление белков, разрушение железосерных кластеров, нитрозилирование и глутатионилирование, вследствие чего значительно снижается его активность. Такие изменения наблюдаются, например, при ишемической болезни сердца и ишемии-реперфузии. АФК разрушают белки, разделяя их на меньшие пептиды. Это происходит следующим образом. Гидроксильный радикал отнимает протон от -CH(R)- группы белка, образуя воду. Образовавшийся алкил-радикал может связаться со вторым алкил-радикалом, либо прореагировать с кислородом, образовав алкил-пероксид радикал. Далее алкил-пероксид радикал, присоединяя протон, образует алкил-пероксид. Протон он получает, реагируя либо с Fe^{2+} , либо с пероксильным радикалом (HO_2^{\bullet}). Алкил-пероксид белка может реагировать с таким же пероксидом (дисмутация), высвобождая кислород и образуя алкокси-белок. Алкокси-белок может также образовываться путем восстановления алкил-пероксида либо Fe^{2+} , либо пероксильным радикалом. В итоге исходный белок разделяется на более мелкие пептиды, что приводит к его дисфункции.

Примером действия АФК в условиях их избыточного образования может служить реперфузия миокарда или сосудов мозга после периода ишемии (инфаркт миокарда или инсульт головного мозга), сопровождающаяся развитием повреждений, сопоставимых или даже превышающих по степени возникшие в результате самой ишемии. Механизм образования АФК при реперфузии, вероятно, обусловлен созданием условий, благоприятствующих образованию вторичных радикалов. Во время ишемии парциальное напряжение кислорода в кардиомиоцитах резко снижается, и это сопровождается переходом окисленных атомов железа Fe^{3+} в восстановленные Fe^{2+} , а также повышением активности ксантинооксидазы. Оба эти компонента при появлении в цитоплазме больших количеств кислорода в начале реперфузии резко активируют образование $\bullet OH$, и возникающее под действием этого

радикала повреждение клеточных структур может приобретать необратимый характер с развитием апоптоза.

Самым распространенным патологическим состоянием, приводящим к значительной вспышке продукции АФК, является гипоксия и последующая реоксигенация. При продолжительной гипоксии существенно изменяется активность ряда клеточных ферментов, происходит истощение и повреждение антиоксидантных защитных систем, и быстрое восстановление компонентов дыхательной цепи за счет обращения АТФ-синтазной реакции, используемой для создания протонного градиента в условиях недостатка кислорода. В результате всех этих изменений при последующей реоксигенации утечка электронов с комплексов дыхательной цепи и генерация супероксид-радикала значительно увеличивается [39].

В условиях нормоксии повышенная генерация активных форм кислорода, приводящая к окислительному стрессу, наблюдается обычно только в очагах воспаления [11]. В данном случае процесс генерации АФК обусловлен функциональной активностью НАДФН-оксидазных систем макрофагов и является жестко регулируемым, оказывая деструктивное влияние только на те клетки, на которые направлена иммунная реакция.

АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА КЛЕТКИ

Поскольку образование АФК в клетках аэробных организмов происходит непрерывно, то в клетках существует защитная система против их пагубного влияния. Защита клетки от избытка кислородных радикалов и вызванных ими окислительных повреждений осуществляется функционированием антиоксидантной системы, которая включает антиоксидантные ферменты, низкомолекулярные соединения, образующие редокс-буфер, витамины, альбумины, свободные жирные кислоты и комплексы ионов металлов.

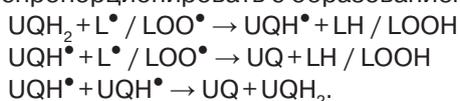
К антиоксидантным ферментам, нейтрализующим АФК, относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и пероксидаза. СОД катализирует дисмутацию двух молекул супероксида с образованием перекиси водорода и O_2 . Изоформы этого фермента присутствуют во всех клеточных компартментах, где возможно образование супероксида. Образующаяся при дисмутации супероксида перекись водорода нейтрализуется каталазой или глутатион- и тиоредоксин-пероксидазами в пероксисомах.

Внутриклеточный редокс-статус обеспечивается системой тиолов, в первую очередь глутатиона (GSH) и тиоредоксина (TRX), которые создают буферную систему для поддержания более восстановленных по сравнению с внеклеточной средой условий. Глутатион является важнейшим антиоксидантом в клетке, участвует в поддержании редокс-статуса за счет нейтрализации перекиси водорода: $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$. Регенерация восстановленного глута-

тиона (GSH) из глутатион-дисульфида (GSSG) происходит с помощью глутатион-редуктазы: $GSSG + \text{НАДФН} + \text{H}^+ \rightarrow 2\text{GSH} + \text{НАДФ}^+$. В условиях окислительного стресса из-за быстрого окисления глутатиона соотношение GSH/GSSG падает, но может быстро восстанавливаться до исходного уровня. В случае истощения GSH в какой-либо ткани, его обеспечение может происходить за счет выброса в кровь из депо (печень) [47]. Тиоредоксин действует как восстановитель дисульфидных связей в белках и донор электронов для TRX-пероксидазы, при этом не оказывает влияния на продукцию АФК или количество восстановленного глутатиона. Восстанавливается тиоредоксин с помощью тиоредоксин-редуктазы и НАДФН [38].

Свободнорадикальные процессы образования гипохлорит-аниона и гидроксил-радикала локализованы в цитоплазме и контролируются цитоплазматическими ферментами или природными водорастворимыми антиоксидантами. Например, таурин способен связывать гипохлорит-анион в форме хлораминового комплекса, дипептид карнозин и его производные нейтрализуют гидроксил-радикал. Большое значение для предотвращения ПОЛ, инициируемое в гидрофобном пространстве клеточных мембран, и уничтожения радикалов жирных кислот имеет локализованный в мембранах α -токоферол (витамин Е). Его высокая концентрация в биологических мембранах препятствует их повреждению свободными радикалами. Токоферол обрывает цепные реакции образования липидных пероксидов, превращаясь в радикал, который регенерирует как с помощью активных водорастворимых восстановителей типа аскорбата и глутатиона, так и с помощью гидрофобного убихинола.

Активное участие в предотвращении окисления мембранных белков и липидов клетки принимает убихинол (UQH_2), являющийся также как и убихинон (UQ), одной из форм коэнзима Q_{10} . С точки зрения антиоксидантной защиты убихинол является самой эффективной формой коэнзима Q_{10} . Для нейтрализации свободных радикалов убихинол отдает электрон, в отличие от убихинона, который, наоборот, принимает его. Убихинол проявляет ярко выраженные свойства антиоксиданта, предотвращая перекисное окисление мембранных липидов. Он достаточно эффективно обрывает цепной процесс образования перекисных радикалов, превращаясь в убисемихинон (UQH^\bullet), который затем может реагировать с новыми липидными радикалами, а также диспропорционировать с образованием UQ и UQH_2 :



Замечательное свойство убисемихинона состоит в том, что он легко включается в Q-цикл, при этом быстро восстанавливаясь в убихинол в ходе постоянно идущего естественного процесса транспорта электронов в дыхательной цепи. В любом случае,

образующиеся формы CoQ_{10} способны включаться в Q-цикл, и тем самым антиоксидант убихинол постоянно регенерируется [35, 46].

Кроме явного проявления антиоксидантных свойств путем непосредственного взаимодействия с АФК, убихинол восстанавливает другой важнейший жирорастворимый антиоксидант — витамин Е. Убихинол взаимодействует с α -токофероксил-радикалом с образованием убисемихинон-радикала, который регенерируется за счет взаимодействия с другими радикалами или включения в Q-цикл дыхательной цепи митохондрий.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ АФК

Фармакологическая регуляция образования АФК может быть реализована двумя путями: непосредственным воздействием на свободные радикалы кислорода и их связыванием (прямое антирадикальное действие) и путем повышения активности антиоксидантной системы (прежде всего, активности ферментов антиоксидантной защиты). При этом применение фармакологических средств может быть направлено как на устранение первичных АФК-индуцированных повреждений, лежащих в основе патогенеза болезней, так и на блокирование индуцированного ими апоптоза [4].

Отрицательная роль АФК и окислительного стресса показана при многих заболеваниях. Например, при гипоксии она подтверждается на практике тем, что антиоксиданты ослабляют нарушения, связанные с гипоксией [9, 19]. Поэтому в комплексной коррекции гипоксических состояний используются антиоксиданты [7, 13, 28]. Антиоксидантная терапия сегодня широко используется при ишемических заболеваниях в кардиологии и неврологии, при токсических поражениях печени, системных заболеваниях соединительной ткани и других состояниях [5, 12, 29].

Предложено достаточно большое количество природных и синтетических соединений, оказывающих влияние на реакции СРО. Ряд таких веществ внедрен в клиническую практику и с успехом применяется в медицине [7, 22]. Пристальное внимание в научных исследованиях привлекают так называемые «физиологически совместимые антиоксиданты» (ФСаО), представляющие собой модифицированные природные антиоксиданты [6, 14]. ФСаО являются сопрягающими редокс-факторами, поддерживающими показатели гомеостаза в физиологических границах в нормальном состоянии и возвращающими его показатели к нормальным значениям в патологических или экстремальных ситуациях. Особенностью ФСаО является их способность к физиологической совместимости, что представляется более важным в сравнении с антиоксидантной активностью. Они способны в качестве составной части той или иной физиологической системы воздействовать на моле-

кулярные мишени и вызывать сдвиги окислительно-восстановительного потенциала клетки, синхронизировано с клеточными и другими биологическими циклами. ФСАО эффективно регулируют реакции СРО и редокс-статус клетки. В экспериментальных исследованиях они показали широкий спектр фармакологической активности [16].

Следует отдельно выделить антиоксиданты под общим названием SkQ, являющиеся митохондриально-адресованными антиоксидантами. Адресная доставка антиоксиданта в митохондрию — подход, основанный на представлении, что митохондрии являются основным местом, где образуется наибольшее количество АФК [2]. В молекуле соединений SkQ антиоксидантная часть представлена пластохиноном (вещество из хлоропластов растений), различаются они между собой связанными с пластохиноном проникающими катионами (трифенилфосфоний, родамин). *In vitro* на бислойных фосфолипидных мембранах продемонстрирована высокая проникающая способность некоторых соединений skQ. Анти- и прооксидантные свойства соединений изучены на митохондриях. Продемонстрировано, что соединение SkQ1 быстро восстанавливается I и II митохондриальными ферментными комплексами, то есть является регенерируемым антиоксидантом многократного действия. На клетках человеческих фибробластов и культуре клеток HeLa установлено, что SkQ1 и SkQR1 в чрезвычайно низких концентрациях блокируют апоптоз [26].

В экспериментах на животных показано, что митохондриально-адресованный антиоксидант SkQR1 проявляет нейропротекторный эффект. Введение SkQR1 до и после индукции фокальной ишемии головного мозга крыс достоверно снижает объем ишемического повреждения и вызывает восстановление неврологического дефицита. Одним из механизмов нейропротекторного действия может быть повышение содержания эритропоэтина (возможно, вследствие предшествующей активации регуляторного фактора адаптации к гипоксии) и фосфолирированной формы гликогенсинтазы-киназы 3-бета (GSK-3 β) в мозге [25]. В настоящее время обсуждается ключевая роль фермента GSK-3 β в регуляции работы митохондриальной мегалопоры [44].

Активно исследуется возможность применения митохондриально-адресованных антиоксидантов при катаракте и ретинопатии, инфаркте миокарда, для замедления процессов старения головного мозга [2, 3]. Так, например, образование в митохондриях АФК, индуцированное бета-амилоидом, может способствовать гиперфосфорилированию тау-белка при болезни Альцгеймера. Митохондриально-адресованные антиоксиданты предотвращают такое гиперфосфорилирование [48]. SkQ1 и SkQR1 предотвращают нарушения электрической активности нейронов, вызванные скоплениями бета-амилоида.

С помощью фармакологических агентов можно стимулировать образование АФК в митохондриях и, тем самым, вызывать гибель клетки, что может иметь важное практическое значение, например, для таргетной терапии опухолей [17, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы показал, что в сложной системе регуляции многообразных функций клетки в физиологических условиях и в условиях воздействия на клетку патогенных факторов самое активное участие принимают активные формы кислорода. Основным местом образования АФК в клетке являются митохондрии. Скорость образования АФК и активность индуцируемых ими реакций СРО зависят от силы действия на клетку патогенного фактора и определяют ответную реакцию клетки на это воздействие. АФК вместе с антиоксидантной системой клетки образуют единую равновесную регуляторную систему, призванную модулировать основные функции клетки. Равновесие этой системы нарушается при окислительном стрессе, когда деструктивная роль АФК преобладает над их сигнальной функцией. Например, при гипоксии и ишемии в зависимости от тяжести поражения АФК активируют реакции адаптации к воздействию гипоксического фактора либо запускают цепные реакции пероксидации и инициируют апоптоз клетки. Эти процессы, как и судьба самой клетки, напрямую зависят от функциональной активности митохондрий, образуемых в них АФК, которые выступают в качестве сигнальных молекул, индуцирующих синтез белковых регуляторных факторов.

АФК тесно функционально взаимосвязаны с другими регуляторными факторами клетки в различных сигнальных путях регуляции ключевых функций и участвуют в реализации компенсаторно-адаптационных реакций клетки на экстремальные воздействия. Знание патофизиологических и патохимических процессов, индуцируемых АФК непосредственно в клетке и её органеллах, позволяет проводить патогенетическую коррекцию метаболических и функциональных изменений на уровне клеточных структур, предупреждая развитие органных и системных нарушений и, как следствие, развитие многих заболеваний. Не случайно антиоксидантная фармакотерапия все чаще используется в клинической медицинской практике.

Объекты образования АФК в клетке и реакции СРО можно использовать в качестве специфических мишеней для фармакологического воздействия. Такой подход открывает новые возможности эффективной фармакотерапии с использованием лекарственных средств направленного регулирования процессов СРО. Это в свою очередь повышает возможности фармакологической адаптации организма, в частности, к состояниям гипоксии и ишемии с помощью антиоксидантов, а также лечение опухо-

лей с помощью прооксидантов [16]. Большой интерес представляют митохондриально-адресованные антиоксиданты, которые могут быть использованы в качестве средств таргетной терапии при широком круге заболеваний, связанных с деструктивным действием свободных радикалов и других АФК.

ЛИТЕРАТУРА

- Гривенникова В. Г., Виноградов А. Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями // Успехи биол. химии. — 2013. — Т. 53. — С. 245–296.
- Зоров Д. Б., Исаев Н. К., Плотников Е. Ю., Силачев Д. Н. Перспективы митохондриальной медицины // Биохимия. — 2013. — Т. 78, № 9. — С. 1251–1264.
- Исаев Н. К., Стельмашук Е. В., Стельмашук Н. Н. и др. Старение головного мозга и митохондриально-адресованные антиоксиданты класса *skq* // Биохимия. — 2013. — Т. 78, № 3. — С. 391–397.
- Киричек Л. Т., Зубова Е. О. Молекулярные основы окислительного стресса и возможности его фармакологической регуляции // Междунар. мед. журнал. — 2004. — № 1. — С. 144–148.
- Крюкова Н. О., Новиков В. Е. Гастропротекторные свойства антигипоксантов. — Смоленск: Изд-во Смоленская гор. типография, 2013. — 112 с.
- Левченкова О. С., Новиков В. Е., Парфенов Э. А. Антигипоксическая активность новых производных кумарина // Вятский медицинский вестник. — 2004. — № 2–4. — С. 40–43.
- Левченкова О. С., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 3–12.
- Лукьянова Л. Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Пат. физиол. и эксперим. терапия. — 2011. — № 1. — С. 3–19.
- Маркова Е. О., Новиков В. Е., Парфенов Э. А., Пожилова Е. В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантными и антиоксидантными свойствами // Вестник Смоленской гос. мед. академии. — 2013. — Т. 12, № 1. — С. 27–32.
- Миронова Г. Д. Использование модуляторов ионных каналов как возможный путь лечения сердечно-сосудистых заболеваний, окислительного стресса и нейродегенеративных нарушений // Патогенез. — 2011. — Т. 9, № 3. — С. 47.
- Новиков В. Е., Илюхин С. А., Пожилова Е. В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2012. — Т. 10, № 4. — С. 63–66.
- Новиков В. Е., Климкина Е. И. Гепатопротекторы. — Смоленск: Изд-во Смоленская гор. типография, 2006. — 120 с.
- Новиков В. Е., Крюкова Н. О., Новиков А. С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // Эксперим. и клин. фармакология. — 2010. — Т. 73, № 5. — С. 15–18.
- Новиков В. Е., Левченкова О. С. Фармакология гипоксии. — Смоленск: СГМА, 2007. — 130 с.
- Новиков В. Е., Левченкова О. С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2013. — Т. 11, № 2. — С. 8–16.
- Новиков В. Е., Левченкова О. С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Эксперим. и клин. фармакология. — 2013. — Т. 76, № 5. — С. 37–47.
- Новиков В. Е., Левченкова О. С. Ингибиторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Вестник Смоленской гос. мед. академии. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 47–53.
- Новиков В. Е., Левченкова О. С., Пожилова Е. В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник Смоленской гос. мед. академии. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 1–10.
- Новиков В. Е., Маркова Е. О., Дьяков М. Ю., Парфенов Э. А. Антигипоксическая активность комплексных соединений на основе аскорбиновой кислоты // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2011. — Т. 9, № 2. — С. 35–41.
- Новиков В. Е., Понамарева Н. С., Шабанов П. Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке головного мозга. — Смоленск — СПб.: Элби-СПб, 2008. — 176 с.
- Пожилова Е. В., Левченкова О. С., Новиков В. Е. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности её фармакологической модуляции // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2014. — Т. 12, № 3. — С. 13–19.
- Пожилова Е. В., Новиков В. Е., Новикова А. В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской гос. мед. академии. — 2013. — Т. 12, № 3. — С. 56–66.
- Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю. В. Роль свободнорадикальных процессов в адаптации организма к изменению уровня кислорода // Проблемы гипоксии/Ред. Л. Лукьянова, И. Ушаков. — М.: Изд-во Истоки, 2004. — С. 112–138.
- Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю. В. Роль свободнорадикальных процессов и редокс-сигнализации в адаптации организма к изменению уровня кислорода // Рос. физиол. журн. им. И. И. Сеченова. — 2005. — Т. 91, № 6. — С. 636–655.
- Силачев Д. Н. Изучение новых нейропротекторов на модели фокальной ишемии головного мозга: Автореф. дис... канд. биол. наук. — М., 2009. — 22 с.
- Скулачев В. П. Попытка биохимиков атаковать проблему старения: «мегапроект» по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы // Биохимия. — 2007. — Т. 72, № 12. — С. 1700–1714.
- Судаков Н. П., Никифоров С. Б., Константинов Ю. М. и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Бюл. ВЦНЦ СО РАМН. — 2006. — Т. 51, № 5. — С. 332–336.
- Чекман И. С., Беленичев И. Ф., Горчакова Н. А. и др. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект // Украинск. мед. часопис. — 2014. — № 1 (99) — I/II. — С. 22–28.
- Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии. — СПб.: Информ-Навигатор, 2010. — 916 с.
- Яснецов В. В., Новиков В. Е. Фармакотерапия отека головного мозга. — М.: ВИНТИ, 1994. — 176 с.
- Bouchier-Hayes L., Lartigue L., Newmeyer D. D. Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death // Journal Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115, N 10. — P. 2640–2647.
- Chen Q., Vazquez E. J., Moghaddas S. et al. Production of reactive oxygen species by mitochondria // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278, N 38. — P. 36027–36031.
- Fluery C., Mignotte B., Vayssiere J. L. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling // Biochimie. — 2002. — Vol. 84, N 2–3. — P. 131–141.
- Ghosh A., Greenberg M. E. // Calcium signaling in neurons, molecular mechanisms and cellular consequences // Science. — 1995. — Vol. 268 (5208). — P. 239–247.
- Kelso G. F., Porteous C. M., Coulter C. V. et al. Selective targeting of a redox-active ubiquinone to mitochondria within cells: antioxidant and antiapoptotic properties // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276, N 7. — P. 4588–4596.
- Korshunov S., Skulachev V., Starkov A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive

- oxygen species in mitochondria // FEBS Lett. — 1997. — Vol. 416. — P. 15–18.
37. Kuo M. T. Redox regulation of multidrug resistance in cancer chemotherapy: molecular mechanisms and therapeutic opportunities // Antioxid. Redox Signal. — 2009. — Vol. 11, N 1. — P. 99–133.
 38. Li C., Jakson R. M. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury // Amer. J. Physiol. Cell Physiol. — 2002. — Vol. 282. — P. 227–241.
 39. Lukyanova L. D., Sukoyan G. V., Kirova Y. I. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation // Bull. Exp. Biol. Med. — 2013. — Vol. 154, N 5. — P. 597–601.
 40. Maulic N., Goswami S., Galang N., Das D. Differential regulation of Bcl-2, AP-1 and NF-kappaB on cardiomyocyte apoptosis during myocardial ischemic stress adaptation // FEBS Lett. — 1999. — Vol. 443. — P. 331–336.
 41. Murphy M. P. Investigating mitochondrial radical production using targeted probes // Biochem. Soc. Trans. — 2004. — Vol. 32, N 6. — P. 1011–1014.
 42. Papa S., Skulachev V. P. Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging // Mol. Cell. Biochemistry. — 1997. — Vol. 174. — P. 305–319.
 43. Ross M. F., Ross T. D., Blaikie F. H. et al. Accumulation of lipophilic dicationic by mitochondria and cells // Biochem. J. — 2006. — Vol. 400. — P. 199–208.
 44. Silachev D., Pevzner I., Zorova L., Plotnikov E. New generation of penetrating cations as potential agents to treat ischemic stroke // FEBS J. — 2012. — Vol. 279. — P. 364.
 45. Skulachev V. P. Mitochondria targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases // J. Alzheimers Dis. — 2012. — Vol. 28, N 2. — P. 283–289.
 46. Smith R. A., Kelso G. F., James A. M., Murphy M. P. Targeting coenzyme Q derivatives to mitochondria // Methods Enzymol. — 2004. — Vol. 382. — P. 45–67.
 47. Urso M. L., Clarkson P. M. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation // Toxicology. — 2003. — Vol. 189. — P. 41–54.
 48. Zhang D., Chen Y., Campbell W. et al. Characteristics and superoxide-induced activation of reconstituted myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channel // Circ. Res. — 2001. — Vol. 89. — P. 1177–1173.
 49. Zorov D. B., Filburn C. R., Klotz L. O. et al. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release, a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes // J. Exp. Med. — 2000. — Vol. 192. — P. 1001–1014.

ROLE OF REACTIVE OXYGEN SPECIES IN CELL PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY AND THEIR PHARMACOLOGICAL REGULATION

V. E. Novikov, O. S. Levchenkova, Ye. V. Pozhilova

◆ **Summary:** This review is devoted to analysis of modern scientific investigations about role of reactive oxygen species (ROS) in physiology and pathophysiology of cell. Key issues of ROS generation, their function in signaling pathways, role in the cellular pathology, functioning of antioxidant system are discussed in the paper. The review also summarizes literature data about possibility of pharmacological regulation of the activity of free radical oxidation reactions, which have practical value for effective pharmacotherapy of diseases in pathogenesis of which destructive action of ROS is present.

◆ **Key words:** reactive oxygen species (ROS); free radical oxidation; hypoxia; ischemia; pharmacological regulation of free radical oxidation.

◆ Информация об авторах

Новиков Василий Егорович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: nau@sgma.info.

Левченкова Ольга Сергеевна — к. м. н., старший преподаватель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: os.levchenkova@gmail.com.

Пожилова Елена Васильевна — соискатель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: nau@sgma.info.

Novikov Vasily Egorovich — Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy, Krupskaya St., 28, Smolensk, 214019, Russia, E-mail: nau@sgma.info.

Levchenkova Olga Sergeevna — PhD (Pharmacology), Senior Lecturer, Dept. of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy, Krupskoy St., 28, Smolensk, 214019, Russia. E-mail: OS.Levchenkova@gmail.com.

Pozhilova Yelena Vasilyevna — Postgraduate Fellow, Dept. of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy, Krupskoy St., 28, Smolensk, 214019, Russia. E-mail: nau@sgma.info.

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Энергетические механизмы окислительного стресса, эндогенная и экзогенная гипоксия

Р.А.Ахундов, Х.Р.Ахундова

Международная Экоэнергетическая Академия,
Азербайджанский медицинский университет, Баку

Окислительный стресс и сопровождающая ее гипоксия, часто встречаемая форма повреждения клетки, последнее, в конечном счете, результируется патологией всего организма. Составляющими его являются деструкция митохондрий, активация свободно-радикальных процессов, гипоксия клетки на всех уровнях [3]. В этом контексте адаптация организма к факторам окислительного стресса требует интенсификации кислородного обеспечения и мобилизации дополнительных резервов организма для повышения устойчивости к окислению всех органов и систем, в первую очередь мозга и сердца. Образно говоря, организм должен заплатить определенную цену для получения этой повышенной устойчивости. Понесенная при этом затраты носят название "цена адаптации" [1]. Она зависит как от возможностей организма, так и от вида и силы действующего фактора среды. При дисбалансе возникает риск повреждения регуляторных и адаптационных систем организма, чреватый развитием обратимого и не обратимого патологического процесса. Одним из важных факторов патологического процесса повреждения клетки, ее старения и деструкции является пероксидация. Последняя приводит к процессу старения, мутагенезу, канцерогенезу, развитию других тяжелых болезней [9].

Генерация окисления клетки в организме осуществляется двумя путями. Первый путь - ферментативный. Он приводит к образованию супероксидных анион-радикалов O_2^- , у пероксида водорода - H_2O_2 и другие. Второй путь каталитический, приводит к образованию наиболее агрессивной пероксидации, например, гидроксильных радикалов - HO_2 . В обоих случаях на стадии образования свободных радикалов в молекулах полинасыщенных высших жирных кислот возникает системное сопряжение двойных связей, что сопровождается деструкцией клетки. Изменение структуры мембраны, конформационные и фазовые переходы в липид-белковых комплексах снижают активность клетки, что приводит к гипоксии и усилению процессов ПОЛ, соответственно усугубляется течение болезни.

Основной путь пероксидации, и соответственно сопутствующее ей гипоксия и гибель клеток при ишемии мозга и сердца, включает снижение мембранного потенциала, массивный синаптический выброс глутамата,

шоковое увеличение внутриклеточного кальция, что вызывает каскад реакций, приводящих к гибели клетки.

Главным и единственным фактором процесса образования энергии при аэробном окислении, служащим источником и проводником всех биоэнергетических и биохимических процессов в организме, является кислород. Роль кислорода в организме человека и животных тесно связана с массопереносом как самого кислорода, так и углекислого газа, оказывающего существенное влияние на транспорт и утилизацию кислорода. Значимым и эффективным для организма фактором служит аэробный процесс, т.е. сопряжение окисления с фосфолированием, более известное как окислительное фосфолирование в субстрате митохондрий [12].

В этом аспекте важнейшим открытием развития науки о гипоксии явилось описание А.Ленинджером (1952) структуры митохондрий - основных энергетических субстанций клеток. По автору биоэнергетическое окислительное фосфолирование реализуется в цепочке дыхательных ансамблей ферментов, которые располагаются в кристах мембран митохондрий. Осуществлен и описан детальный анализ процесса окислительного фосфолирования с образованием АТФ, гидролиз и выделение энергии. В дыхательной цепочке, в которой происходит трансформация энергии, связанная с процессом фосфолирования подразделяют на 2 типа: сопряженные с трансформацией энергии и без такового (свободное дыхание). Первое - это системный ответ организма на дефицит кислорода, выражающийся в соответствующих реакциях дыхания и сердечно-сосудистой системы, а также транспортной функции крови. Второе- реализуется в клетке и связано с окислительно-восстановительными реакциями дыхательной цепи. В настоящее время доказано, что нарушения окислительной способности дыхательной цепи при гипоксии связаны с изменением активности не только и не столько терминального ее участка - цитохромоксидазы, но и всех ее ферментных участков [12]. Особую роль в этом процессе играет митохондриальный ферментный комплекс. Фазные изменения (активация - подавление) скорости переноса электронов на этом субстратном, НАД-зависимом, участке дыхательной цепи является наиболее ранней реакцией

на снижение доставки кислорода к клетке. По мере увеличения тяжести гипоксии или ее длительности нарушения электронтранспортной функции дыхательной цепи распространяется к терминальному, цитохромному участку. Следствием этого процесса является дисрегуляция, дисбаланс в пуле адениннуклеотидов и в итоге нарастающий дефицит АТФ. Такой механизм реализуется в клетках любых тканей, в том числе мозга, при любых формах кислородной недостаточности и определяет фазность нарушения синтеза АТФ в гипоксических условиях. Можно констатировать, следствием неадекватного снабжения тканей и органов кислородом при гипоксии является дисфункция митохондриального аппарата, проявляющаяся фазными изменениями активности митохондриальных ферментных комплексов, что приводит к подавлению аэробного синтеза энергии, энергозависимых функций и метаболизма клеток. При этом установлено, что дыхательная цепь в условиях снижения доставки кислорода к клеткам вовлекается в процесс как единая функционально-метаболическая система, выполняя тем самым роль регулятора и модулятора потребления кислорода и скорости его поступления из внеклеточной среды к митохондриям. Именно этот механизм, видимо, играет роль внутриклеточной триггерной системы, сигнализирующей об изменениях содержания кислорода во внеклеточной среде и запускающий каскад функционально-метаболических внутриклеточных реакций [10].

Описанные нарушения окислительных процессов в митохондриях при гипоксии выявляются как при прямом действии низких концентраций кислорода на изолированную клетку, так и опосредовано, через изменения, первично запускаемые на системном уровне через активацию симпатoadренальной системы и лишь вторично приводящие к митохондриальным цитопатиям и энергетическим нарушениям. Таким образом, нарушения функции митохондриальных ферментных комплексов является базисным механизмом "тканевой" гипоксии.

Академик Н.Н.Сиротин [17] на высоком форуме специалистов в 1949 году предложил различать следующие типы гипоксии: 1 - гипоксическую, вызываемую снижением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе; 2 - респираторную, являющуюся следствием повышенного сопротивления воздушному потоку в дыхательных путях, либо ухудшением условий для диффузии кислорода из альвеолярного воздуха в кровь; 3 - анемическую или гемическую, являющуюся либо уменьшением количества гемоглобина и эритроцитов в крови, либо изменением способности гемоглобина доставлять кислород к тканям; 4 - циркуляторную, причиной которой служат нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, приводящие либо к ишемии, либо к застою крови; 5 - тканевую, обусловленную действием на клетки ядовитых веществ, токсинов, парализующих активность дыхательных ферментов.

Изменение экологии, накопление токсических

продуктов в биосфере и, как следствие, снижение количества кислорода в глобальном масштабе (18-19% против 21%) создало условия для повсеместной гипоксии, в итоге происходит снижение доставки кислорода к тканям до уровня, недостаточного для аэробных реакций образования энергии.

Полученные в последние десятилетия важнейшие сведения о гипоксии создают основу для понимания механизмов синтеза протеидов, осуществляющих доставку кислорода к митохондриям, участие ферментативных комплексов дыхательной цепочки митохондрий, увеличения в них крист и количества самих митохондрий, массы мышечных и строительных тканевых белков в процессе адаптации организма к гипоксии разного генеза. Патологическая гипоксия возникает при снижении кислорода в окружающей среде, нарушении функции дыхания, сердечно-сосудистой системы, при ослаблении транспортной функции крови, воздействии ядов и токсинов клеточной цепи и другие. Каждый из этих факторов, в той или иной форме, снижает или прекращает доставку кислорода в клетку, и как следствие, нарушает процессы биоэнергетического дыхания [18].

Решающим фактором для возникновения гипоксических состояний является доставка кислорода из внешней среды к клетке, где он участвует в реакциях аэробного образования энергии, так как является субстратом терминального фермента митохондриальной дыхательной цепи - цитохромоксидазы. Поэтому дефицит кислорода в определенных условиях может приводить к ограничению либо полному подавлению аэробного образования энергии. Достоверно известно, что при разных формах гипоксии происходит снижение уровня макроэргов (АТФ и креатинфосфата), что считается одним из главных признаков гипоксии. Учитывая, что прямое взаимодействие кислорода с дыхательной цепью происходит только на терминальном ее участке, т.е. с цитохромоксидазой, сложилось представление, что именно этот фермент лимитирует энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях кислородной недостаточности. Это явление известно в литературе под названием тканевой или биоэнергетической гипоксии, которая сопутствует практически любой форме гипоксии и является одним из ее этапов.

Термин биоэнергетическая гипоксия, введенный D.M.Jones (1981), является синонимом тканевой гипоксии, но раскрывает механизм ее происхождения. Автор так же, как и его предшественники, рассматривал этот тип гипоксии как результат нарушения кинетических свойств цитохромоксидазы в условиях кислородной недостаточности.

В начале 80-х годов Л.Д. Лукьяновой были сформулированы принципы, лежащие в основе развития энергетического дефицита при гипоксической гипоксии:

а) гипоксия - фазный процесс, зависящий от тяжести и/или длительности гипоксического воздействия и приводящий к комплексу функционально-ме-

таболических нарушений в клетках, среди которых изменения энергетического обмена играют ведущую роль.

б) наблюдаемые при гипоксии и характерные для нее нарушения энергосинтезирующей функции дыхательной цепи является результатом ряда последовательно развивающихся изменений активности различных ее ферментных комплексов.

в) изменения функции дыхательной цепи при гипоксии начинаются не на терминальном (цитохромном), а на субстратном ее участке, в области митохондриального ферментного комплекса. В ответ на снижение концентрации кислорода происходит вначале усиление, а затем подавление активности NADH-оксидазного пути окисления, приводящие к нарушению переноса электронов на участке NADH-CoQ и сопряженного с ним процесса окислительного фосфорилирования.

г) при увеличении тяжести или длительности гипоксического воздействия нарушения электронтранспортной функции дыхательной цепи последовательно распространяются от субстратного к цитохромному ее участку и, в конце концов к цитохромоксидазе, которая инактивируется последней.

д) цитохромоксидаза не является лимитирующим звеном процесса в широком диапазоне значений парциального давления кислорода, вплоть до аноксической области, что обусловлено ее кинетическими свойствами, определяющими ее высокое сродство к кислороду.

Изложенная последовательность изменений активности различных ферментных комплексов дыхательной цепи при гипоксии, находящаяся в противоречии с традиционными представлениями о первенствующей роли цитохромоксидазы в подавлении аэробного синтеза энергии в условиях дефицита кислорода, базируется на многочисленных экспериментальных данных [13].

Как известно, решающим фактором для возникновения гипоксических состояний является дефицит доставки кислорода из внешней среды к клетке, где он участвует в реакциях аэробного образования энергии, так как является субстратом терминального фермента митохондриальной дыхательной цепи - цитохромоксидазы. Поэтому недостаток кислорода, возникающий в определенных условиях, может приводить к ограничению, либо полному подавлению аэробного образования энергии, т.е. снижению уровня макроэргов (АТФ и КФ) - главных показателей гипоксии. Следовательно, к подавлению огромного количества энергозависимых реакций, таких как формирование мембранного потенциала, транспорт ионов, электрогенная функция клеток, мышечное сокращение, функция рецепторов и другие.

Исследования последних лет свидетельствует, что в основе развития энергетического дефицита при гипоксии лежат изменения активности всех ферментных комплексов дыхательной цепи, а не только цитохромоксидазы. Иными словами, дыхательная цепь вов-

лекается в этот процесс как единая функционально-метаболическая система, выполняющая роль регулятора и модификатора потребления кислорода и скорости его поступления из внеклеточной среды к митохондриям. Последние "чувствуют" даже очень небольшие ритмические изменения в концентрации кислорода, характерные для физиологической нормы (колебания в содержании кислорода в окружающем воздухе в пределах 21-16%).

В этом контексте рассматриваются следующие механизмы возникновения гипоксического состояния:

1. при низких концентрациях кислорода включаются срочные компенсаторные механизмы энергетического обмена, препятствующие снижению внутриклеточного содержания АТФ. На первой стадии биоэнергетической гипоксии они проявляются в первоначальной активации электронтранспортной функции дыхательной цепи за счет усиления окислительных процессов на субстратном ее участке - NADH-оксидазном и сукцинатоксидазном, что может приводить даже к небольшому увеличению внутриклеточного содержания АТФ. Увеличение общей дыхательной активности организма регистрируется и на системном уровне, когда содержание кислорода в окружающем воздухе составляет 16-12%. При усилении тяжести или длительности гипоксического воздействия активация ферментов субстратного участка сменяется ингибированием NAD-зависимого пути окисления, приводящем к нарушению переноса электронов на участке NADH-CoQ. Однако при этом наблюдается альтернативная компенсаторная активация сукцинатоксидазного пути окисления, который обеспечивает электронами цитохромный участок дыхательной цепи.

2. при еще более поздних стадиях гипоксии происходит инактивация электрон-транспортной функции в области цитохромов. Характерным для нее признаком является снижение дыхания и содержания АТФ, появление линейной зависимости дыхания и концентрации АТФ от парциального напряжения кислорода, лабилизация мембран и выход из клетки цитозоля, активация образования свободнорадикальных продуктов. Практически полное подавление энергозависимых процессов и специфической функции клетки, появление продуктов деградации адениннуклеотидов (аденозина, инозина, гипоксантина), за которыми следует гибель клетки. На организменном уровне стадия декомпенсации начинается при снижении содержания кислорода в окружающей среде ниже 10%.

3. при терминальной стадии биоэнергетической гипоксии (полном отсутствии в среде кислорода) происходит резкая инактивация цитохромоксидазы, вплоть до аноксии. Из этого следует, что изменение вклада метаболических потоков на субстратном участке, поставляющих восстановительные эквиваленты в дыхательную цепь, является одним из наиболее ранних предикторов кислородной недостаточности.

Таким образом, генерализованная гипоксия - это сложный, многофазный процесс, развивающийся при

разных формах кислородной недостаточности. В его основе лежат последовательные изменения свойств митохондриальных ферментных комплексов, приводящие к нарушениям энергосинтезирующей функции дыхательной цепи, которые начинаются на субстратном и распространяются к терминальному ее участку.

На современном этапе изменилось в известной степени само представление о гипоксии. К сожалению, значительная часть исследователей понимает под гипоксией только конечное звено ее патогенеза - тканевую, клеточную гипоксию, развивающуюся в организме при снижении напряжения кислорода в тканях и клетках до уровней ниже критических, ее последствий, обуславливающих деструктивное действие гипоксии. Мало внимания уделяется тем степеням гипоксии, при которых наиболее выражена и эффективна функция компенсаторных механизмов, конструктивный эффект гипоксии и адаптации к ней.

Вместе с тем именно при компенсаторной и субкомпенсаторной гипоксии в ответ на снижение напряжения кислорода в артериальной крови включается особенно эффективная эволюционно-обусловленная деятельность компенсаторных механизмов [11, 15].

Значительно расширились наши знания о патогенезе гипоксических состояний. К ранее известным прибавились сведения о роли окиси азота в патогенезе гипоксии. По механизму действия препараты, вызывающие высвобождение NO, стимулируют цитозольную гуанилатциклазу, повышают содержание цАМФ (важнейшего энергетического звена), уменьшают концентрацию свободных ионов кальция.

Особое место в механизме гипоксических нарушений занимают последствия, связанные с обменом кальция, который, как известно, является важным регулятором клеточного метаболизма. Выброс ионов кальция при гипоксии из внутриклеточных пулов и его накопление в цитозоле, приводящие в свою очередь к активации цикла арахидоновой кислоты с последующим высвобождением вазоактивных веществ: простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов и простациклинов может также стимулировать свободнорадикальные процессы [6]. Прямым следствием нарушений кальциевого обмена является изменение состояния ряда кальций-зависимых митохондриальных ферментов (пируватдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы). В конечном счете происходит кальций-зависимое угнетение дыхания снижение отношения NADH/NAD. Снижение концентрации кислорода во внеклеточной среде является одним из пусковых механизмов гипоксии, но не первопричиной инактивации митохондриальных ферментов субстратного участка дыхательной цепи, так как кислород вступает во взаимодействие только с цитохромоксидазой и не участвует в окислительно-восстановительных реакциях на предшествующих стадиях. Роль ингибиторов этих стадий могут выполнять эндогенные токсические вещества, выбрасываемые в кровь или образующиеся в клетке при гипоксии (например, появление избытка протонов, уве-

личение содержания внутриклеточного кальция, цинка, выброс медиаторов воспаления, NO и другие, о которых даны сведения выше).

Одним из главных кандидатов на роль возникновения гипоксии является изменение внутриклеточного pH. В современной литературе отмечается различное действие мягкого и жесткого ацидоза, который сопутствует гипоксии. Первый активирует многие процессы в клетке, в том числе и дыхание, что может указывать на возможность повышения NAD-зависимого окисления. В условиях жесткого ацидоза накопление внутриклеточного NADH, одним из источников которого может быть повышение синтеза жирных кислот на ранних стадиях гипоксии, замедление регенерации NAD, необходимой для цикла Эмбеден-Мейергофа, может быть одной из причин снижения окисления триоз и увеличения степени восстановления дыхательных переносчиков митохондриальных ферментных комплексов [9].

Другим фактором, который может иметь особое значение в патогенезе поврежденных митохондрий и нарушении функции дыхательной цепи при гипоксии и ишемии являются продукты свободнорадикальных реакций [6]. Последние данные указывают, что даже при нормоксических условиях митохондриальные ферментные комплексы способны генерировать супероксидные радикалы и H_2O_2 в присутствии NADH. В ишемических тканях NADH-зависимая генерация свободных радикалов усиливается. Увеличение степени восстановленности переносчиков дыхательной цепи и наличие достаточно высоких концентраций кислорода в окружающей среде создают особо благоприятные условия для их образования. Наиболее чувствителен к токсическому действию свободных радикалов митохондриальный ферментный комплекс первого порядка. Продукты свободно радикальных реакций сильнее всего инактивируют транспорт электронов между NADH-дегидрогеназой и убихиноном и значительно меньше между убихиноном и цитохромом C. Наибольшее значение в этом процессе имеет H_2O_2 . Поэтому каталаза, стимулирующая разложение H_2O_2 , обладает антигипоксическим эффектом. Источником H_2O_2 могут быть как митохондриальные ферменты, так и NADH-оксидаза наружной митохондриальной мембраны, не связанная с дыхательной цепью. В таких тканях как мозг и миокард, она является механизмом, с помощью которого осуществляется окисление цитоплазматического NADH и образуется H_2O_2 и который активируется при гипоксии или ишемии.

Особо велика роль свободнорадикальных процессов при химической гипоксии. Нельзя исключать и другие источники свободных радикалов, например ксантиноксидазу, активность которой в условиях высокой восстановленности в клетке увеличивается за счет протеолитической конверсии из ксантиндегидрогеназы. Однако, так как одним из субстратов этой реакции является продукт деградации адениннуклеотидов гипоксантин, она, видимо, может реализоваться только в период энергетической декомпенсации [8].

Еще одним мощным источником свободных радикалов могут быть различные кислородзависимые реакции окисления моноаминоксидаз, которые на 2-4 порядка более высокие, чем у цитохромоксидазы. Благодаря этому их подавление происходит даже при незначительном снижении кислорода в среде. При этом появляется возможность образования и накопления промежуточных продуктов восстановления кислорода, которые в свою очередь могут способствовать изменению физико-химических характеристик мембранных липидов, в частности, их микровязкости и плотности, вплоть до изменений конформационной подвижности и функциональной активности мембранно-связанных белков, транспортных белков-переносчиков, рецепторов, ферментов, ионных каналов, значений поверхностного заряда и другие. Свободные радикалы могут способствовать нарушению водного и ионного баланса в клетке, набуханию митохондрий, отеку тканей, нарушению фосфолипидного состава мембран, увеличению их текучести и проницаемости. Результатом этого является утечка CoQ и цитохрома C на поздних стадиях гипоксии (ишемии), которая может быть причиной нарушения электронтранспортной функции митохондриальных ферментных комплексов. Дефицит убихинона в свою очередь усиливает образование свободных радикалов, что приводит к дополнительным нарушениям биологических мембран. Увеличение пероксидазной активности, сопровождающееся образованием OH и H₂O₂, было показано также в нервной ткани.

В последние годы появились доказательства существования гормонального контроля резистентности организма к гипоксии, которые позволили предположить наличие прямых связей между рецепторным аппаратом и энергетическим обменом. Согласно гипотезе о гормонально-субстратно-нуклеотидных системах, существует функциональный блок: катехоламины - янтарная кислота - цАМФ с положительными обратными связями, где окисление сукцината контролируется катехоламинами, и наоборот, сукцинат может стимулировать метаболизм катехоламинов. Наличие такой двухсторонней связи позволяет предполагать участие янтарной кислоты в модулировании синаптической передачи. Аналогично этому, можно говорить о медиаторно-субстратно-нуклеотидной системе ацетилхолин- α -кетоглутарат - ГТФ - цГМФ. Специфическая активация окисления α -глутарата ацетилхолином в митохондриях различных тканей осуществляется за счет активации аминотрансферазных реакций. В свою очередь α -кетоглутарат оказывает холиномиметическое действие и активирует холинэстеразу. Установлена также связь между активацией при воздействии экстремальных факторов и, прежде всего гипоксии, гипофизадреналовой оси гормональной регуляции организма и компенсаторным усилением сукцинатоксидазной системы клеток. Согласно полученным данным, любая стрессовая реакция уже через 30-60 сек после воздействия приводит к увеличению активности сукцинатдегидрагеназы, продолжающемуся

около 2 мин, а затем вторичному ее всплеску через 6-8 мин. Эта активность коррелирует с выбросом адреналина, активацией аденилатциклазной системы и устраняется адреноблокаторами. Следовательно, можно указать на общую концепцию регуляции функций митохондрий, как и клетки в целом, не только макроэргическими соединениями, коферментами и метаболитами, но и гормонами.

Изучение этих взаимоотношений приобретает особое значение при гипоксии. Рецепторные системы и нейромедиаторы могут отвечать за включение компенсаторных метаболических реакций, модулирующих и контролирующих в этих условиях энергетический обмен. Таким образом, открывается еще одна область исследований - установление роли центральных и периферических нейромедиаторов в формировании особенностей энергетического обмена при гипоксии, поиск и создание антигипоксических средств, модулирующих функцию рецепторов при гипоксии и оказывающих энергезирующее действие.

По А.З.Колчинской [10] данные об изменениях параметров кислородных режимов организма: парциального давления, скорости поэтапной доставки кислорода и потребления кислорода и потребления кислорода, высшей нервной деятельности, дыхания, кровообращения, содержания лактата и пирувата в крови, ее кислотно-основного состояния позволили выделить и объективно охарактеризовать следующие степени гипоксической гипоксии: 1) латентную (скрытую); 2) компенсированную; 3) субкомпенсированную; 4) декомпенсированную и 5) терминальную

Первая степень гипоксии - латентная - развивается тогда, когда действие гипоксического раздражителя на организм еще незначительно, когда импульсация каротидных и аортального хеморецепторов увеличивается еще незначительно. Даже без компенсаторного усиления легочного дыхания и кровообращения тканевая гипоксия не развивается, напряжение кислорода в артериальной крови снижается не значительно, насыщение артериальной крови кислородом составляет не менее 90-88%. На отдельных участках тканей, очень чувствительных к гипоксии, таких как кора головного мозга, парциальное давление может приближаться к критическому уровню (который для коры головного мозга выше, чем для других тканей). Субъективно латентная гипоксия почти не ощущается. Проявляются некоторые признаки возбуждения, настроение приподнято, испытывается "прилив энергии", объективно отмечается несколько ускоренный темп речи и движений, нарушение тонких дифференцировок. Учащение сердечных сокращений и одышка проявляется лишь при физической нагрузке, при которой суммируется действие гипоксической гипоксии и гипоксии нагрузки.

Вторая степень острой гипоксической гипоксии - компенсированная - наблюдается при снижении парциального давления 140-100 мм рт. ст. При компенсированной гипоксии усиленная деятельность всей функциональной системы дыхания обеспечивает под-

держание скорости поэтапной системы доставки кислорода на уровнях, близких к нормоксическим. При этой степени гипоксии деятельность компенсаторных механизмов наиболее эффективна. Гипоксия в большей части не развивается, минутный объем дыхания увеличивается за счет увеличения дыхательного объема, что положительно сказывается на процессе газообмена в легких - дыхание становится более эффективным, возрастает доля альвеолярной вентиляции в минутном объеме дыхания, что наряду со снижением шунтирования крови в легких способствует меньшему снижению напряжения кислорода в артериальной крови. При компенсированной гипоксии минутный объем крови увеличивается за счет учащения сердечных сокращений, ударный сердечный выброс изменяется недостоверно. Головной мозг, его кора и мозжечок, несмотря на перераспределение кровотока, все же обнаруживают некоторые признаки кислородной недостаточности. Равновесие между основными нервными процессами сдвигается в сторону преобладания возбуждения, темп речи и движения ускоряется, нарушаются тонкие дифференцировки и тонкая координация движения. Субъективно состояние оценивается как "хорошее". При этом умственная и физическая работоспособность несколько снижается.

Потребление кислорода организмом при компенсированной гипоксии повышено, т.к. часть кислорода затрачивается на усиление работы дыхательных и сердечной мышц, на энергетическое обеспечение проявляющегося общего возбуждения.

Третья степень гипоксии субкомпенсированная гипоксия - развивается когда парциальное давление кислорода ниже 90, но выше 60 мм рт. ст. (высота более 3500 м, но менее 4800 м). Несмотря на напряженную деятельность компенсированных механизмов, включая и тканевое, парциальное давление кислорода снижается до уровней несколько ниже критических, скорость поэтапной доставки кислорода и его потребления падают, развивается тканевая гипоксия, проявляется венозная гипоксемия. Заметно нарушается высшая нервная деятельность, снижается умственная и физическая деятельность. Нарушаются все виды внутреннего торможения - не только тонкие, но и грубые дифференцировки, запаздывающее и условное торможение, уменьшается концентрация основных нервных процессов, могут проявляться различные степени гипноидного торможения, сонливость. Ухудшается способность к запоминанию слов, отмечаются перевирации, нарушается способность совершать арифметические действия. Движения становятся замедленными, на 20-40% по сравнению с равнинными данными ухудшается физическая работоспособность.

Четвертая степень гипоксии декомпенсированная гипоксия, развивающаяся, когда парциальное давление кислорода снижается до 60 мм рт. ст., ("высота" в барокамере 5000-7000 м, высота в горах - свыше 5000 м), из-за гипоксии мозга и сердечной мышцы нарушается действие приспособительных механизмов. Дыхание и пульс урежаются, резко снижается скорость по-

этапной доставки кислорода и потребления тканями. Возможны судороги с потерей сознания, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией.

Пятая, терминальная стадия, характеризуется агонией, которая носит непреходящий характер.

Подытоживая результаты собственных [2-5, 19-22] и имеющихся в литературе данных [7, 14, 16], а также анализируя механизмы адаптации к гипоксии в целом, можно прийти к заключению, что защита организма организуется на системном, органном, тканевом, клеточном, субклеточном, мембранном и молекулярных уровнях, а также на уровне генного аппарата. Первыми на снижение дефицита кислорода реагируют физиологические механизмы компенсации гипоксии: рефлекторно увеличивается частота дыхания и сердцебиения, количество эритроцитов в циркулирующей крови возрастает. Усиливается функция эндокринных желез, увеличивается содержание гормонов в крови. Активация функциональной системы дыхания оказывается эффективной лишь до того, как парциальное давление кислорода в альвеолярном газе, артериальной крови и в клетках не падает до уровней ниже критических, которые для лиц разного возраста, пола, состояния здоровья и степени тренированности неодинаковы. При снижении давления кислорода на несколько миллиметров ниже критического уровня, т.е. при субкомпенсированной гипоксии с локальными проявлениями тканевой гипоксии, активизируются другие уровни адаптации организма к гипоксии: молекулярные, в том числе образуются факторы, ускоряющие трансляцию генов синтеза белков. Включаются механизмы адаптации к гипоксии на субклеточном, клеточном, тканевом уровнях, что обуславливает адаптацию органов и всей функциональной системы дыхания, конструктивное действие адаптации к гипоксии, повышение экономичности кислородных режимов организма и экономизацию функциональных затрат на обеспечение необходимым количеством кислорода. Этот эффект может быть достигнут только при таком парциальном давлении кислорода при котором имеет место субкомпенсированная гипоксия. При большем снижении парциального давления проявляется повреждающее действие последствий генерализованной тканевой гипоксии, адаптация к гипоксии становится невозможной. Для успешной адаптации к гипоксии используется ступенчатая адаптация, основанная на том, что организм адаптируется к повышенному давлению, вызываемому в конечном счете субкомпенсированную гипоксию, переходящую в компенсированную перед следующей ступенью снижения парциального давления и оказывающуюся субкомпенсированной в начале адаптации на каждой из последующих ступеней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипенко Ю.В. Пределы адаптируемости миокарда к гипоксии. Матер. Всероссийской конф. "Гипоксия - механизмы, адаптация, коррекция", М., 1997, с.7-8; 2. Асметов В.Я., Ахундов Р.А. Ноотропы - препараты коррекции гипоксических и амнестических нарушений. Биомедицина, 2005, N.3, с.10-14; 3. Ахундов Р.А. Гипоксия: стратегия

фармакологической регуляции (Обзор). Биомедицина, 2003, N.1, с.12-17; 4. Ахундов Р.А. В кн.: Ноотранквилизаторы, Баку, 1998, 120 с.; 5. Ахундов Р.А., Алиев А.Н., Ханум Айдын гызы. Противогипоксические средства. Учебно-метод. пособие по фармакологии., Баку, 2003, - 25 с.; 6. Бурлакова Е.Б., Хранова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природных антиоксидантов. Мат. IX Российского Национального Конгресса "Человек и лекарство", М., 2002, с.212-215; 7. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. Экспер. и клин. фармакол., 1998, N.4, с.3-9; 8. Дюмаев К.М., Парфенов Э.А., Смирнов Л.Д. Стратегические направления медицинского применения антиоксидантов. Мат. IX Российского Национального Конгресса "Человек и лекарство", М., 2002, с.765; 9. Зенков Н.К., Ланкин В.В., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М., 2001, 343 с.; 10. Колчинская А.З., Хацуков Б.Х., Закусило М.П. Кислородная недостаточность, деструктивное и конструктивное действие. Нальчик, 1999, 208 с.; 11. Лосев А.С., Алыбаев А.М., Карнова К.Э. В кн: Фармакологическая коррекция кислородных состояний дезадаптации. М., 1996, с.54-73; 12. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции. Бюлл. exper. биол. и мед., 1997, N.9, с.244-254; 13. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы и перспективы фармакологической коррекции гипоксических состояний. Мат. VIII Российского Национального Конгресса "Человек и лекарство", М., 2001, с.22-34; 14. Лукьянчук В.Д., Савченко Л.В. Антигипоксанты: состояние и перспективы. Экспер. и клин. фармакол., 1998, N.4, с.72-97; 15. Меерсон Ф.З. В кн.: Физиология адаптационных процессов. М., 1986, с.224-232; 16. Сазонтова Т.Г., Мацкевич А.А., Архипенко Ю.В. Мембранопротекторное действие адаптации к гипоксии и стрессу. Мат. 2-ой Конф. "Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция", М., 1999, с.64-67; 17. Сиротинин Н.Н. Патологическая физиология экстремальных состояний. М., Медицина, 1973, 383 с. 18. Хочачка П.А., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация. М., Мир, 1988, 555 с.; 19. Akhundov R.A. The search study of the agente with nootropic tranquilizing activity of the basis of nicotinamide. VII Soviet-Italian meeting on Neuropsychopharmacol., 1990, p.53-55; 20. Akhundov

R.A. Tagiev S.A. Nicomorfolin - new cardiotoxic and psychotropic drugs. I-rd Intern. Meeting Pharm. Scien., Stanbul, 1994, p.100-102; 21. Akhundov R.A. Pharmacological regulation of memory. East. Med. Jornal, 1999, v.4, N.1-4, p.88-92; 22. Akhundov R.A. Jafarov F.I., Khudaverdiev A. Behavior changes of rats movivated to alkogol under the influenc of water load and its deprivation. The Jorn. of the European College of Neuropsychopharmacology, 2005, Gaaga, v.15, supp.2, p.S299.

SUMMARY

Energetical mechanisms of oxidative stress, endogenic and exogenic hypoxia
R.Akhundov, Kh.Akhundova

Researches of last years testifies, that in the basis of oxidative stress and hypoxia are factors of destruction of mithochondres and activation of the free radicals processes, which brings to cells damage, cell ageing, mutagenesis, cancerogenesis and etc. Under research are peroxidation passways, level of membrane potential, massed synaptic emission of mediators, shocking increase in endocellular calcium at acute and chronic hypoxia. The described infringements of oxidative processes in mithochondres are the basic mechanism of tissue hypoxia. Ways of protection and adaptation mechanism to the oxidative stress should be organized on system, organic, tissue, cellular, subcellular, membranaric and molecular levels.

Поступила 05.08.2009

ЭНЕРГООБРАЗОВАНИЕ И ВОЗРАСТ. ХРОНИЧЕСКАЯ ТКАНЕВАЯ ГИПОКСИЯ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

УДК 616-008.62; 616-01/09

Тарасевич А.Ф.

ФБГОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

ENERGY EFFICIENCY AND AGE. CHRONIC TISSUE HYPOXIA AS THE CAUSE OF DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS

Tarasevich A.F.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

Введение

Основу жизнедеятельности организма составляют обмен веществ (пластический обмен) и обмен энергией (энергетический обмен), как неразрывная совокупность процессов обмена веществами и энергией, непрерывно протекающими между организмом человека и внешней средой [1, 2, 11]. В процессе обмена поступившие с пищей вещества путем химических изменений превращаются в собственные вещества тканей и органов, которые постоянно поддерживают пластические и энергетические процессы, и далее превращаются в конечные продукты, которые выводятся из организма. При таких химических превращениях освобождается и поглощается энергия [2, 6, 8]. Регулярное употребление в пищу белков, жиров и углеводов поддерживает энергетический и пластический обмены в состоянии равновесия, что является необходимым условием функционирования организма человека. При этом, белки в большей степени обеспечивают пластический обмен и лишь на 10% участвуют в энергетическом обмене [1].

Жиры выполняют пластическую и энергетическую функции. Энергетическая функция жиров метаболически тесно взаимосвязана с углеводами, но при этом энергетическая ценность жиров намного превосходит последние, что эволюционно организм человека научился использовать выгодным для себя образом [5, 6, 8, 11]. Углеводы, поступающие с пищей, в основном используются в энергетическом обмене. Таким образом, энергетическое значение поступающих с пищей жиров и углеводов заключается в восстановлении, прежде всего аденозинтрифосфата (АТФ), в клетках организма, затраченных на выполнение функций и поддержание жизнедеятельности. Постоянное согласование

метаболических потребностей всего организма с потребностями отдельных органов и систем, достигается посредством распределения между ними энергетических субстратов, поступающих с пищей или из депо, и поступающего кислорода [1, 3, 5, 11].

Основные этапы катаболизма

Энергетические субстраты, попадая в организм человека подвергаются катаболизму. Под катаболизмом подразумевается ферментативное расщепление крупных энергетических органических молекул, происходящее окислительным путем. Этот процесс сопровождается выделением энергии, которая находится в межмолекулярных связях крупных органических молекул и накопления ее в форме фосфатных связей АТФ. На протяжении эволюции живые организмы выбрали максимально энергоемкую биохимическую реакцию для постоянного получения энергии – это реакция дегидрирования, которая ступенчато протекает в митохондриальном матриксе на ферментных комплексах дыхательной цепи. Полученную, в результате этой реакции энергию, митохондрии используют для постоянного ресинтеза энергетических молекул, прежде всего, увеличению фосфатных связей у аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата, превращая их в аденозинтрифосфат (АТФ) [1, 2]. Процесс катаболизма неразрывно связан с процессом анаболизма, ферментативным синтезом сложных молекулярных соединений – белков, нуклеиновых кислот, липидов и полисахаридов. Эти процессы происходят в каждой клетке непрерывно, одновременно и взаимозависимо, что отражает один общий процесс – метаболизм организма, в котором обмен веществ и их превращение тесно связано с обменом энергии [1, 2, 7, 11].

В процессе катаболизма выделяют три стадии. Во время первой стадии происходит распад крупных органических молекул: белки расщепляются до аминокислот, жиры до жирных кислот, полисахариды до простых углеводов. Большинство этих реакций протекают в желудочно-кишечном тракте, под воздействием пищеварительных ферментов, зачастую гидролитическим путем и сопровождаются незначительным выделением энергии. На втором этапе первой стадии катаболизма образуются еще более простые молекулы, в результате чего получают продукты, которые являются общими для обмена разных веществ. Здесь основную работу выполняет микробиота тонкого кишечника, от состояния которой напрямую зависит качество и скорость этой стадии катаболизма, и, как следствие, снабжение митохондрий донаторами энергетических субстратов в виде мононутриентов. На второй стадии катаболизма, который протекает в цитоплазме каждой клетки, происходит дальнейшее расщепление энергетических молекул, что приводит к появлению универсальных энергетических веществ. Примером такого вещества может быть пируват, который образуется при распаде углеводов, без участия кислорода и является «точкой пересечения» многих метаболических путей [1, 2]. Эти процессы сопровождаются выделением энергии, которая используется для ресинтеза АТФ и некоторых побочных продуктов. При этом, энергетические потребности большинства клеток организма этот этап катаболизма покрыть полностью не может и поэтому продукты этой стадии поступают в митохондрии (МХ) – энергетические субклеточные структуры, для дальнейшего расщепления уже при помощи кислорода. Это третий этап катаболизма, который протекает в матриксе митохондрий (МХ) и включает в себя цикл трикарбоновых кислот и дыхательную цепь, в которых происходит образование основного количества АТФ, необходимого для жизнедеятельности клетки, углекислого газа и воды. Большая часть энергии, необходимая для функционирования клеток, синтезируется именно на этом этапе катаболизма, который завершает расщепление жиров, углеводов и белков.

Энергия, аккумулированная в виде АТФ, в последующем используется в процессах клеточного анаболизма. Одновременность и взаимосвязанность процессов катаболизма и анаболизма в клетке возможна благодаря их разной локализации в клеточных структурах. Таким образом, извлечение энергии из окружающей среды и преобразование ее в энергию макроэргических связей, прежде всего в молекулах АТФ, в количестве необходимым и достаточном для обеспечения всех энергетических потребностей клетки в данный момент времени и в данных условиях внешней среды, можно назвать энергетическим гомеостазом клетки [1, 2, 4, 5, 6, 8, 11]. Энергетический гомеостаз представляет собой процесс, в котором участвуют множество ферментных систем, обеспеченных сложнейшей многоуровневой регуляцией и зависящий от постоянно меняющихся условий внешней и внутренней среды. На энергетический гомеостаз клетки влияют величина рН среды (прежде всего митохондриального цитозоля и цитоплазмы клетки), концентрация и трехмерная структура кофермента, концентрация субстрата и конечного продукта реакции в виде АТФ, достаточное количество активаторов и ингибиторов

этих реакций [2, 6, 11]. Возрастные изменения, происходящие на каждом этапе катаболизма, с каждым из этих параметров, мгновенно отражаются как на синтезе АТФ, так и на состоянии гомеостаза клетки. Незначительное (в пределах физиологических значений) изменение рН среды, выходящее за пределы оптимума для конкретного фермента, изменяет его трехмерную конфигурацию, что приводит к резкому изменению течения, зачастую снижения, скорости реакции с участием этого фермента, в конечном итоге выражающуюся в снижении синтеза АТФ [1, 8, 6, 9]. Кроме того, ингибитором фермента является сам субстрат, который получается с помощью этого фермента, и при высокой его концентрации фермент блокируется.

Более сложным уровнем регуляции является торможение ферментов цепи реакций конечным продуктом этой цепи. Следующим, более фундаментальным уровнем регуляции является генетический контроль, который определяет скорость синтеза конкретного фермента. Этот уровень регуляции высоко специфичен и значительно варьирует у каждого человека. Генетический полиморфизм, эпигенетические воздействия окружающей среды, наличие или отсутствие внешних факторов, воздействующих непосредственно на ядерную ДНК, напрямую отражаются на энергетическом как на обмене каждой отдельной клетки, так и на уровне всего организма. Нервная и эндокринная система осуществляют интегральную функцию регуляции энергетического гомеостаза, связывая между собой метаболизм в разных органах и системах с сигналами внешней среды. В большинстве случаев нервная система осуществляет свою регуляцию через эндокринные железы, усиливая или подавляя поступление того или иного регулирующего гормона в кровь [1, 5, 6, 7, 11].

Энергетический гомеостаз, необходимый для реализации огромного количества энергозависимых процессов, одновременно протекающих в клетке, является ведущим метаболическим звеном в жизнедеятельности каждой клетки, поскольку в организме нет органа, который бы отвечал за централизованное обеспечение его энергетических запросов [6, 11]. Механизм воспроизводства энергии локализован в каждой клетке, где и решаются проблемы синтеза энергии в виде молекул АТФ и ее распределения между энергозависимыми процессами. При этом, в физиологических условиях закон поддержания энергетического гомеостаза, то есть тонкого баланса между образованием энергии в МХ и ее использованием в энергопотребляющих реакциях, максимально точно сохраняется как на уровне каждой клетки, так и на уровне целого организма [8, 9].

Обмен жиров

Главным поставщиком энергии в большинстве клеток тканевых систем человека является аэробный синтез энергии. При этом, одним из важнейших механизмов адаптации энергетического гомеостаза клеток к изменяющимся условиям окружающей среды и, прежде всего к изменяющейся физической нагрузке, является регуляция синтеза АТФ в митохондриях [6, 11]. Каждая клетка способна выполнять свои основные функции только при наличии тонкого равновесия между синтезом и потреблением АТФ [13]. Это равновесие зависит от потребностей клетки в кислороде и питательных

веществах, поступающих в клетку, с одной стороны и энергией, которая образуется в клетках в процессах синтеза молекул АТФ с другой стороны. Мышечные и жировые клетки способны использовать для получения АТФ как жиры, так и углеводы.

Выбор субстрата для получения энергии этими клетками напрямую зависит от поступающего кислорода и возникающих запросах клетки в АТФ [1, 2, 6, 11, 14]. Именно к митохондриям направлен основной поток кислорода из внеклеточной среды, так называемый концентрационный градиент кислорода, что объясняет возможность существования в клетке зон с высокими и низкими значениями pO_2 . До 80-90% кислорода поступающего в клетки потребляется митохондриями. При достаточном поступлении кислорода и отсутствии митохондриальной гипоксии, которая выражается как pO_2 менее 5 мм. рт. ст. на внутренней мембране митохондрий, производство АТФ осуществляется аэробным путем преимущественно из жирных кислот и, частично, из глюкозы. При этом клетки используют наиболее эффективный путь получения энергии за счет β -окисления свободных жирных кислот. В результате органические вещества разрушаются до CO_2 и воды.

Мышечные клетки, прежде всего кардиомиоциты, получают 60–90% необходимой энергии за счет жирных кислот, а за счет глюкозы не более 10–40% [20]. При достаточном pO_2 в цитоплазме клетки, очевидная выгода β -окисления жирных кислот, следующая. При полном окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты продуцируется до 146 молекул АТФ [1, 2, 10]. При этом, данный путь наиболее требователен в отношении количества потребляемого кислорода. ЖК подвергаются β -окислению в митохондриях, которые обильно представлены в мышечных клетках в виде так называемых митохондриальных пулов, компактно структурированных и занимающих от 30% до 40% объема клетки. Таким образом, окисление жирных кислот в митохондриях играет главную роль в обеспечении мышечных клеток необходимой энергией, для выполнения их сократительной функции в изменяющихся условиях внешней среды [20]. Кроме этого, поддержание адекватного энергетического гомеостаза организма преимущественно за счет липолиза, является физиологической профилактикой ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета [45].

Работами последних лет доказано, что основным регулятором энергетического гомеостаза у млекопитающих выступают мышцы. При длительных, аэробных низко дозированных физических нагрузках они используются для питания липиды. При этом сами мышцы, выполняя функцию динамического «эндокринного органа», могут влиять на метаболизм в других частях тела, в том числе печени [12, 45]. Сохранность эффективной функциональной активности митохондриальных мембран и ферментных комплексов для получения энергии из липидов, при возрастающей нагрузке на мышечные клетки, особенно при снижении pO_2 , имеет важное значение для поддержания жизнедеятельности клеток [15]. Снижение pO_2 на внутренней митохондриальной мембране ниже 5 мм.рт.ст. приводит к замедлению β -окисления ЖК и окислительному фосфорилированию глюкозы, и, как следствие, активации расщепления глюкозы в реакции анаэробного гликолиза в цитоплазме клетки [2, 6, 11], что сопровождается накопле-

нием лактата и протонов, с неизбежным снижением pH цитоплазмы.

Обмен углеводов

Использование энергии в процессах жизнедеятельности организма осуществляется за счет ресурсов двух основных источников энергии – углеводов и жиров. Глюкоза резервируется в виде гликогена в печени и мышцах, а жиры в адипоцитах [1, 7]. Среднее количество гликогена в организме взрослого человека 300–400 грамм, что достаточно лишь для экстренного поддержания уровня глюкозы в кровеносном русле при внезапно возникающих физических и психических нагрузках [1, 45]. Но при этом, эти запасы гликогена, как самого доступного энергетического субстрата, организм поддерживает очень тщательно, в связи с тем, что за счет этих резервов обеспечивается стабильный уровень циркулирующей глюкозы в кровеносном русле, необходимый для функционирования нейронов, обеспечения энергетических потребностей клеточного состава крови и мгновенной максимальной мышечной реакции. Уровень глюкозы поддерживается не только за счет небольших резервов гликогена, но и за счет значительно больших запасов жиров – триглицеридов жировой ткани. При достаточном поступлении кислорода митохондрии не только «переключаются» на производство энергии из жирных кислот, запуская липолиз, но и происходит их «конвертация» в глюкозу, посредством глюконеогенеза.

От 70% до 90% энергии, необходимой организму для полноценного функционирования в состоянии покоя, образуется за счет окисления жирных кислот, а при выполнении физической нагрузки, особенно длительной, низко дозированной и с достаточной оксигенацией, значение липолиза для поддержания энергетического гомеостаза возрастает до 80-90% [1, 2]. Но при этом, с точки зрения доступности и жизненной важности, которая напрямую связана с концентрацией имеющегося кислорода в клетке, глюкоза имеет неоспоримое преимущество как источник энергии, который организм может достаточно быстро (окислительное фосфорилирование) и даже мгновенно (активация анаэробного гликолиза) использовать в любых критических ситуациях, не требуя протяженных во времени окислительных реакций [1, 2, 6, 11]. В организме обмен веществ и энергии настроен на обеспечение функциональной активности, в первую очередь, центральной нервной системы, как системы, ответственной за взаимодействие организма с внешней средой.

В ЦНС постоянно направляется часть поступающей с пищей глюкозы и значительная часть кислорода. Но основным потребителем глюкозы является мышечная ткань [45]. Глюкоза, после проникновения в цитоплазму мышечной клетки, осуществляемого с помощью белков-переносчиков рецептора мембраны GLUT4, под влиянием гексокиназы подвергается фосфорилированию с образованием глюкозофосфата. В дальнейшем глюкозофосфат, в зависимости от потребности клетки в АТФ, депонирует глюкозу в виде синтеза внутриклеточного гликогена или активирует реакции анаэробного гликолиза.

Результатом 10 реакций гликолиза, протекающих в цитоплазме (преимущественно в эндоплазматическом ретикулуме) и катализируемых множеством ферментов, в том числе фосфофруктокиназой, явля-

ется синтез 2 молекул пирувата, 10 молекул никотинамид динуклеотид фосфата (НАДФ) восстановленного и 2 молекул АТФ. При наличии достаточного количества кислорода в клетке, пируват, под влиянием пируват-дегидрогеназного (ПДГ) комплекса ферментов подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил-КоА, который поступает в митохондрии и участвует в цикле Кребса и дыхательной цепи. При достаточной концентрации кислорода на внутренней митохондриальной мембране и в цитозоле митохондрий, из одной молекулы глюкозы с участием ферментов цикла Кребса и ферментных комплексов дыхательной цепи производится еще 36 молекул АТФ, что существенно меньше в сравнении с окислением жирных кислот [2, 7, 11]. В условиях же клеточной гипоксии, при снижении pO_2 менее 5 мм.рт.ст., на внутренней митохондриальной мембране пируват не транспортируется в митохондрии, а с участием лактатдегидрогеназы (ЛДГ) превращается в лактат, приводя к снижению pH цитоплазмы клеток [10]. Способность клеток различных органов утилизировать лактат в значительной степени определяет допустимый уровень анаэробного обмена данного органа и, следовательно, обуславливает относительную резистентность организма к нарастающей гипоксии и его способность приспосабливаться к изменению параметров внешней и внутренней среды [16].

Клеточная гипоксия

Энергетический гомеостаз организма, необходимый для реализации большинства энергозависимых функций является ведущим метаболическим звеном в жизнедеятельности клетки. Неадекватное снабжение тканей и органов кислородом или недостаточное поступление энергетических субстратов, поставщиков высокоэнергетических химических связей, обязательно приводит к подавлению аэробного синтеза энергии из жиров и к дисрегуляции энергозависимых функций и метаболизма клетки в целом.

Признаки угнетения энергозависимых процессов в клетке появляются уже при снижении внутриклеточного содержания АТФ на 10-15%, а при снижении его содержания на 25-30% наблюдается их полное угнетение. Это, в свою очередь, приводит к дальнейшему уменьшению энергозависимых функций клеток на 70-80%, что ведет к лавинообразному нарастанию функционального и кислородного дефицита клетки [20]. Подавление аэробного синтеза энергии в условиях дефицита кислорода, приводит к снижению содержания внутриклеточного АТФ ниже физиологической нормы для данного типа клеток и сопряженному торможению всех энергозависимых функций, что и является основной причиной мультисистемных и полиорганных нарушений функционально-метаболических функций клеток и тканей [21]. При этом, возрастающие количественные требования в АТФ, находящихся в гипоксии клеток, приводит к дальнейшей активации анаэробного гликолиза и угнетению аэробного окисления глюкозы и β -окисления жирных кислот, за счет активации пируват-дегидрогеназного (ПДГ) комплекса. Активность пируватдегидрогеназы регулируется многими факторами, в том числе и концентрацией ионов Ca^{2+} внутри митохондрий. Этот механизм играет адаптивную роль в условиях повышения интенсивной нагрузки, а значит и при повышении кислородного запроса митохондриями [17]. При этом следует учесть тот факт, что при

β -окислении ЖК в результате полного окисления 1 молекулы ЖК образуется 146 молекул АТФ, в то время как при окислении глюкозы образуется только 36 молекул АТФ. При этом, даже во время минимальных физических нагрузках потребности/затраты кислорода при β -окислении ЖК значительно превосходят таковые при использовании глюкозы.

Так для окисления одной молекулы ЖК необходимо 46 атомов кислорода, при том, что для окисления одной молекулы глюкозы только 12 атомов [2, 7, 10]. Таким образом, возрастающая потребность митохондрий в кислороде, и, как следствие, нарастающая внутриклеточная гипоксия, автоматически переводит клетку на анаэробный гликолиз, исключая митохондрии из процесса энергообразования [7]. А это, в свою очередь, переключает энергетику клетки на низкоэффективный, с точки зрения продукции АТФ, анаэробный путь получения энергии. Из одной молекулы глюкозы, в анаэробном цикле гликолиза, продуцируется всего две молекулы АТФ. При этом, в ходе активированного анаэробного гликолиза пирувиноградная кислота вынужденно восстанавливается до кисломолочной. Но кисломолочная кислота в условиях нарастающей внутриклеточной гипоксии не может быть утилизирована митохондриями с помощью митохондриальной лактатдегидрогеназы (мЛДГ), что частично происходит при достаточной оксигенации митохондрий. Таким образом, в условиях внутриклеточного дефицита кислорода молочная кислота, распадаясь на лактат и ион водорода, приводит к катастрофическому накоплению последних в межмембранном пространстве митохондрий, запуская каскад реакций, повреждающих в первую очередь сами митохондрии и вызывающие нарушение pH митохондрий.

Способность клеток различных органов утилизировать лактат с помощью мЛДГ, в значительной степени и определяет допустимый уровень физиологического анаэробного обмена и, следовательно, обуславливает относительную резистентность организма и его способность приспосабливаться к изменению параметров внеклеточной и внутриклеточной среды и, в первую очередь, к изменению оксигенации клеток [18]. Для поддержания нормального уровня pH цитоплазмы избыточное количество лактата удаляется из клетки через моноцитарный хеоматтрактантные протеиновые каналы (MCT-1) в клеточной мембране, так называемые мембранные «лактатные шунты», которые имеют не одинаковую активность у разного вида клеток и эффективность их работы зависит от многих факторов, и, прежде всего, от состояния самой клеточной мембраны [2, 6, 11].

При избыточной выработке лактата, вследствие продолжающейся физической нагрузки и/или нарастания тканевой гипоксии, произведенный лактат не успевает выводиться из клетки через «лактатные шунты», что приводит к изменению pH цитоплазмы клетки. Это, в свою очередь, снижает активность фосфофруктокиназы, что в первую очередь отражается и на самих митохондриях. Происходит дальнейшее снижение активности транслоказ, отвечающих за поступление ацил-КоА в митохондрии для осуществления высокопродуктивного, в энергетическом плане, процесса β -окисления. При этом в митохондриях накапливаются свободные ЖК, которые не могут быть утилизированы и превращены в энергию с помощью β -окисления, что еще более усугубляет неблагоприятную для

энергетического обмена ситуацию в митохондриальном цитозоле и межмембранном пространстве и способствует повреждению как ферментов дыхательной цепи, так и митохондриальной ДНК.

Повреждение ферментативных комплексов дыхательной цепи приводит к резкому увеличению продукции активных форм кислорода, которые накапливаясь в цитозоле МХ, приводят к дальнейшему повреждению самих ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи, тем самым провоцируя дальнейшее повреждение митохондрий. Избыточное количество активных форм кислорода вступают во взаимодействие со избыточным количеством свободно находящихся в цитозоле митохондрий ЖК, что запускает процесс перекисного окисления липидов внутри митохондрий, что полностью подавляет аэробное производство АТФ. При этом, подавляется не только производство, но и транспорт оставшегося количества АТФ из митохондрий к месту использования в клетке. В условиях дефицита АТФ запускается каскад метаболических изменений, приводящий в конечном итоге к резкому ухудшению функции клеток [2, 6, 10].

Одно из важных звеньев, участвующих в реализации описанных митохондриальных нарушений, – нарастание внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . В условиях внутриклеточного лактат-ацидоза происходит повышение проницаемости митохондриальных и клеточных мембран для ионов Ca^{2+} , при этом избыточное поступление Ca^{2+} внутрь мышечных клеток, в том числе и кардиомиоцитов, вызывает потенцирование ответа клеток на возросшие адренергические влияния [19]. Активируется каскад ферментов, в том числе и фосфолипаза А₂, запускающая механизм перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточной мембраны с образованием избытка активных форм кислорода (АФК) уже в цитоплазме клетки. По мере истощения митохондриальной и внутриклеточной антиоксидантных систем, в клетке развивается оксидативный стресс [5].

Возраст зависимая субклиническая клеточная гипоксия – одна из основных причин оксидативного стресса

Главная функция митохондрий – энергообразование, которая осуществляется через постоянный поток энергетических субстратов в митохондрии, поступающий с пищей с одной стороны, и активную/адекватную регуляцию оксигенации клеток и тканей на системном и клеточном уровне с другой. Возраст зависимые изменения на всех трех этапах катаболизма прежде всего нарушают энергетический баланс клетки, что мгновенно отражается на эффективности энергообразования в митохондриях.

Нарушения катаболизма пищевых энергосубстратов, вследствие возрастной ферментопатии ЖКТ приводит к тому, большая часть макромолекул не может быть качественно катаболизирована микробиотой тонкого кишечника. Возрастные изменения микробиотического пула тонкого кишечника только усугубляют ситуацию. При этом, работа дыхательной системы, как количество переносимого кислорода, в конечном счете, отражает состояние и запросы митохондрий в O_2 , так как именно они являются главными его потребителями: до 98% кислорода, поступающего в организм, связано с митохондриальными аэробными окислительными процессами [1, 2, 6, 11, 21]. В

результате этого процесса, при достаточном поступлении энергосубстратов и адекватной оксигенации, в клетках различных тканей генерируется до 90 % АТФ [1, 11, 20]. Благодаря этим функциям, от которой зависит жизнь клеток и тканей, в процессе эволюции были созданы сложнейшие физиологические системы доставки энергетических субстратов и кислорода к митохондриям и поддержания в клетке оптимальной оксигенации [6, 8, 13, 14, 21].

Эволюционно сформированная организация пищеварения, включая поэтапную ферментативную переработку поступающей пищи, также продиктована прежде всего необходимостью снабжения субстратами реакции митохондриального окисления и окислительного фосфорилирования [43, 44]. Более того, митохондрии определяют количество энергетических субстратов и концентрационный градиент кислорода, поступающих из окружающей среды в клетку, так как именно они являются конечным звеном взаимодействия субстратов с молекулярным кислородом [20, 21, 24, 43]. Таким образом, интенсивность энергетического метаболизма клетки напрямую сопряжена с дыханием и с кровотоком [22, 23].

Жизнедеятельность клетки жестко связана с постоянно изменяющимся запросом в кислороде и питательных веществах, что требует тонкой регуляции поступления и оттока крови и адекватного транспорта кислорода [6, 11, 23]. Как известно, с возрастом, происходит снижение активности и функциональности микроциркуляторного русла, вследствие нарушения многочисленных регуляторных причин, что приводит к снижению перфузии тканей и органов и активации функционирования артериовенозных шунтов, что неизбежно приводит к снижению перфузии тканей и органов, которая незамедлительно отражается на оксигенации клеток [2, 22, 23]. Прежде всего нарушается гормональная и гуморальная система регуляции, вследствие снижения количества выработки и циркуляции вазорегулирующих веществ – катехоламинов, ангиотензинов, вазопрессина. Нарушается гомеостатическая активность каллекреин-кининовой системы и продуктов арахидонового каскада (простагландины, тромбоксаны), ренина и некоторых вазоактивных пептидов. Изменяется не только их концентрация в кровеносном русле и их биохимическая активность, но и снижается активность и чувствительность сосудистых рецепторов к сигнальным веществам.

Чувствительность адренорецепторов, допаминовых, серотониновых, мускариновых рецепторов, так же как и рецепторов к ангиотензину II, аргинин-вазопрессину, адреномедуллину, аденозину, пуринергических рецепторов АТФ, кининовых и тахикининовых рецепторов, рецепторов гистамина и эйкозаноидов снижается [2, 22]. Как следствие нарушается симпатическая, парасимпатическая и периваскулярная (сенсорная и интамуральная) регуляция сосудов [2, 23]. Это приводит к дизрегуляции микрососудистого русла и, в конечном счете, к нарушению оксигенации клеток и тканей. На фоне нарастающей дизрегуляции сосудистого русла, а зачастую и параллельно с ним, нарастает эндотелиальная дисфункция – подавление экспрессии эндотелиальной NO синтазы, уменьшение на поверхности эндотелиоцитов количества мускариновых рецепторов, повышение инактивации eNO, и, как следствие, повышение продукции эндотелиоцитами вазоконстрикторов: эндотелина I, ангио-

тензина II, простагландинов и повышение активности ангиотензин превращающего фермента на их поверхности [22, 25].

Все это ведет к дальнейшему нарушению регуляции тонуса сосудов (вазоконстрикции), провоцирует нарушение реологии крови, изменяет проницаемость сосудистой стенки для газов, жидкости и макромолекул, тем самым запуская воспалительные процессы в самой стенке сосуда [24]. Многообразии целевых эффектов ответа поврежденных эндотелиоцитов базируется на их способности синтезировать широкий спектр биологически активных молекул, являющихся в своем большинстве функциональными антагонистами. В набор этих веществ входят вазоконстрикторы и вазодилататоры, проагреганты и антиагреганты, митогены и антимитогены [24, 25]. Это, в свою очередь еще больше затрудняет микроциркуляцию, отражаясь, в том числе, и на реологических свойствах крови: геомдинамических, клеточных и плазменных [5, 22, 37, 40]. Учитывая то, что суммарный объем эритроцитов в 50 раз больше объема лейкоцитов и тромбоцитов, а масса эритроцитов в 750 раз превышает массу лейкоцитов, можно сделать вывод, что именно эритроциты и состояние их мембран определяют реологическое поведение крови [36, 37].

В таких условиях, гемодинамически и реологически неадекватных запросу клеток в оксигенации, многократно повышается роль эритроцитов, как, практически единственного остающегося компенсаторного механизма, по поддержанию адекватной тканевой перфузии и клеточной оксигенации [1, 5, 22, 24, 35, 37, 38, 39]. Эффективность данного компенсаторного механизма напрямую зависит от степени агрегации эритроцитов, физико-химических свойств самих эритроцитов, состояния их мембраны и, прежде всего, от ее деформируемости [22, 26, 27, 29, 31, 37, 43].

В покое средний эритроцит имеет диаметр 7-8 мкм [33, 34]. А поскольку диаметр капилляров в среднем колеблется от 3 до 5 мкм, эритроциты должны постоянно выдерживать быстрые и значительные деформации, прежде всего «веретенообразное» скручивание, при постоянном прохождении через систему микроциркуляции [1, 22, 27, 34, 35, 38]. Вклад деформируемости и пластичности эритроцитов в транспорт кислорода в клетки, а далее в митохондрии чрезвычайно важен, поскольку при снижении этого важнейшего физико-химического параметра, ригидные эритроциты шунтируются через артериовенозный анастомоз, не успевая произвести газообмен [22, 28, 29, 33, 34, 37, 38]. Помимо этого, адекватная деформация эритроцитов повышает гидродинамическое перемещение цитоплазмы в самих эритроцитах, что ведет к усилению внутри эритроцитарной конверсии молекул кислорода, дезокси- и оксигемоглобина. Это благоприятствует внутри эритроцитарной диффузии кислорода и является одним из основных механизмов внутриклеточного транспорта кислорода, обуславливающего высокий коэффициент переноса кислорода при относительно низком коэффициенте диффузии [26, 29, 34].

Экспериментально доказано наличие на мембране эритроцитов рецепторов к инсулину, эндотелину, церулоплазмину, α_2 -макроглобулину, α - и β -адренорецепторов. На поверхности эритроцитов находятся рецепторы к фибриногену, обладающие достаточно высокой специфичностью. Эритроци-

ты также несут на мембране рецепторы к гистамину, ТхА2, простаглицлину. В мембране эритроцитов имеются рецепторы для катехоламинов, снижающих подвижность жирных кислот липидов мембран эритроцитов, а также осмотическую устойчивость эритроцитов. Установлена перестройка структуры мембраны эритроцитов под влиянием не физиологических концентраций инсулина, гормона роста человека, простагландинов. Кроме того, эритроцитарная мембрана содержит изоантигены различных систем иммунологических реакций, определяющих групповую принадлежность крови человека по этим системам и антигены системы Rh [32, 37, 38]. При этом, деформируемость эритроцитов, как наиболее важное свойство кислородо-транспортной функции крови зависит от активности сократительных мембранных белков: р-актина, тропомодулина, строматина и тропомиозина, вязко-эластических свойств клеточной мембраны [32, 33, 34, 37, 39]. Но, в наибольшей степени, деформируемость эритроцитов зависит от количества сигнальных молекул, иммунных комплексов, антигенов, субстратов и метаболитов, находящихся в данный момент на транспортных рецепторах мембраны эритроцитов [30, 37, 38, 40].

Эритроцитарной мембране принадлежит ведущая роль в элиминации образующихся иммунных комплексов, как результат взаимодействия иммунной системы с внешней средой [42]. Адсорбированные на мембране эритроцитов циркулирующие иммунные комплексы не только резко снижают деформируемость мембраны, но и физически увеличивают размеры самого эритроцита [5, 40, 42]. Все это приводит к шунтированию таких эритроцитов через артерио-венозный шунт минуя капиллярное русло [22]. Таким образом, основная газотранспортная функция эритроцитов, которая направлена на постоянную оксигенацию митохондрий, и как следствие, на поддержание адекватного аэробного энергетического обмена клеток, органов и тканей, страдает от постоянной «загруженности» эритроцитарной мембраны иммуноглобулинами, компонентами комплемента и циркулирующими иммунными комплексами [5, 34, 38, 39, 40].

При этом резко снижается оксигенация митохондрий, что вынуждает клетки перейти от эффективного аэробного окисления жирных кислот к анаэробному гликолизу (исключению митохондрий из процесса энергообмена), который не может удовлетворить энергетические запросы клетки. При этом, анаэробный гликолиз сопровождается гиперпродукцией молочной кислоты и протонов, что в свою очередь ведет к изменению рН клетки в сторону «защелачивания», изменяя как стереометрическую (функционально активную) форму белков клетки на менее эффективную. В такой клинической ситуации наличие достаточного количества оксигенированного гемоглобина в кровеносном русле и адекватные этому показатели сатурации периферической крови, не отражают степень гипоксии, развивающейся, прежде всего, на внутриклеточном уровне. Такое состояние получило название хроническая субклиническая тканевая гипоксия, являющаяся одной из основных причин развития оксидативного стресса [1, 5, 41].

Заключение

Таким образом, если рассматривать жизнедеятельность организма как непрерывную последова-

тельность катаболических процессов превращения компонентов пищи с целью встраивания их в собственные пластические процессы постоянного обновления тканей и органов за счет энергии, освобождаемой в процессе этих превращений, а хронические заболевания, как сбой в отдельном звене цепочки этих взаимопревращений, то весьма вероятно, что коррекция хронической субклинической тканевой гипоксии

позволит добиться если не полного восстановления работоспособности органов и систем организма, то значительного улучшения их эффективности, прежде всего за счет восстановления адекватной оксигенации митохондрий и восстановления аэробного окисления жирных кислот, как наиболее эффективного механизма поддержания адекватного энергетического гомеостаза организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артур К. Гайтон, Джон Э. Холл, Медицинская физиология. Учебник /пер. с англ., Москва, «Логосфера»– 2008, 1274 стр.
2. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера в 3-х томах / пер. с англ., Д. Нельсон. М. Кокс. – Москва, Бином. – 2015, Том. 2: Биоэнергетика и метаболизм. – 636 с.
3. Барановский А.Ю. Диетология. 5-е издание, Санкт-Петербург, «Питер», 2017 – 1104 с.
4. Голинская Л.В., Афонина С.Н., Лебедева Е.Н., Никоноров А.А. Биохимия питания и пищеварения. Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 12-4. – С. 564-565.
5. Розенталь В.М. Индивидуальное питание. – Москва. Архитектура-С, 2005 – 544 с.
6. Джеральд М. Фаллер, Деннис Шилдс. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей /пер. с англ. Москва, «Бином», 2016. – 239 с.
7. Дж. Г. Солвей, Наглядная медицинская биохимия /пер. с англ. 3-е издание, Москва, «Гэотар-Медиа», 2015. – 159 с.
8. Ник Лэйн, Митохондрии и смысл жизни /пер. с англ. Санкт-Петербург, «Питер». – 2016 – 367 с.
9. Клембовский А. И. Проблема энергетической дисфункции клеток при патологии человека (патогенез и коррекция) / А. И. Клембовский, В. С. Сухоруков // Вестник Российской академии естественных наук. – 2007. – № 4. – С. 62-69.
10. Жигунова А.К. Кардиопротекторный препарат АТФ-лонг® и его влияние на метаболические процессы в миокарде // Украинский медицинский вестник. – 2012. – № 3. – С. 24-29.
11. Албертс Б. Молекулярная биология клетки: в 3 т. / пер. с англ. – Москва, «Мир», 1994. –Т. 1. –517 с.
12. Fabio Demontis, Norbert Perrimon, FOXO/4E-BP Signaling in Drosophila Muscles Regulates Organism-wide Proteostasis during Aging, Cell, 2010, Volume 143, Issue 5, p. 813–825
13. Скулачев В.П. Эволюция, митохондрии и кислород // Соросовский образовательный журнал. 1999. № 9. С. 1-7.
14. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: Добро и зло // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 3. С. 4-16.
15. Постнов Ю.В. Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии // Кардиология. 2005: № 10: 4–11.
16. Мазунин И.О., Володько Н.В. Митохондрии: жизнь в клетке и ее последствия // Природа. 2010. № 10. С. 3-14.
17. Рылова Н.В., Биктимирова А.А. Особенности энергообмена у юных спортсменов // Практическая медицина. – 2013. том 75, №6 – стр. 30-34
18. Margolis M. Lee Optimizing Intramuscular Adaptations to Aerobic Exercise: Effects of Carbohydrate Restriction and Protein Supplementation on Mitochondrial Biogenesis // American Society for Nutrition. 2013. № 4: С. 657–664.
19. Mueller E., Savage P.D., Schneider D.J. Effect of a computerized referral at hospital discharge on cardiac rehabilitation participation rates // Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention. 2009; 29: 365–9.
20. Лукьянова Л.Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии. Физиологический журнал, 2013. Т.59, № 6, 141-153
21. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011, № 1. – с.3-19
22. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторных систем. Руководство для врачей. 2-е издание. Москва. Ленандт. 2016. – 496 с.
23. Крупаткин А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). Москва, Научный мир. 2003. – 328 с.
24. Pittman R.N. Regulation of tissue oxygenation. – Morgan and Claypool Life Sciences. – 2011. P. 89
25. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия. Международный медицинский журнал. – 2003. – Т. 9. –№ 1. с 130-134
26. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Борисюк М.В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты. – Гродно, 2003. – 236 с.
27. Evans E., Mohandas N., Leung A. Static and dynamic rigidities of normal and sickle erythrocytes. Journal of Clinical Investigation. – 2012. –№ 73. – p. 477-488
28. Liprowsky H.N. Blood rheology aspects of the microcirculation/ Handbook of Hemorheology and Hemodynamics. – O.K. Baskurt et al. (Eds.) – IOS Press, 2007. – pp. 307-321
29. Mohandas N. Gallagher P. Red cell membrane: past, present, and future // Blood. – 2008. – Vol. 112. – N 10. – pp. 3838-3848.
30. Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х. Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию. – Москва. Издательство ГОУ ВПО «РГМУ», 2004. – 280 с.
31. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Особенности структуры и функций эритроцитарной мембраны // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1-2. – с. 328-331
32. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. В 3-х томах. Т.3. Москва. НьюДамед. – 2005. – 416 с.
33. Козинец Г.И. Клетки крови и костного мозга. Москва. МИА. – 2004. – 240 с.
34. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. Москва. МИА. – 2004. – 173 с.
35. Мчеллешвили Г.И. Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение. Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. –№ 4. – с. 18-24
36. Трошкина Н.А., Циркин В.И., Дворянский С.А. Эритроцит: строение и функции его мембраны. Вятский медицинский журнал. 2007. –№ 7. – с. 32-40
37. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологии разного генеза. Бюллетень ВСЦО РАМН. 2010. –№ 3 (73). – с. 334-354
38. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов Н.И. Физиология системы гемостаза. Москва. Медицина. 1995. – 243 с.
39. Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Колосова М.В., Новицкий В.В. Типовая реакция периферического звена эритрона при патологических процессах. Бюллетень сибирской медицины. – 2002. –№1. с. 29-35
40. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Федорова Т.С. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы. Бюллетень сибирской медицины. – 2006. № 2. с. 62-68
41. Серов В.В., Плауков В.С. Воспаление. Руководство для врачей. Москва, Медицина. – 1995. – 640 с.
42. Зильбернагл С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Пер. с англ. Москва. Практическая медицина. – 2015. – 437 с.
43. Brunk U.T., Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging // Eur. J. Biochem. – 2002. – 269. – P. 1996-2002.
44. Lukyanova L. D., Germanova E. L., Kirova Yu. I. The Signal Function of Succinate and Free Radicals in Mechanisms of Preconditioning and Long-term Adaptation to Hypoxia. – In: Adaptation Biology and Medicine. Cell Adaptations and Challenges. Wang P., Kuo C. -H., Takeda N. and Singal P.K. (eds). – 2011. – 6. – P. 251-277.
45. Frank W. Booth, Ph.D., 1 Christian K. Roberts, Ph.D., 2 and Matthew J. Laye, Ph.D. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases Comprehensive Physiology 2012 Apr; 2(2): 1143–1211.

REFERENCES

1. Arthur C. Guyton, John E. Hall. Textbook of Medical Physiology, transl. from English. Logosfera, Moscow. 2008; 1274 pp.
2. D. Nelson. Lehninger Principles of Biochemistry, 3 volumes, transl. from English. D. Nelson, M. Cox. Volume 2: Bioenergetics and metabolism. Binom, Moscow. 2015; 636 pp.
3. A.Y. Baranovsky. Dietology, 5th edition. Piter, Saint Petersburg. 2017; 1104 pp.
4. L.V. Golinskaya, S.N. Afonina, E.N. Lebedeva, A.A. Nikanorov. Biochemistry of nutrition and digestion. International Journal of Experimental Education. 2015; 12(4): 564 – 565.
5. V.M. Rosenthal. Personalized nutrition. Arhitektura-C, Moscow. 2005; 544 pp.
6. M. Gerald, M. Fuller, Dennis Shields. Molecular basis of medical cell biology, transl. from English. Binom, Moscow. 2016; 239 pp.
7. J. G. Salway. Medical biochemistry at a glance, transl. from English, 3rd edition. Goetar-Media, Moscow. 2015; 159 pp.
8. Nick Lane. Mitochondria and the meaning of life, transl. from English. Piter, Saint Petersburg. 2016; 367 pp.
9. A.I. Klembovsky. The problem of cellular energetic dysfunction in human pathology (Pathogenesis and Correction) // A.I. Klembovsky, V.S. Sukhorikov. Annals of the Russian Academy of Natural Sciences. 2007; 4: 62 – 69.
10. A.K. Zhigunova. Cardioprotector ATP-long® and its effects on metabolic processes in the myocardium. The Ukrainian Medical Journal. 2012; 3: 24- 29.
11. B. Alberts. Molecular biology of the cell, 3 volumes, transl. from English. Mir, Moscow. 1994; Vol. 1: 517 pp.
12. Fabio Demontis, Norbert Perrimon, FOXO/4E-BP Signaling in Drosophila Muscles Regulates Organism-wide Proteostasis during Aging, Cell. 2010, 143 (5): 813–825
13. V.P. Skulachev. Evolution, mitochondria and oxygen. Soros Educational Journal. 1999; 9: 1–7.
14. V.P. Skulachev. Oxygen in a living cell: good and evil. Soros Educational Journal. 1996; 3: 4–16.
15. Y.V. Postnov. Insufficient ATP production due to mitochondrial calcium overload as a source of blood pressure elevation in primary hypertension. Cardiology. 2005; 10: 4 – 11.
16. I.O. Mazunin, N.V. Volodko. Mitochondria: life in the cell and its consequences. Priroda. 2010; 10: 3 – 14.
17. N.V. Rylova, A.A. Biktimirova. Indices of cell energy exchange of young sportsmen. Practical Medicine. 2013; 75 (6): 30 – 34.
18. Margolis M. Lee. Optimizing Intramuscular Adaptations to Aerobic Exercise: Effects of Carbohydrate Restriction and Protein Supplementation on Mitochondrial Biogenesis. American Society for Nutrition. 2013; 4: p. 657–664.
19. Mueller E., Savage P.D., Schneider D.J. Effect of a computerized referral at hospital discharge on cardiac rehabilitation participation rates. Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention. 2009; 29: 365–9.
20. L.D. Lukyanova. Mitochondrial signaling in adaptation to hypoxia. Physiological Journal. 2013; 59(6): 141 – 153.
21. L.D. Lukyanova. Current issues of adaption to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. Journal of Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2011; 1: 3 – 19.
22. A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov. Functional status of microcirculatory-tissue systems. Manual for physicians. 2nd edition, Lenandt, Moscow. 2016; 496 pp.
23. A.I. Krupatkin. Clinical neuroangiophysiology of the limbs (perivascular innervation and nerve trophism). Nauchny Mir, Moscow. 2003; 328 pp.
24. Pittman R.N. Regulation of tissue oxygenation. – Morgan and Claypool Life Sciences. 2011; p. 89
25. A.N. Korzh. Currents concepts about the structure, function and biological role of the vascular endothelium. International Journal of Medicine. 2003; 9(1): 130 – 134.
26. V.V. Zinchuk, N.A. Maksimovich, M.V. Borisjuk. Functional oxygen transport system: fundamental and clinical aspects. Grodno, 2003; 236 pp.
27. Evans E., Mohandas N., Leung A. Static and dynamic rigidities of normal and sickle erythrocytes. Journal of Clinical Investigation. 2012; 73: 477 – 488.
28. Lipowsky H.H. Blood rheology aspects of the microcirculation/ Handbook of Hemorheology and Hemodynamics. – O.K. Baskurt et al. (Eds.). IOS Press, 2007; 307-321.
29. Mohandas N. Gallagher P. Red cell membrane: past, present, and future // Blood. 2008; 112(10): 3838 –3848 pp.
30. N.N. Firsov, P.H. Dzhanaashia. Introduction into experimental and clinical hemorheology. RGMU, Moscow. 2004; 280 pp.
31. N.P. Chesnokova, E.V. Ponukalina, M.N. Bizenkova. The erythrocyte membrane properties and functions. Progress in Natural Science. 2015; 1-2: 328 – 331.
32. A.I. Vorobyev. Manual of hematology, 3 Volumes. Newdiamed, Moscow. 2005; Vol. 3, 416 pp.
33. G.I. Kozinets. The blood and bone marrow cells. MIA, Moscow. 2004; 240 pp.
34. V.M. Pogorelov, G.I. Kozinets, L.G. Kovaleva. Laboratory and clinical diagnosis of anaemia. MIA, Moscow. 2004; 173 pp.
35. G.I. Mchedlishvili. Hemorheology in the microcirculation system: its specificity and practical significance. Thrombosis, hemostasis and rheology. 2002; 4: 18 – 24.
36. N.A. Troshkina, V.I. Tsrkin, S.A. Dvoryanskiy. Erythrocyte: structure and functions of its membrane. Vyatskiy Medical Bulletin. 2007; 7: 32 – 40.
37. M.K. Borovskaya, E.E. Kuznetsova, V.G. Gorokhova, L.B. Koryakina. Structural and functional characteristics of erythrocyte membrane and its changes in pathologies of various genesis. Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center SB RAMS. 2010; 3(73): 334 – 354.
38. V.P. Baluda, M.V. Baluda, N.I. Deyanov. Physiology of the system of hemostasis. Medicine, Moscow. 1995; 243 pp.
39. N.V. Ryazantseva, E.A. Stepovaya, M.V. Kolosova, V.V. Novitskiy. Typical reaction of peripheral link of erythron in the pathological processes. Bulletin of Siberian Medicine. 2002; 1: 29 – 35.
40. V.V. Novitskiy, N.V. Ryazantseva, E.A. Stepovaya, T.S. Fedorova. Molecular disorders of erythrocyte membrane due to pathology of different genesis are typical reaction of a body: contours of the problem. Bulletin of Siberian Medicine. 2006; 2: 62 – 68.
41. V.V. Serov, V.S. Paukov. Inflammation: Manual for physicians. Medicine, Moscow. 1995; 640 pp.
42. S. Silbernagl, F. Lang. Color Atlas of pathophysiology, transl. from English. Practical Medicine, Moscow. 2015; 437 pp.
43. Brunk U.T., Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. Eur. J. Biochem. 2002; 269: 1996–2002.
44. Lukyanova L. D., Germanova E. L., Kirova Yu. I. The Signal Function of Succinate and Free Radicals in Mechanisms of Preconditioning and Long-term Adaptation to Hypoxia. In Adaptation Biology and Medicine. Cell Adaptations and Challenges. Wang P., Kuo C. -H., Takeda N. and Singal P.K. (eds). 2011; 6: 251 –277.
45. Frank W. Booth, Ph.D., 1 Christian K. Roberts, Ph.D., 2 and Matthew J. Laye, Ph.D. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases Comprehensive Physiology 2012 Apr; 2(2): 1143–1211.

РЕЗЮМЕ

Общезвестно, что митохондриальная дисфункция лежит в основе большинства возраст зависимых не инфекционных хронических заболеваний, которая сопровождается критическим снижением аэробного производства АТФ. Адекватное запросам внешней среды функционирование митохондрий происходит только при достаточном парциальном напряжении кислорода на внутренней митохондриальной мембране, что позволяет осуществлять максимально эффективное энергообразование, удовлетворяющее потребности клетки в энергии. Конечными продуктами аэробного метаболизма в здоровых митохондриях являются восстановленные протоны и акцептированные на молекуле кислорода свободные электроны, и, как следствие, образование АТФ и физиологических метаболитов в виде молекул воды и углекислого газа. Нарастающая субклиническая хроническая клеточная гипоксия, вызванная комплексом причин взаимозависимых с поступлением энергетических метаболитов с пищей и оксигенацией тканей, приводят к митохондриальной дисфункции и последующей активации перекисного окисления липидов мембран клеток, что ведет к развитию оксидативного стресса,

как одной из основных причин развития хронических возраст зависимых неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: метаболизм, энергостаз, митохондрии, гликолиз, дыхательная цепь, хроническая тканевая гипоксия, метаболический ацидоз, оксидативный стресс.

ABSTRACT

It is well known that mitochondrial dysfunction is directly related to many age-dependending noninfectious chronic diseases accompanied by the critical reductions in the aerobic synthesis of ATP. The ability of mitochondria to comply with the environmental conditions and proper mitochondrial functioning occur only in the presence of adequate partial pressure of oxygen in the inner mitochondrial membranes, which results in the most effective energy production while meeting the cellular needs in energy. The reduced protons and free electrons accepted in the oxygen molecules are end products of aerobic metabolism in healthy mitochondria, leading to production of ATP and formation of such physiological metabolites as water and carbon dioxide. The increasing subclinical cellular hypoxia caused by interdependent complex factors – dietary intake of energy metabolites and tissue oxygenation – contributes to oxidative stress, which is commonly accepted as one of the main causes of age-dependent noninfectious chronic diseases.

Keywords: metabolism, energy homeostasis, mitochondria, glycolysis, respiratory chain, chronic tissue hypoxia, metabolic acidosis, oxidative stress.

Контакты:

Тарасевич А.Ф. E-mail: tarasevich1902@gmail.com

Д. М. Габитова¹, В. О. Рыжикова², М. А. Рыжикова¹

Антиоксидантная защитная система органов дыхания

¹ Башкирский государственный медицинский университет
450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3; тел. (3472) 72-41-73

² Уфимский государственный авиационный технический университет
450000, г. Уфа, ул. К. Маркса, 12; тел. (3472) 72-22-15

Рассмотрены разнообразные факторы, влияющие на барьеры антиоксидантной защитной системы органов дыхания и нарушение равновесия в системе перекисное окисление липидов/антиоксиданты.

Ключевые слова: антиоксиданты, свободно-радикальное окисление, перекисное окисление липидов, гипоксия, органы дыхания.

В последние годы внимание многих исследователей привлекает изучение роли свободных радикалов и процессов свободно-радикального окисления (СРО) в организме в норме и при патологии. В животных и растительных тканях постоянно содержится некоторое количество свободных радикалов и продуктов перекисного окисления, которые участвуют в поддержании гомеостаза, обеспечивают защитные функции, влияют на иммунитет и т. д. В то же время избыток свободных радикалов и перекисей вызывает структурные и функциональные повреждения биологических мембран, приводит к развитию различных заболеваний. К примеру, предполагается, что одной из причин развития бронхиальной астмы является возникающий дисбаланс между процессами свободно-радикального окисления и системой антиоксидантной защиты в легких.

В ткани легкого представлены основные антиокислительные ферменты, церулоплазмин и витамин Е¹. Антиоксиданты легочной ткани принимают активное участие в самых различных адаптационных реакциях. Прежде всего это касается газового состава вдыхаемого воздуха². Так, экспериментально показано значительное повышение активации супероксиддисмутазы (СОД) в пневмоцитах и альвеолярных макрофагах в процессе гипероксических воздействий³. Гипоксия, как известно, также приводит к повышенной продукции супероксидного радикала вследствие угнетения конечного акцептора дыхательной цепи цитохромоксидазы^{4,5}.

Уменьшение содержания кислорода в тканях, в первую очередь, влияет на процессы ферментативного окисления и клеточного ды-

хания. Наблюдаемый при этом дефицит энергии, падение уровня макрофагов и дезэнергизация митохондрий являются главным патогенетическим звеном любой формы гипоксии⁴⁻⁶. При гипоксии прослежена связь между активностью фосфолипаз, скоростью ферментативного гидролиза фосфолипидов, и накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Они становятся причиной последующих структурно-функциональных повреждений. При этом жирные кислоты разобщают окисление и активируют дальнейший гидролиз фосфолипидов, а лизофосфатазы — преимущественно ингибируют дыхательную цепь⁴. Таким образом, в условиях циркуляторной гипоксии обнаружено нарушение равновесия в системе перекисное окисление — антиоксиданты, что является одной из причин изменения состава липидов в ткани легкого — накопления свободных жирных кислот и лизофосфолипидов, являющихся существенными факторами повреждения ткани при ишемии^{4,7-9}.

При исследовании системы ПОЛ — антиоксиданты у больных бронхиальной астмой было обнаружено снижение антиоксидантной активности при большей давности заболевания⁹, что было расценено как истощение компенсаторных возможностей антиоксидантной системы. Об этом свидетельствует и наиболее низкий уровень ПОЛ.

Имеющиеся в литературе данные о вероятной патогенетической роли активации ПОЛ в развитии бронхиальной астмы делают закономерным интерес к состоянию антиоксидантной системы при данной патологии. В основе активации, по-видимому, лежит первичная недостаточность функции антиоксидантной системы. Так, в работах ряда авторов^{9,10} отмечено существенное снижение отношений α-токоферол — перекисное окисление липидов и СОД — перекисное окисление по сравнению с показателями здоровой группы людей. Степень снижения коррелирует со степенью выраженности бронхообструктивного синдрома и максимально представлена при развитии астматического состояния. Тот факт, что выяв-

Дата поступления 21.04.06

ленное нарушение сохраняется вне приступа удушья, в фазу клинической ремиссии, позволяет предполагать участие нарушения антиоксидантной системы в патогенезе, не только приступа удушья, но и самого заболевания ^{11, 12}.

Имеются данные и о нарушении других факторов антиоксидантной системы при бронхиальной астме. В частности, показано резкое изменение уровня общих фосфолипидов и соотношения их фракций в мембранах эритроцитов ², что снижает антиокислительные свойства мембранных липидов и способствует интенсификации ПОЛ. Интересные данные получены при исследовании концентрации и активности церулоплазмина в сыворотке крови: оба показателя достоверно снижены при этом заболевании. Факт, что у практически здоровых родственников больных бронхиальной астмой показатели были также значительно ниже контрольных, свидетельствует о возможности существования генетически обусловленного дефекта антиоксидантной системы, который повышает вероятность развития этого заболевания ^{11, 13}.

Врожденная или приобретенная недостаточность функций антиоксидантной системы может способствовать развитию бронхолегочных заболеваний путем активации свободно-радикальных повреждений.

Нарушение отношения перекисное окисление — антиоксиданты продемонстрировано при ряде заболеваний ^{14–19}.

Суммируя вышеуказанные данные, следует отметить наиболее важные положения о перекисном окислении липидов в тканях легкого ¹¹:

- ПОЛ, способствуя нарушению липидно-липидных и белково-липидных взаимоотношений мембранных компонентов, нарушает адаптационные способности клетки;

- одно из ведущих проявлений нарушения адаптации — изменение контроля внутренней среды за рецепторными характеристиками наружной мембраны клеток, что связано, в частности, с нарушением «двигательной координации» на субклеточном уровне;

- неполноценность рецепторного аппарата клеток приводит к нарушениям передачи сигналов, идущих от внеклеточных регуляторных систем, что нарушает функцию аденилатциклазной и других внутриклеточных систем;

- в результате дефектов мембранно-рецепторного комплекса при действии агрессивных факторов адаптация клеток бронхов проявляется в изменении микроокружения путем повышения секреции БАВ, способствующих ограничению «конфликта» прежде всего путем изменения микроциркуляции и привлечения

в эту зону фагоцитирующих клеток;

- накопление нейтрофилов и эозинофилов, богатых лизосомами, при избытке свободных радикалов, дестабилизирующих мембраны, в том числе и лизосоляльные, способствует выходу лизосоляльных гидролаз, вызывающих тканевые повреждения.

Итогом описываемых изменений является появление реакций местного воспаления, что сопровождается развитием гиперчувствительности, гиперреактивности бронхов и их обструкцией.

Литература

1. Верболович В. П., Петренко Е. П., Подгорный Ю. К. / В кн.: Сурфактанты легкого в норме и патологии.— Киев, 1983.— С. 91.
2. Гончарова В. А., Доценко Е. К., Абрамова И. А. / Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях органов дыхания.— Л.: 1979.— С. 19.
3. Новиков Ю. К. Клинико-патогенетические параллели при исследовании мембран лимфоцитов у больных бронхиальной астмой: Дисс. ... канд. мед. наук.— М.: 1983.
4. Лукьянова Л. О., Балмуханов Б. С., Уголев А. Т. Кислород-зависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние.—М.: Наука, 1982.— С. 233.
5. Меньшиков Е. Б., Зенков Н. К. // Успехи соврем. биол.— 1993.— Т. 113, №4.— С. 442.
6. Романова Л. К. // Вестн. АМН СССР.— 1983.— №11.— С. 44.
7. Сейланов А. С., Попов Г. А., Конев В. А.// Журн. эксперим. и клин. мед.— 1983.— №2.— С. 108.
8. Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В. Метаболическая активность легких.— Л., 1987.
9. Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма.— С.-Пб., 1996.— С. 97–99.
10. Buczowski J. Z., Gessner T. // Int. J. Biochem.— 1988.— Vol.20, №6.— P. 569.
11. Жихарев С. С., Минеев В. Н. // Лаб. дело.— 1981.— №5.— С. 297.
12. Жихарев С. С. Субклеточные механизмы в регуляции проходимости бронхов. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов.— Л.: Наука, 1984.— С. 180–210.
13. Жихарев С. С., Минеев В. Н., Яблонская В. Н. и др. // Вести АМН СССР.— 1989.— №2.— С. 9.
14. Кислицына Н. С., Привалова Л. И. Антиоксидантные системы организма при экспериментальной и клинической патологии.— Свердловск, 1987.— С. 88–97.
15. Амадуни В. Г., Сафарян М. Д. // Журн. экпер. и клин. мед.— 1982.— №5.— С. 414.
16. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов.— М.: Медицина, 1989.
17. Величковская Е. Б. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— М., 1986.
18. Волков Е. И. // Изв. АН СССР. Серия биология.— 1985.— №6.— С. 805.
19. Даниляк И. Г., Коган А. Х., Болевич С. // Пульмонология.— 1991, №1.— С. 39.

Л.Ю. Ильченко*¹, С.В. Оковитый²

¹Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета № 2 Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

²Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕМАКСОЛ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. Часть 1

L.Yu. Ilchenko*¹, S.V. Okovity²

¹— Federal State budget institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University», Department of Medical Faculty Hospital Therapy № 2, Moscow, Russia

²— Federal State budget institution of higher education «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy», Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Saint-Petersburg, Russia

REMAXOL: MECHANISMS OF ACTION AND APPLICATION IN REAL CLINICAL PRACTICE. Part I

Резюме

В обзоре рассматриваются основные патогенетические эффекты оригинального отечественного препарата ремаксол, сочетающего свойства сбалансированного полиионного раствора (в состав которого дополнительно введены метионин, инозин, никотинамид и янтарная кислота), антиоксиданта, антигипоксанта и гепатотропного средства. Представлены результаты его применения в клинической практике у пациентов с алкогольной жировой болезнью печени, метаболическими нарушениями, вирусными гепатитами, лекарственной гепатотоксичностью и в периоперационный период.

Ключевые слова: ремаксол, механизмы действия, клиническое применение.

Abstract

The main pathogenic effects of the original natedrug — remaxol combining properties of balanced polyionic solution (methionine, inosine, nicotinamide and succinic acid were introduced additionally), antioxidant, antihypoxant and hepatotropic agent are considered in review. The results of its application in clinical practice among patients with alcoholic fatty liver disease, metabolic disorders, viral hepatitis, drug hepatotoxicity and in the perioperative period are presented.

Keywords: remaxol, mechanisms of action, clinical application.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21

SAM — S-аденозилметионин, ААС — алкогольный абстинентный синдром, АЖБП — алкогольная жировая болезнь печени, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, ВГ — восстановленный глутатион, ГП — глутатионпероксидаза, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, МАТ — метионаденозилтрансфераза, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СЖК — свободных жирных кислот, ЦП — цирроз печени

Введение

Современная фармакотерапия заболеваний печени строится на комплексном использовании нескольких направлений:

- 1) профилактического, призванного обеспечить первичную защиту печени от различных повреждений;
- 2) этиотропного, направленного на элиминацию патологического возбудителя из организма;
- 3) патогенетического, нацеленного на коррекцию универсальных мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза заболевания;
- 4) симптоматического.

Основной целью лечения болезней печени и их осложнений является устранение этиологических факторов и/или ключевых патогенетических механизмов заболевания с восстановлением морфологической и функциональной полноценности органа [8].

Среди препаратов, применяемых для фармакотерапии различных поражений печени, можно выделить относительно небольшую группу лекарственных средств, для которых гепатотропное действие является основным, преобладающим или имеющим самостоятельное клиническое значение. Фармакологический эффект этих препаратов включает повышение резистентности печени к повреждающему действию различных патогенов, восстановление функциональной активности гепатоцитов, регуляцию репаративно-регенераторных процессов. Определенное сходство ключевых звеньев патогенеза поражений печени позволяет при всей их полиэтиологичности применять достаточно близкую патогенетическую терапию.

Гипоксия — один из типовых патологических процессов, сопровождающих развитие разнообразных поражений печени. Именно гипоксия, являющаяся следствием нарушения митохондриального окислительного фосфорилирования и дефицита образования аденозинтрифосфата, приводит к появлению избытка высокоактивных форм и соединений кислорода с развитием свободнорадикального окисления, роль которого в патогенезе ряда заболеваний печени не вызывает сомнений. При поражениях печени гипоксия имеет черты как тканевой гипоксии, вследствие нарушения утилизации кислорода в гепатоцитах (например, при воздействии избытка свободных жирных кислот (СЖК), экзо- и эндогенных токсикантов (в том числе лекарственных препаратов, разобщающих окисление и фосфорилирование в митохондриях и приводящих к развитию митохондриальной дисфункции)), так и циркуляторной, формирующейся при локальных или центральных нарушениях гемодинамики (например, при шоке, травматических повреждениях, фиброзе и циррозе печени и т.д.) [10].

Таким образом, несоответствие энергопотребности гепатоцитов и энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, независимо от причины его возникновения, составляет суть гипоксических нарушений при самой разнообразной патологии печени. Энергодефицит является краеугольным камнем любой формы гипоксии и обуславливает сходные или однотипные метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях.

В условиях тканевой гипоксии печени, патофизиологическим субстратом которой является митохондриальная дисфункция, лежащая в основе или сопровождающая развитие различных поражений органа, потенциально эффективны препараты — активаторы сукцинатаксидазного звена дыхательной цепи. Это ФАД-зависимое звено цикла трикарбоновых кислот, более резистентное к гипоксии по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами. Оно способно определенное время поддерживать продукцию энергии в клетке при условии достаточного количества в митохондриях субстрата окисления в данном звене — янтарной кислоты [7].

Одним из лекарственных средств, созданных на основе янтарной кислоты, является ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия, рег. № ЛСР-009341/09 от 19.11.2009), представляющий собой оригинальный препарат, сочетающий свойства сбалансированного полиионного раствора (в состав которого введены янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид), антигипоксанта и гепатотропного средства. В рамках коррекции митохондриальной дисфункции гепатоцитов эффект ремаксола обеспечивается янтарной кислотой, оказывающей антигипоксическое (поддержание активности сукцинатаксидазного звена окисления) и не прямое антиоксидантное (сохранение пула восстановленного глутатиона) действие.

Помимо субстратного антигипоксического действия, сукцинат опосредует свои эффекты и как лигандспецифических рецепторов, сопряженных с G-белками (SUCNR1, GPR91) и обнаруживающихся на цитоплазматической мембране клеток. Эти рецепторы локализуются во многих тканях — в почках (эпителий проксимальных канальцев, клетки юкстагломерулярного аппарата), печени, селезенке, сосудах, головном мозге (клетки глии) [18, 22]. Активация этих рецепторов сукцинатом, присутствующим в плазме крови и межтканевой жидкости, регулирует адаптацию клеток к недостатку или нарушению утилизации кислорода [11]. Модуляция активности SUCNR1 через изменение концентрации сукцината является одним из способов контроля секреции метаболитных гормонов или регуляции метаболической активности различных клеток. То есть, по сути, действие сукцината, в опре-

деленной мере, можно назвать гормоноподобным (в дополнение к своим свойствам энергодающего субстрата) [4, 19].

Никотинамид в составе препарата активирует НАД-зависимые ферментные системы. Благодаря этому происходит как активация синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения.

Входящий в состав ремаксола метионин, под влиянием метионаденозилтрансферазы (MAT) превращается в S-аденозилметионин (SAM), активно включающийся в дальнейшем в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов. Экспериментальные данные показали, что под влиянием препарата происходит увеличение эндогенного SAM в гепатоцитах. Так, в эксперименте пятидневное внутривенное введение ремаксола в дозе 25,0 мл/кг массы тела способствовало активации синтеза эндогенного адеметионина в ткани печени как у здоровых крыс, так и у животных с поражением печени. Причем в последнем случае данный эффект был выражен гораздо в большей степени. Выявленный эффект существенен и может рассматриваться в качестве компонента гепатотропного действия препарата [14, 15].

За счет инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять активность ксантиноксидазы, что приводит к снижению продукции высокоактивных форм и соединений кислорода.

Инфузионный раствор обеспечивает объем-зависимое детоксицирующее действие, имеющее важное значение при разнообразной патологии печени, сопровождающейся развитием эндотоксемии.

Благодаря воздействию на ключевые механизмы патогенеза поражений печени, ремаксол может рассматриваться как препарат с универсальным гепатотропным действием для инициальной терапии различных заболеваний печени.

Переносимость, клиническая эффективность и безопасность данного препарата оценены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [3, 6, 9]. Применение ремаксола, обладающего гепатопротективным, антигипоксическим и прямым антиоксидантным действием, значительно уменьшает клинические проявления и выраженность цитолитического и холестатического синдромов у пациентов с патологией печени алкогольной и вирусной этиологии, метаболическими наруше-

ниями, лекарственной гепатотоксичностью, а также у больных в периоперационном периоде.

Далее в обзоре представлены обобщенные результаты экспериментальных исследований и клинической оценки эффективности и безопасности применения ремаксола при различных поражениях печени.

Алкогольная жировая болезнь печени

Употребление алкоголя, особенно хроническое, является независимым фактором развития и прогрессирования митохондриальной дисфункции гепатоцитов. При этом происходят не только выраженные изменения в структуре (набухание, изменение размера и формы) и функциях митохондрий, но и в составе фосфолипидов, а также проницаемости мембран.

Так в митохондриях гепатоцитов животных, подвергавшихся длительному воздействию алкоголя, снижается количество компонентов дыхательной цепи и АТФ-синтезирующих ферментов. Это приводит к падению скорости синтеза АТФ в митохондриях и общему снижению числа макроэргов в печени. Также алкоголь может изменять содержание белка в митохондриях, что вторично нарушает процесс функционирования дыхательной цепи и образования АТФ [20].

Воздействие этанола характеризуется развитием элементов тканевой гипоксии в печени за счет формирования относительного недостатка кислорода в гепатоцитах за счет активного расходования его в процессе детоксикации. Кроме того, при метаболизме алкоголя происходит быстрое истощение пула НАД⁺ при участии алкоголь- и ацетальдегиддегидрогеназ. Поступление алкоголя также вызывает повышение проницаемости стенки кишечника, сопровождающееся увеличением поступления бактериальных эндотоксинов в кровь, что провоцирует иммунный ответ, увеличивает активность гепатоцитов и непаренхимных клеток печени с сопутствующим повышением потребления ими кислорода. При этом значительно снижается способность митохондрий к образованию АТФ, в отличие от здоровых митохондрий в подобных условиях [20, 21].

Интересные данные были получены на модели экспериментальной алкогольной интоксикации. Использование ремаксола практически нивелировало наблюдавшиеся изменения в виде жировой дистрофии печени, поражения почек и миокарда, в то время как применение глюкозы лишь несколько уменьшало степень выраженности патологических изменений внутренних органов.

В группе животных, получавших ремаксол, наблюдали достоверную нормализацию состояния и улучшение функций внутренних органов, что сопровождалось активацией процессов тканевого дыхания и уменьшением тканевой концентрации токсичных недоокисленных метаболитов. Значительно снижался уровень активности цитолитических ферментов, в органах повышалось содержание макроэргов. Полученные результаты были подтверждены морфологическими и гистологическими исследованиями [13].

В 2010-2012 гг. проведено сравнительное клиническое исследование эффективности адеметионина и ремаксола у 130 больных с острым отравлением этанола, развившемся на фоне алкогольной жировой болезни печени (АЖБП) [16, 17]. Критериями включения пациентов в исследование было наличие этанола в крови или моче свыше 1,5 промилле и повышение активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) от 80 ЕД/л до 600 ЕД/л.

Больные были разделены на две группы по 65 человек, сопоставимые по возрасту, полу и тяжести состояния. В комплексе интенсивной терапии пациенты I группы в качестве гепатопротекторного препарата получали ремаксол, а II группы (группы сравнения) — адеметионин. Разделение больных по группам проводили с помощью рандомизационного кода с использованием конвертов.

В стационаре больным на фоне базисной терапии вводили препараты дважды в сутки, внутривенно, медленно. Однократная доза ремаксола составила 400 мл и адеметионина — 400 мг в разведении 0,9% — 400 мл физиологического раствора.

Применение ремаксола у пациентов приводило к улучшению клинической картины, что проявлялось в уменьшении продолжительности периода токсической энцефалопатии, снижении частоты развития и длительности алкогольного делирия. Абсолютный риск развития алкогольного делирия у больных, получавших адеметионин, составил 0,65 против 0,15 — у больных, получавших ремаксол, а относительный риск — 4,8 (>1). Это указывает на высокую вероятность возникновения делирия у пациентов II группы, получавших адеметионин. Кроме того на фоне терапии ремаксолом отмечено уменьшение числа алкогольных психозов в сравнении с больными, принимавшими адеметионин. Клиническая эффективность препарата проявилась и в сокращении сроков пребывания больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 3,4 раза (с 22,3 до 6,2 суток), а также в уменьшении общей продолжительности лечения.

Исследователями зарегистрировано снижение цитолиза в 1,5 раза. Начиная с 3-х суток применения,

ремаксол способствовал снижению уровня лактата в 1,4 раза, малонового диальдегида — в 1,5 раза, а отсутствие кетоновых тел в моче при его применении было отмечено уже на 2-е сутки. При использовании ремаксола получена значительная регрессия метаболических расстройств, что проявилось снижением уровня гипергликемии на фоне уменьшения уровня лактата, а также улучшением белково-синтетической функции печени (зарегистрировано повышение уровня альбумина, фибриногена) и липидного обмена (снижение уровня холестерина и триглицеридов).

Кроме того в группе пациентов, получавших ремаксол, наблюдали более значимое увеличение основных элементов системы антиоксидантной защиты — восстановленного глутатиона (ВГ) и глутатионпероксидазы (ГП), что подтверждает антиоксидантные свойства ремаксола.

Одной из задач другого исследования с аналогичным дизайном [17] явилась сравнительная оценка влияния ремаксола и адеметионина на показатели белкового обмена у 92 больных с острым отравлением этанола на фоне АЖБП [5]. Среди пациентов основной группы, получавших ремаксол (n=47), отмечено увеличение содержания альбумина к 7-м суткам терапии ($39,1 \pm 0,8$ г/л и $42,2 \pm 0,8$ г/л соответственно) в сравнении с больными группы сравнения, принимавших адеметионин и не продемонстрировавших аналогичной динамики ($44,3 \pm 0,9$ г/л и $41,4 \pm 1,3$ г/л соответственно).

Применение ремаксола способствует уменьшению выраженности клинических проявлений и улучшению прогноза при острых отравлениях этанолом не только благодаря его гепатотропному действию, но и участию в коррекции метаболических расстройств.

Наряду с этим в проведенных исследованиях установлены фармако-экономические преимущества ремаксола по сравнению с адеметионином. Так комплексная терапия с включением ремаксола позволила снизить затраты в среднем на 21,7% (на 11,47 тыс. руб. в расчете на 1 пациента) и в целом на 11,9-30,3% — в период госпитализации (по данным стоимости лекарственных средств в г. Санкт-Петербурге в 2011 г.) [12, 17].

В статье, опубликованной в 2015 г., приведены результаты лечения 29 пациентов с декомпенсированным циррозом печени (ЦП) алкогольной этиологии, находившихся в ОРИТ. Дополнительно к комплексной терапии 12 пациентов (основная группа) получали ремаксол в течение 3-9 дней по 400–800 мл со скоростью 3 мл/мин, а 17 больных (контрольная группа) — эссенциале по 5,0 мл на 20,0 мл крови больного внутривенно струйно 1 раз в сутки. Авто-

ры выявили достоверные различия в длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в зависимости от схемы терапии: в основной группе — $4,2 \pm 0,7$ дней против $6,4 \pm 0,9$ дней — в контрольной ($p < 0,05$), что связано с более быстрым купированием явлений гиповентиляционной пневмонии (на $33,2\%$ в основной группе против $20,5\%$ — в контрольной группе), а также с улучшением соматического состояния ($38,3 \pm 0,7$ баллов по шкале SAPSII в основной группе, против $47,2 \pm 2,5$ баллов — в контрольной группе) и снижения тяжести проявлений полиорганной недостаточности [4].

Накопление клинического опыта открывает новые возможности в использовании препарата. Так анализ эффективности ремаксола в комплексной терапии алкогольной зависимости, алкогольного абстинентного синдрома (ААС), психических и поведенческих расстройств, связанных с алкогольной интоксикацией у лиц пожилого возраста (старше 60 лет), выявил наличие антидепрессивного эффекта у препарата. В группе пациентов, дополнительно принимавших ремаксол, отмечена более выраженная динамика редукции соматовегетативных и неврологических проявлений ААС, основных компонентов патологического влечения к алкоголю, следствием чего явилось повышение эффективности формирования ремиссии заболевания на амбулаторном этапе лечения [2].

Полученные данные позволяют рекомендовать включение ремаксола в стандарт лечения пациентов с острым отравлением этанола на фоне АЖБП, а также больным с различными формами алкогольной болезни печени.



Список литературы:

1. Гридчик И.Е., Курдяков А.В., Матвеев А.И. Опыт применения гепатопротектора «Ремаксол» в лечении цирроза печени. Экспер. и клин. фармакол. 2015; 12: 11-14.
2. Заплутанов В.А., Спикина А.А., Белов В.Г. и др. Возрастная специфика метаболической терапии алкогольной зависимости у пациентов пожилого возраста с учетом их акмеологических особенностей. Успехи геронтол. 2015; 2: 374-380.
3. Ильченко Л.Ю., Осканова Р.С., Федоров И.Г. Возможности применения препарата Ремаксол при гепатотоксических поражениях. Терапия. 2015; 2: 72-78.
4. Кондрашова М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты. Вопр. биол. мед. фарм. химии. 2002; 1: 7-12.
5. Ливанов Г.А., Шикалов И.А., Лодягин А.Н. и др. Сравнительная оценка влияния ремаксола и адеметионина на клиническое течение и динамику показателей углеводного и белкового обмена у больных с острыми отравлениями этанолом на фоне алкогольного поражения печени. Экспер. и клин. фармакол. 2015; 4: 25-28.
6. Мазина Н.К., Мазин П.В., Суханов Д.С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени различного генеза: результаты метаанализа. Тер. архив. 2013; 1: 56-61.
7. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты. Экспер. и клин. фармакол. 2001; 3: 76-80.
8. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. М: Гэотар-МЕДИА; 2010, 112 с.
9. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. Клин. мед. 2012; 90 (9): 69-74.
10. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор Ру. Гастроэнтерол. 2015; 12 (113): 30-33.
11. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. Химико-фарм. журн. 2015; 9: 24-28.
12. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом. Клин. и фармакол. тер. 2013; 1: 82-84.
13. Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Петров А.Ю., Коваленко А.Л. Детоксикационные свойства ремаксола при полиорганной недостаточности на фоне тяжелого отравления этанолом. Экспер. и клин. фармакол. 2010, 12: 39-43.
14. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации в эксперименте. Хирургия. 2011; 1: 56-60.
15. Суханов Д.С., Оковитый С.В., Яблонский П.К. и др. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. Антибиотики и химиотерапия. 2012; 5-6: 41-52.
16. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А. и др. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом. Журн. неврол. и псих. 2012; 1: 45-48.
17. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А. и др. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем. Клин. мед. 2013; 2: 45-48.
18. Begriche K., Massart J., Robin M.A. et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol. 2013; 58(4): 1497-1507.
19. Chen T.T., Maevsky E.I., Uchitel M.I. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate. Frontiers in Endocrinol. 2015; 6: 1-11.
20. Cunningham C.C., Van Horn C.G. Energy availability and alcohol-related liver pathology. Alcohol Research & Health. 2003; 27(4): 291-301.
21. Leung T.-M., Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 2013; 58: 395-398.
22. Tonack S., Tang C., Offermanns S. Endogenous metabolites as ligands for G protein-coupled receptors modulating risk factors for metabolic and cardiovascular disease. Amer. J. Physiol. 2012; 304(4): 501-513.

Продолжение читайте в следующем номере журнала

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Л.Ю. Ильченко*¹, С.В. Оковитый²

¹Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета № 2 Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

²Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕМАКСОЛ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

Часть 2

L.Yu. Ilchenko*¹, S.V. Okovityi²

¹ — Federal State budget institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University», Department of Medical Faculty Hospital Therapy № 2, Moscow, Russia

² — Federal State budget institution of higher education «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy», Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Saint-Petersburg, Russia

REMAXOL: MECHANISMS OF ACTION AND APPLICATION IN REAL CLINICAL PRACTICE.

Part II

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18

γ-ГТП — гаммаглутамилтранспептидаза, GPx — глутатионпероксидаза, MnSOD — супероксиддисмутаза, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, АФСК — активные формы и соединения кислорода, ВГС — вирус гепатита С, ИР — инсулинорезистентность, КВММ — концентрация внутренних мембран митохондрий, АДГ — лактатдегидрогеназа, ЛПП — лекарственные поражения печени, ЛПС — липополисахариды, ЛС — лекарственные средства, МС — метаболический синдром, МСИ — молекулы средней массы, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СЖК — свободные жирные кислоты, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НЯ — нежелательные явления, ОАС — общая антиоксидантная способность, ОАСг — общий антиоксидантный статус, ОПМ — объемная плотность митохондрий, ПВТ — противовирусная терапия, ПГ — портальная гипертензия, ПХТ — полихимиотерапия, СОПР — слизистая оболочка полости рта, ХГВ — хронический гепатит В, ХГС — хронический гепатит С, ЦП — цирроз печени, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭКА — эффективная концентрация альбумина

Окончание. Начало читайте в Томе 6, номере 2(28)-2016 г.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одно из широко распространенных заболеваний в мире, что определяет постоянный поиск оптимальных методов патогенетической терапии [24, 39]. Ожирение и сопровождающая его инсулинорезистентность (ИР) способствуют развитию НАЖБП. Во многом это связано с тем, что нарушение чувствительности тканей к инсулину приводит к развитию липолиза в жировой ткани и увеличивает продукцию свободных жирных кислот (СЖК), большая часть которых попадает в печень. Избыток СЖК в

печени запускает разнообразные процессы гормональной и метаболической адаптации к их чрезмерному поступлению и накоплению липидов в печени [15]. Главный механизм — стимуляция митохондриального и пероксисомального окисления СЖК. Их интенсивное β-окисление призвано утилизировать избыток субстрата с сопутствующим повышением продукции АТФ, расходующегося, в первую очередь, для *de novo* липогенеза и глюконеогенеза [42].

В процессе β-окисления СЖК образуется ацетил-КоА, который затем окисляется в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса), с сопутствующим образованием НАДН, сукцината и ГТФ. Далее сукцинат

и НАДН поступают в дыхательную цепь, результатом нормальной работы которой является синтез АТФ. Большая часть электронов в дыхательной цепи транспортируются вдоль нее, чтобы достигнув цитохром С-оксидазы (дыхательный комплекс IV) при участии протонов, восстановить кислород, образуя воду. Происходящая при этом частичная утечка электронов из I и III дыхательных комплексов приводит к образованию активных форм и соединения кислорода (АФСК), например, высокоактивного гидроксильного радикала. Одновременно происходит падение активности II комплекса дыхательной цепи (сукцинатоксидаза) при несколько сниженной активности I-го дыхательного комплекса [41].

В норме гидроксильный радикал инактивируется супероксиддисмутазой (MnSOD) до перекиси водорода, которая в дальнейшем разрушается глутатионпероксидазой (GPx) при участии восстановленного глутатиона (GSH) [41, 45]. В результате основная часть образующихся в митохондриях АФСК обычно разрушается, а оставшиеся выполняют роль сигнальных молекул. Однако, любое выраженное увеличение работы митохондриальной дыхательной цепи, сопровождающееся избыточной продукцией АФСК, может приводить к сопутствующему истощению ресурсов антиоксидантной системы, снижая возможности контроля за свободнорадикальным окислением. Поэтому повышенное поступление СЖК в митохондрии ставит под угрозу нормальное функционирование митохондрий, приводя к разобщению окисления и фосфорилирования, падению синтеза АТФ, значительному увеличению митохондриальной проницаемости и сопутствующей гиперпродукцией АФСК.

В результате формируется митохондриальная дисфункция, характеризующаяся развитием тканевой гипоксии как процесса, определяющегося несоответствием энергопродукции в ходе окислительного фосфорилирования энергетическим потребностям клетки. Такая гипоксия является предиктором развития оксидативного стресса и стеатоза печени [15, 49].

Хотя фармакологические подходы к коррекции митохондриальной дисфункции при стеатозе пока разработаны недостаточно глубоко, имеются хорошо изученные способы поддержания энергопродукции в клетке при гипоксии. Так, активность II комплекса, а соответственно и работу дыхательной цепи, можно определенное время поддерживать при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в этом звене — сукцината (янтарной кислоты).

Помимо этого, в жировой ткани, сукцинат способен подавлять липолиз и уменьшать высвобождение СЖК через специфические SUCNR1-рецепторы на мембране адипоцитов. Учитывая, что повышенный

уровень сукцината определяется при моделировании сахарного диабета и метаболического синдрома (МС) у грызунов, предполагается, что таким образом сукцинат может ограничивать липолиз при патологических состояниях, сопровождающихся избытком углеводов и СЖК [42, 43].

Учитывая, что составляющие компоненты ремаксола обладают антигипоксическим и непрямым антиоксидантным эффектами, перспективным направлением применения препарата может стать метаболическая коррекция митохондриальной дисфункции и других нарушений при НАЖБП.

В исследовании Стельмах В.В. и соавт. (2013 г), проведена оценка фармакотерапевтической эффективности и безопасности ремаксола у пациентов с НАЖБП [30]. В течение 14 дней больные основной группы (62 человека) с установленным диагнозом неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в комплексной терапии МС получали ежедневно внутривенно капельно ремаксол по 400 мл, пациенты группы сравнения (46 человек) — адеметионин по 400 мг, разведенный в 400 мл 0,9% — физиологического раствора.

В обеих группах регистрировалось уменьшение выраженности жалоб и частоты диспепсического, болевого абдоминального и холестатического синдромов. К концу терапии регрессировал кожный зуд у всех 10% пациентов с изначально зарегистрированными жалобами на зуд, получавших ремаксол (у больных НАСГ в группе сравнения жалобы на кожный зуд отсутствовали).

Применение ремаксола также способствовало улучшению функционального состояния печени. При этом следует подчеркнуть, что у больных основной группы синдром цитолиза и холестаза исходно был более выражен, при распределении в основную группу попали более тяжелые по состоянию печени пациенты. После завершения лечения частота нормализации активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз составила соответственно 35% и 68%, в то время как в контрольной группе — 22% и 53% ($p < 0,05$). Наряду с этим было установлено снижение активности гаммаглутамилтранспептидазы (γ -ГТП) у 74% и у 73% больных основной и контрольной групп, что в относительных величинах составило 38% и 20% соответственно. Наличие положительных клинического и биохимического результатов доказывает эффективность ремаксола в сравнении с адеметионином, особенно в терапии внутрипеченочного холестаза при НАСГ.

Также применение ремаксола оказывало существенное положительное влияние на профиль липидов: было получено снижение уровней общего холестерина и триглицеридов ($p < 0,001$).

Таким образом, эффективность ремаксола у пациентов с НАСГ при МС подтверждает важность инициальной гепатотропной терапии, благодаря которой было восстанавливается функциональное состояние печени как органа-мишени. В этой клинической ситуации ремаксол проявил антигипоксическое, антицитолитическое, антихолестатическое и гиполлипидемическое действие.

Гепатиты и циррозы вирусной этиологии

Гепатиты

Инфицирование гепатотропными вирусами приводит к поражению печени не только за счет прямого цитопатического действия или иммуноопосредованных реакций, но также и вследствие развития митохондриальной дисфункции в гепатоцитах. Установлено, что core-протеин вируса гепатита С (ВГС) может находиться в митохондриальной мембране. Это сопровождается повышением проницаемости мембраны митохондрий и увеличением входа Ca^{2+} . Кроме того, происходит стимуляция электронного транспорта, приводящего к гиперпродукции АФСК, что в свою очередь активирует NO-синтазу, участвующую в процессах воспаления, повреждения ДНК и гибели клеток. По мере истощения в митохондриях пула восстановленного глутатиона и снижения активности ферментов антиоксидантной защиты, развивается прогрессирующее увеличение уровня АФСК в гепатоцитах. Дополнительно происходит снижение плотности адипонектиновых рецепторов, что провоцирует развитие системной резистентности к инсулину и других неблагоприятных метаболических сдвигов [47, 50].

Экспериментальная оценка эффективности ремаксола на модели аденовирусного гепатита у новорожденных сирийских хомячков показала, что его применение в лечебно-профилактическом режиме нормализует показатели состояния и функциональной активности печени, не влияя на процессы репродукции аденовируса [24].

Эффективность препарата так же была доказана в многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном на 7-ми клинических базах и включавшем 494 человека с хроническими гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС) [49]. Ремаксол (по 400 мл/сут) получали 294 пациента, плацебо (400 мл физиологического раствора) — 200 человек. Длительность лечения составила 12 дней. Базисная терапия включала витамины, спазмолитики, ферменты.

Дополнительное применение ремаксола позволило улучшить общее состояние больных, снизив частоту регистрации клинических симптомов в 1,7 раза по сравнению с пациентами, получавшими плацебо на

фоне базовой терапии. Препарат также достоверно снижал уровень общего и прямого билирубина соответственно в 2 и 1,6 раза, в то время как у пациентов контрольной группы отмечалась лишь тенденция к снижению этих показателей.

Гепатотропный эффект ремаксола в сравнении с плацебо подтвердился частотой нормализации активности АлАТ ($16,7 \pm 2,0\%$ и $9,1 \pm 2,0\%$ соответственно) и АсАТ ($21,5 \pm 2,4\%$ и $14,7 \pm 2,5\%$ соответственно), а также степенью их снижения (2,13 и 2,16 — у больных основной группы против 1,31 и 1,58 — у пациентов контрольной группы). Установлено достоверное влияние препарата на биохимические проявления холестаза — по сравнению с плацебо на ремаксоле достоверно уменьшилась активность щелочной фосфатазы (соответственно в 1,2 и 1,7 раза) и ГГТП (соответственно в 1,2 и 1,4 раза).

В работе Павелкиной В.Ф. и Амплеевой Н.П., 2014 [48] была проведена сравнительная оценка эффективности ремаксола и эссенциале Н у 90 больных ХГВ и ХГС. По результатам исследования ремаксол достоверно быстрее купировал астеновегетативный и диспепсический синдромы. Кроме того у пациентов, получавших препарат, установлено достоверное снижение уровня молекул средней массы (МСИ) и повышение эффективной концентрации альбумина (ЭКА), что отражает позитивное влияние ремаксола на выраженность токсемии и проявления интоксикационного синдрома.

Таким образом, у пациентов с ХГВ и ХГС ремаксол проявил себя как эффективный гепатопротектор, что позволяет рассматривать как обоснованное его включение в патогенетическую терапию вирусных заболеваний печени.

Кроме того, следует отметить, что использование стандартных противовирусных схем с применением α -интерферона и рибавирина, в частности при ХГС, нередко сопровождается развитием нежелательных явлений (НЯ) различной степени тяжести. Включение ремаксола (400 мл внутривенно капельно в течение 7 дней) в начале лечения в комплексную противовирусную терапию приводит к улучшению общего состояния, достоверному уменьшению в 1,5-3 раза НЯ (гриппоподобного, астеновегетативного и диспепсического синдромов) [3].

Цирроз печени

Фиброз ткани — распространенное явление при различной патологии печени. При длительном повреждении органа ее непаренхимные элементы, такие как клетки Ито, фибробласты и внеклеточный матрикс, постепенно замещают поврежденные гепатоциты, приводя к развитию цирроза. Взаимоисключающая динамика содержания соединительной

ткани и паренхимы в ходе развития цирроза печени является характерной чертой этой патологии.

Смещение соотношения между паренхимными и непаренхимными элементами в пользу последних оказывает неблагоприятное влияние на жизнедеятельность гепатоцитов. Это выражается, во-первых, периделлюлярным фиброзом, окружающим гепатоциты, что затрудняет обменные процессы между клетками. Во-вторых, формированием септ, соединяющих центрлобулярную зону с перипортальной с помощью сосудистых шунтов, что нарушает нормальное функционирование печеночной дольки. В-третьих, происходит образование базальной мембраны и преобразование синусоидов в ригидные капилляры. Все эти факторы способствуют значительному изменению системы микроциркуляции печени и ухудшению кровоснабжения гепатоцитов [46, 54].

Перестройка сосудистого русла проявляется развитием многочисленных анастомозов между артериальными и венозными сосудами, их капилляризацией и исчезновением, в ряде случаев, центральных вен в дольках печени, формированием портальной гипертензии (ПГ). Если ПГ достигает высоких значений, происходит образование обходных коллатералей вокруг печени. Значительная часть крови при этом проходит через печень, минуя ее паренхиму, что резко снижает доставку кислорода и питательных веществ к гепатоцитам, вызывая гипоксию и нарушение метаболизма клеток [54].

Электронно-микроскопическое исследование митохондрий в гепатоцитах цирротической печени крыс выявило увеличение их размеров, с появлением гигантских митохондрий в некоторых клетках. Морфометрия митохондриального аппарата гепатоцитов, показала, что развитие цирроза печени сопровождается увеличением объемной плотности митохондрий (ОПМ). Однако, несмотря на увеличение ОПМ, концентрация внутренних мембран митохондрий (КВММ) снижалась почти в полтора раза, а общая протяженность внутренних мембран в одной митохондрии — примерно вдвое [4, 10].

Поскольку последние содержат специфические белки (белки дыхательной цепи, АТФ-синтазу, транспортные белки, регулирующие перенос метаболитов в матрикс и из него), необходимые для осуществления процесса окислительного фосфорилирования, с помощью которого производится большая часть АТФ в клетке, именно величина КВММ, а не ОПМ, наиболее адекватно отражает уровни дыхания и образования АТФ в гепатоцитах [10].

Увеличение размеров митохондрий, уменьшение в них числа крист, а также появление гигантских митохондрий в гепатоцитах при различных поражениях печени, в первую очередь, вызваны гипок-

сией, развивающейся при формировании цирроза. Исходя из этого, можно заключить, что хронические поражения печени приводят не только к структурным изменениям митохондриального аппарата гепатоцитов, но и к заметному снижению скорости дыхания митохондрий. Результатом этих изменений является развитие митохондриальной дисфункции, значительное снижение эффективности окислительного фосфорилирования и уменьшение продукции АТФ митохондриями [54, 55].

В реальной клинической практике имеются существенные ограничения при проведении стандартной ПВТ у пациентов с хроническими вирусными поражениями печени на стадии ЦП, что обуславливает необходимость оптимизации патогенетической терапии. В связи с этим применение сукцинатсодержащих лекарственных препаратов является перспективным направлением в лечении хронической патологии печени, а ремаксол может рассматриваться в качестве метаболического препарата, способного эффективно восстанавливать функцию митохондрий, улучшая процесс окислительного фосфорилирования, уменьшая тканевую гипоксию и способствуя сохранению пула эндогенных антиоксидантов.

В исследовании Стельмах В.В. и соавт., 2015 г. [34] было оценено влияние ремаксола и адеметионина на функциональное состояние печени при ЦП в исходе хронического вирусного гепатита (НСV, HBV, HCV+HBV, HBV+HDV) у 65 пациентов в возрасте 28-76 лет. В составе комплексной терапии пациенты основной группы ($n=32$) в течение 11 дней получали ремаксол ежедневно внутривенно капельно по 400 мл, а пациенты контрольной группы ($n=33$) — адеметионин в дозе 400 мг, вводимый в 400 мл физиологического раствора.

В обеих группах было отмечено уменьшение числа жалоб и патологических симптомов. При этом у пациентов, получавших ремаксол, астеновегетативный синдром купировался достоверно быстрее, чем в контрольной группе. Кроме того в основной группе больных было получено более существенное уменьшение показателей цитолиза и холестаза. Относительные величины снижения активностей АлАТ, АсАТ, ГГТП и содержания общего билирубина в основной группе составили соответственно 29%, 29%, 26% и 40% против 15%, 20%, 10% и 9% у пациентов контрольной группы.

При лечении ремаксолом был выявлен его иммунокорректирующий эффект, проявившийся достоверным увеличением абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов, а также тромбоцитов в периферической крови по сравнению с пациентами контрольной группы. Важно также отметить, что в процессе лечения на препарат не было зафиксировано ни одного случая НЯ.

Полученные авторами результаты свидетельствуют о положительном влиянии ремаксола на функциональное состояние печени и показатели периферической крови у пациентов с ЦП в исходе хронического вирусного гепатита.

Лекарственная гепатотоксичность

Коррекция лекарственного поражения печени при противотуберкулезной терапии

Ведущими факторами формирования лекарственных поражений печени (ЛПП) являются прямое повреждающее действие препарата на гепатоциты, токсическое действие метаболитов лекарственных средств (ЛС) и иммуноаллергические поражения органа [37].

Основной мишенью ЛС в печени являются гепатоциты, холангиоциты, звездчатые клетки (клетки Ито) и синусоидальные клетки эндотелия, в то время как внутри клеток наиболее часто поражается митохондриальный аппарат, а митохондриальная дисфункция признается определяющей в реализации гепатотоксичности [48, 53].

ЛС и/или их токсичные продукты метаболизма способны вызывать гибель гепатоцитов как посредством формирования некроза, так и апоптоза, что показано на примере ацетаминофена (парацетамола) и др., а соотношение между этими процессами определяется дозой препарата и уровнем цитопротекторных веществ в клетках печени. Непосредственной причиной некроза является окислительный стресс и образование аддуктов ЛС с биологически важными макромолекулами, что приводит к повреждению митохондрий и нарушению энергообразования, разрушению цитоскелета, неконтролируемому внутриклеточному повышению концентрации Ca^{2+} [1, 40, 52].

В инициации апоптоза, вероятно, ведущую роль играет рецептор-независимый механизм, запускающийся неспецифическими факторами — оксидом азота, АФСК, то есть молекулами, способными повреждать клеточные структуры и без апоптоза [53].

Одной из частых причин развития ЛПП является использование противотуберкулезных препаратов. Этому способствует проведение многокомпонентной и длительной противотуберкулезной терапии, регламентированной Приказом МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г., использование нередко относительно больших доз препаратов, состояние организма пациента. Гепатотоксическим действием, в той или иной мере, обладают многие противотуберкулезные препараты, а его проявления варьируют от незначительного цитолиза до тяжелой печеночной недостаточности и цирроза печени.

Анализ данных, представленных Всемирной организацией здравоохранения, указывает на низкую частоту регистрации гепатотоксических реакций. В то же время в Российской Федерации наблюдается высокий уровень лекарственной гепатотоксичности у пациентов с туберкулезом органов дыхания, что во многом обусловлено наличием коморбидной патологии — АЖБП, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов [2]. Среди других факторов риска развития лекарственной гепатотоксичности в этой группе пациентов следует отметить увеличение числа тяжелых форм специфического поражения легких, возрастание доли генерализованного процесса, а также множественную и широкую лекарственную устойчивость возбудителя туберкулеза.

Экспериментальное изучение активности ремаксола при поражении печени противотуберкулезными препаратами показало, что препарат обладает значимым влиянием на биохимические показатели, отражающие функциональное состояние печени. Кроме того, ремаксол оказал четко выраженный эффект снижения структурных нарушений печени, что проявлялось в восстановлении гистоархитектоники органа, сокращении распространенности углеводной, белковой и жировой дистрофии, активации процессов внутриклеточной регенерации [20, 22, 23, 25]. В значительной мере эти эффекты обусловлены прямым и непрямым (объем-зависимым) детоксицирующим действием препарата, предохранением от истощения пула восстановленного глутатиона, коррекцией явлений митохондриальной дисфункции за счет поддержания активности сукцинатоксидазного пути окисления сукцината.

В исследовании, проведенном Сухановым Д.С. и соавт., 2009 г. [21], представлена оценка гепатопротекторной активности ремаксола у 92 больных туберкулезом органов дыхания на фоне проводимой специфической противотуберкулезной полихимиотерапии. В качестве препарата сравнения использовали 5% раствор глюкозы. Было показано, что ремаксол обладает гипобилирубинемическим и антицитолитическим действием. Так, активность АЛАТ снизилась на 45,5% от исходного уровня у 77,7% больных основной группы и на 36% — у 73,3% пациентов группы сравнения. Нормализация активности АсАТ отмечалась у 38,8% больных в основной группе и у 33,3% пациентов в группе сравнения. Кроме того под влиянием препарата уменьшалась активность ЩФ и ГГТП, свидетельствуя об уменьшении выраженности холестаза, а также понижался уровень холестерина.

Благодаря включению в комплексную терапию ремаксола удалось избежать гепатотоксического воздействия противотуберкулезных препаратов и не потребовалось отмены специфической терапии.

В ряде других исследований изучались антиоксидантные свойства ремаксола, реамберина и адеметионина у пациентов с ЛПП, развившимися на фоне противотуберкулезной терапии [26-28]. Авторы установили, что по сравнению с 5% раствором глюкозы, включение этих препаратов в комплексную терапию приводит к восстановлению антиоксидантного потенциала клеток, характеризующегося повышением активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, показателей общей антиоксидантной способности (ОАС) и общего антиоксидантного статуса (ОАСт). При этом лишь у пациентов, получавших ремаксол, отмечено достоверное повышение показателя ОАСт и сохранялась стабильная активность глутатион-S-трансферазы. Эти данные свидетельствуют о влиянии анализируемых препаратов (реамберина, ремаксола и адеметионина) на один из ключевых механизмов повреждения печени противотуберкулезными препаратами — оксидативный стресс.

Были обнаружены некоторые отличия по влиянию исследуемых препаратов на некоторые проявления гепатотоксичности. Так, адеметионин превосходил ремаксол по влиянию на выраженность холестаза, в то время как антицитолитическое действие было ярче выражено у ремаксола [28].

В исследовании Мордык А.В. и соавт., 2015 г. [13] эффективность ремаксола при купировании проявлений ЛПП, в целом, оказалась сравнима с адеметионином.

В нескольких исследованиях была продемонстрирована эффективность ремаксола у коморбидных больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией с ЛПП на фоне полихимиотерапии туберкулеза, что проявилось в снижении выраженности цитолитического и холестатического синдромов и повышении ферментативного и неферментативного антиоксидантного потенциала крови [13, 36].

Коррекция лекарственного поражения печени при полихимиотерапии у пациентов с онкологическими заболеваниями

Функциональное состояние печени во многом определяет эффективность полихимиотерапии (ПХТ). Синдром эндотоксикоза, развивающийся в результате опухолевой интоксикации — одна из основных причин структурно-функциональных нарушений гепатоцитов. В условиях присоединения бактериальной и/или вирусной инфекций, массивного лизиса опухолевой ткани при проведении ПХТ, возникновения кумулятивного эффекта цитостатиков выведение гепатотоксических веществ значительно уменьшается.

В дополнение к антигипоксической активности, янтарная кислота обладает дезинтоксикационным (за

счет сохранения пула коэнзима Q и митохондриального восстановленного глутатиона) и антиоксидантным (за счет активации ферментативного звена антиоксидантной системы) действием. Детоксицирующее действие сукцината дополняется увеличением пула восстановленного глутатиона, участвующего в функционировании детоксицирующей функции гепатоцитов и объем-зависимым дезинтоксикационным эффектом препарата [14].

Кроме того, сукцинатные рецепторы SUCNR1 экспрессируются в гемопоэтических клетках-предшественниках и нескольких типах клеток крови и иммунных клеток. Там эти рецепторы индуцируют их пролиферацию и предотвращают апоптоз, что на мышинной модели миелосупрессии, вызванной химиотерапией, приводило к повышению уровня гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов. Этот эффект может быть полезен для пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию и восстанавливающихся после нее [44].

Детоксицирующее действие ремаксола было изучено на модели токсикоза, индуцированного цисплатином, который вводили однократно внутривенно в дозе 16 мг/кг, вызывающей гибель 50% животных (*lethal dose 50* — летальная доза у 50% животных, *LD50*). Регистрировали гибель животных от острой токсичности, гематологические и биохимические показатели крови выживших животных.

Внутривенное введение ремаксола приводило к дозозависимому снижению проявлений общей токсичности цисплатина (гибель животных снижалась до 17% при курсовой дозе 130 мг/кг и не наблюдалась при курсовой дозе 500 мг/кг) в то время как в контроле гибель животных достигала 50%. Кроме того не были зарегистрированы проявления гемато-, гепато- и, особенно, нефротоксичности цитостатика.

Введение ремаксола не оказывало токсического действия на организм животных с наличием опухолей, способствовало уменьшению проявлений интоксикации, вызванной прогрессированием злокачественной опухоли, что выражалось в увеличении продолжительности жизни этих животных.

Изучение межлекарственного взаимодействия ремаксола и цисплатина у животных с различными опухолями показало, что применение ремаксола не уменьшает противоопухолевого действия цитостатика, а также не оказывает стимулирующего влияния на процессы метастазирования опухоли [5].

Экспериментальные исследования ремаксола при острых отравлениях противоопухолевыми агентами продемонстрировали существенное снижение интенсивности протекания процессов липоперок-

сидации, что может иметь решающее значение для стабилизации состояния клеточных мембран и выполнения ряда мембранных функций клетки, необходимых для поддержания ее нормальной жизнедеятельности. Использование ремаксола позволяло существенно затормозить снижение восстановленного глутатиона в ткани печени экспериментальных животных и добиться сохранения тиол-дисульфидного статуса гепатоцитов. Препарат также оказывал индуцирующее влияние на активность ферментов антиперикисной системы — глутатионпероксидазы и каталазы [5, 7, 37].

Установленное позитивное влияние ремаксола на функциональное состояние печени животных при токсическом повреждении противоопухолевыми агентами позволило обосновать возможность применения препарата для сопроводительного лечения при проведении ПХТ у пациентов с онкологическими заболеваниями (рак молочной железы, легких, желудка, толстой кишки, билиарной системы, яичников, слизистой полости рта) [8, 9, 12, 35].

В исследовании Черенкова В.Г. и соавт., 2013 г. [35] была оценена клиническая и экономическая эффективность ремаксола для профилактики гепатотоксичности в процессе ПХТ у больных злокачественными опухолями различной локализации. Основная группа (n=100) получала ремаксол внутривенно капельно по 400 мл в сутки. Группа сравнения (n=40) получала внутривенно капельно препарат эссенциале Н по 10–20 мл в сутки в зависимости от тяжести состояния. Продолжительность терапии составила 5 дней до начала терапии и продолжалась ежедневно вместе с курсом ПХТ. Контрольная группа пациентов (n=100) не получала никаких гепатотропных препаратов.

В процессе лечения оценивали динамику клинико-биохимических параметров и показателей эндотоксикоза в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международного противоракового союза. Применение ремаксола в сравнении с эссенциале Н или контролем позволило уменьшить частоту развития ЛПП соответственно на $6,5 \pm 2,9$ и $30 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$). ПХТ у пациентов основной группы была проведена без снижения дозы и в запланированные сроки.

При расчете сравнительной стоимости профилактики ЛПП при сохраняющейся возможности его развития (у $11 \pm 2,6\%$ больных) применение ремаксола позволило значительно снизить экономические затраты на лечение побочных эффектов ПХТ [12].

В другом исследовании было оценено влияние ремаксола (400 мл внутривенно капельно в течение 4-х дней) на эффективность ПХТ (6 курсов) у пациенток (n=150) с раком молочной железы IIВ и IIIА стадий. Было продемонстрировано уменьшение гепатоток-

сичности ПХТ, проявлявшееся быстрой динамикой снижения активности аминотрансфераз в крови и увеличением показателей социальной, эмоциональной и физической активности в сравнении с пациентами, получавшими лишь стандартную ПХТ [8].

Сходная эффективность ремаксола была показана у пациентов (n=83) с колоректальным раком, получивших от 6 до 12 курсов ПХТ [9].

Среди НЯ на вводимый гепатотропный препарат отмечали аллергические реакции по типу крапивницы (2,7%), гиперемии кожи и чувство жара (8,6%) при ускорении темпа введения препарата (более 60 кап/мин), полностью купировавшиеся при снижении скорости его введения (до 40-60 кап/мин) [8].

В онкостоматологии ремаксол использовался для профилактики и лечения токсического воздействия химиолучевой терапии внутривенно капельно и местно (в виде полосканий полости рта 6 раз в сутки (до еды, после еды и на ночь)) до полного исчезновения афтозных высыпаний на слизистой оболочке полости рта у пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта (СОПР) (n=95) [12].

Осложнения химиолучевой терапии характеризовались умеренностью, предсказуемостью, обратимостью (не требовалось уменьшения дозы и отмены лечения). У пациентов, получавших дополнительно ремаксол, в сравнении с контрольной группой пациентов (n=87), использовавших местные аппликации с раствором фурацилина, отмечена меньшая частота повышения уровня билирубина и активности АлАТ и АсАТ (соответственно 3,2%, 7,4%, 7,4% и 8,0%, 12,6%, 11,5% соответственно).

Кроме того сроки заживления очагов язвенного поражения слизистой полости рта продемонстрировали достоверно более высокие темпы регенерации при применении ремаксола ($4,7 \pm 1,9$ дней) по сравнению с контрольной группой больных ($p = 0,0011$). При этом 91% пациентов основной группы и лишь 25% пациентов контрольной группы оценивали терапевтический эффект как очень хороший или хороший ($p = 0,008$).

Периоперационное применение препарат

Помимо собственно поражения печени различной природы в реальной клинической практике, дисфункция органа может наблюдаться при оперативном вмешательстве, проведении ПХТ и/или лучевой терапии, вследствие гепатотоксичности многих препаратов общей анестезии, влияния опухолевого процесса.

Так, адекватное периоперационное ведение пациентов может способствовать сокращению сроков лечения, уменьшению частоты развития осложнений, а также улучшению прогноза. Важным методом профилактики и терапии состояний, сопровождающихся развитием нарушений функций печени, является проведение инфузионно-трансфузионной терапии, основу которой составляют препараты гепатотропного и антиоксидантного действия.

В ряде клинических исследований была оценена эффективность ремаксол в периоперационном периоде у пациентов с декомпенсированным ЦП [6], злокачественными новообразованиями [7, 33, 34, 39], механической желтухой [32, 38], распространенным перитонитом [17].

Так в исследовании Карелова А.Е. и соавт., 2013 г. [10] была проведена оценка эффективности ремаксол (800 мл в сут) и адеметионина (800 мг в сут) в послеоперационном периоде у пациентов (2 группы по 30 человек в каждой), оперированных по поводу различных злокачественных опухолей. Мониторинг состояния и динамики лабораторных показателей осуществляли в течение 4-х суток.

У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдались нарушения функционального состояния печени в послеоперационном периоде: гипербилирубинемия, повышение активности АлАТ, АсАТ, ЩФ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 1,5-2 раза. Влияние ремаксол и адеметионина на динамику биохимических показателей в целом было сопоставимо в обеих группах. Однако, если уровень общего билирубина к концу терапии у пациентов, получавших ремаксол, снизился до нормальных показателей, то в группе сравнения несколько превышал нормативные значения. Кроме того, на фоне терапии ремаксолом было отмечено достоверное снижение активности исследуемых ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП).

Также патогенетически обосновано применение ремаксол с целью купирования печеночной дисфункции, профилактики гепатотоксичности у пациентов с механической желтухой, сопровождающейся выраженной эндотоксемией [38]. Введение ремаксол в дозе 800 мл в течение 13 суток, включая этап оперативного восстановления желчеоттока по поводу механической желтухи, уменьшало проявления печеночной декомпенсации в более ранние сроки. Кроме того, у пациентов основной группы, получавших ремаксол, было получено достоверное снижение уровня липополисахаридов (ЛПС) в крови по сравнению с пациентами группы сравнения, получавшими весь периоперационный период другие инфузионные препараты (раствор Рингера, стерофундин-Г-5 и др.) [38].

В 2015 году были опубликованы результаты оценки эффективности применения ремаксол в раннем послеоперационном периоде у пациентов с распространенным перитонитом, развившимся вследствие деструкции червеобразного отростка, перфорации дивертикула, прободной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки [17]. Общее число включенных в исследование пациентов составило 44 человека. После рандомизации по возрасту, тяжести общего состояния, длительности заболевания и исключению пациентов с тяжелой нефропатией пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе (n=21) в раннем операционном периоде в течение 7 суток больные получали дополнительно ремаксол по 800 мл в сутки, во 2-й (n=23) — растворы кристаллоидов и коллоидов (без ремаксол). Значимых различий между группами в объеме инфузионной терапии на первичном этапе лечения не было.

Уже через 48 часов после оперативного лечения у пациентов, получавших ремаксол, в отличие от больных 2-й группы (в которой 2 пациента погибли при нарастающих явлениях полиорганной недостаточности), была отмечена стабилизация параметров центральной гемодинамики, позволившая отказаться от вазопрессорной поддержки, значительно уменьшился ацидоз и уровень лактата (более чем в 4 раза). Это свидетельствовало о снижении процессов липопероксидации, выраженности оксидативного стресса и улучшении функционального состояния гепатоцитов. Эта тенденция сохранялась весь период наблюдения.

При введении ремаксол, как правило, отсутствовали клинические ситуации, требовавшие изменения дозы препарата. Лишь в одном случае у пациента с ЦП, осложненным угрозой развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, потребовалась отмена лекарственного средства в связи с выраженной тошнотой и головной болью [6].

Таким образом, применение ремаксол, в условиях эндогенной интоксикации и активации системного воспалительного ответа, позволяет добиться профилактики развития органной дисфункции и достоверно улучшить состояние пациентов в периоперационном периоде.

Заключение

Ремаксол — универсальный гепатотропный препарат, обладающий антигипоксическим, детоксицирующим и непрямым антиоксидантным свойствами. Эффективность его применения оценена в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях при патологии печени различного генеза, лекарственной гепатотоксичности, а также у пациентов в периоперационном периоде.

Метаанализ данных 5-ти рандомизированных клинических исследований подтвердил высокий терапевтический потенциал ремаксола при медикаментозной коррекции поражений печени различной этиологии [9].

При использовании препарата ремаксол в клинической практике отмечена его хорошая переносимость и удовлетворительный профиль безопасности.



Список литературы:

1. Бабак О.Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики. Травень. 2008; 4: 83-88.
2. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. Туберкулез и болезни легких. 2015; 8: 48-52.
3. Баранова И.П., Зыкова О.А., Краснова Л.И. Ремаксол в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии хронического гепатита С. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 11: 44-46.
4. Безбородкина Н.Н., Оковитый С.В., Кудрявцева М.В. и др. Морфометрия митохондриального аппарата гепатоцитов нормальной и цирротически измененной печени крыс. Цитология. 2008; 50: 228-236.
5. Безбородова О.А., Немцова Е.Р. Экспериментальное изучение ремаксола как препарата поддерживающей терапии при традиционной и высокодозной химиотерапии. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 5: 18-22.
6. Заривчацкий М.Ф., Каменских Е.Д., Мугатаров И.Н. Оценка эффективности применения ремаксола у больных циррозом печени. Хирургия. 2013; 3: 79-82.
7. Карелов А.Е., Пышная И.В., Митрохина М.В. и др. Эффективность ремаксола у онкологических пациентов с послеоперационной дисфункцией печени. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 7: 19-23.
8. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Применение Ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. Онкол. журн. им. П.А. Герцена. 2015; 4(6): 35-37.
9. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии. Онкол. журн. им. П.А. Герцена. 2016; 5(1): 42-46.
10. Кудрявцева М.В., Безбородкина Н.Н., Оковитый С.В., Кудрявцев Б.Н. Углеводный метаболизм при хронических поражениях печени. СПб.: Синтез-Бук, 2008; 176 с.
11. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений. Мат. всероссийск. научн. конф. СПб. 2004: 36-39.
12. Матякин Г.Г., Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М.М. Токсикомодифицирующее действие ремаксола при лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта. Стоматол. 2013; 6: 12-15.
13. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А. и др. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2015; 8: 47-52.
14. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. Клин. мед. 2012; 90 (9): 69-74.
15. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор Ру. Гастроэнтерол. 2015; 12 (113): 30-33.
16. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. Химико-фарм. журн. 2015; 9: 24-28.
17. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Говорова Н.В. и др. Место ремаксола, как гепатопротектора и антиоксиданта в интенсивной терапии распространенного перитонита. Анестезиол. и реаниматол. 2015; 6: 24-28.
18. Павелкина В.Ф., Амплеева Н.П. Сравнительная эффективность гепатотропной активности ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах. Экспер. и клин. фармакол. 2014; 12: 17-21.
19. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С. и др. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). Клин. мед. 2010; 1: 62-66.
20. Суханов Д.С., Романцов М.Г. Эффекты гепатопротектора при поражении печени у больных туберкулезом органов дыхания. Успехи современного естествознания. 2008; 10: 40-50.
21. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами. РМЖ. 2009; 6: 22-25.
22. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации в эксперименте. Хирургия. 2011; 1: 56-60.
23. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование). Антибиотики и химиотерапия. 2011; 1-2: 12-16.
24. Суханов Д.С., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. и др. Цитопротективная активность сукцинатсодержащих препаратов на функциональную активность печени в эксперименте. Экспер. и клин. фармакол. 2010; 8: 35-38.
25. Суханов Д.С., Оковитый С.В., Яблонский П.К. и др. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. Антибиотики и химиотерапия. 2012; 5-6: 41-52.
26. Суханов Д.С. Антиоксидантные свойства ремаксола, реамберина и адеметионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 4: 45-48.
27. Суханов Д.С., Павлова М.В., Виноградова Т.И. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами. Туберкулез и болезни легких. 2013; 8: 50-56.
28. Суханов Д.С., Павлова М.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И. Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственным поражением печени. Антибиотики и химиотерапия. 2013; 58(1-2): 13-18.
29. Стельмах В.В., Козлов В.К. Метаболическая коррекция дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии. Тер. архив. 2013; 4: 71-76.
30. Стельмах В.В., Козлов В.К., Баранов В.Л. и др. Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы клинического применения. Мед. алфавит. Гастроэнтерол. 2013; 1: 40-46.

31. Стельмах В.В., Козлов В.К., Иванова В.Ф., Самусенко И.А. Эффективность инфузионного гепатотропного препарата ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. Тер. архив. 2015; 8: 67-72.
32. Ступин В.А., Басарболиева Ж.В., Агапов М.А. и др. Лечение нарушений функции печени у больных с механической желтухой доброкачественного генеза. Клини. мед. 2013; 11: 53-56.
33. Туманян С.В., Ярцева Д.В. Влияние гепатопротекторов на функциональную активность печени и эндотоксикоз у больных раком яичников. Хирургия. 2014; 11: 45-47.
34. Хороненко В.Э., Донскова Ю.С., Баскаков Д.С. и др. Профилактика печеночной недостаточности при обширных резекциях печени. Анестезиол. и реаниматол. 2014; 4: 33-38.
35. Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Стороженков М.М. Возможности «Ремаксол» для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. Вопр. онкол. 2013; 3: 369-374.
36. Шевырев Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. Антибиотики и химиотерапия. 2012; 7-8: 33-37.
37. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени. Consilium medicum (Гастроэнтерол.). 2009; 1: 27-31.
38. Яковлев А.Ю., Ниязатов А.А., Заречнова Н.В. и др. Влияние инфузионных антигипоксантов на циркуляцию микробного эндотоксина у больных с механической желтухой. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 2: 28-31.
39. Яковлев А.Ю., Чичканова А.С., Улитин Д.С. и др. Коррекция печеночной дисфункции при подготовке к системной лекарственной терапии больных злокачественными новообразованиями желчевыводящих путей. Вопр. онкол. 2012; 14: 555-558.
40. Au J.S., Navarro V.J., Rossi S. Drug-induced liver injury-its pathophysiology and evolving diagnostic tools. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011; 34 (1): 11-20.
41. Blad C.C., Tang C., Offermanns S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets. Nat. Rev. Drug Discovery. 2012; 11 (8): 603-619.
42. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. J. Clin. Inv. 2004; 114(2): 147-152.
43. Begriche K., Massart J., Robin M.A. et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol. 2013; 58(4): 1497-1507.
44. Day C., James O. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? Gastroenterol. 1998; 14: 842-845.
45. Deen P.M.T., Robben J.H. Succinate Receptors in the kidney. J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 22(8): 1416-1422.
46. Grattagliano I., de Bari O., Bernardo T.C. et al. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease-from origin to propagation. Clin. Biochem. 2012; 45: 610-618.
47. Gressner A.M., Schuppan D. Cellular and molecular pathobiology, pharmacological intervention, and biochemical assessment of liver fibrosis. Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford, UK: Oxford University Press, 1999: 607-629.
48. Nath B., Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases. Hepatol. 2012; 55(2): 622-633.
49. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. NEJM. 2006; 354 (7): 731-739.
50. Pessayre D. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. Drug Met. Rev. 2012; 44(1): 34-87.
51. Sheikh M.Y., Choi J., Qadri I. et al. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. Hepatol. 2008; 47(6): 2127-2133.
52. Sikuler E., Kravetz D., Groszmann R.J. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. Am. J. Physiol. 1985, 248: 618-625.
53. Tarantino G., Minno M.N.D., Capone D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? World J. Gastroenterol. 2009; 15 (23): 2817-2833.
54. Vidali M., Hidestrand M., Eliasson E. et al. Use of molecular simulation for mapping conformational CYP2E1 epitopes. J. Biol. Chem. 2004; 279 (49): 50949-50955.
55. Wu J.A., Danielsson A. Detection of hepatic fibrogenesis: a review of available techniques. Scand. J. Gastroenterol. 1995; 30: 817-825.
56. Yang S., Tan T.M., Wee A., Leow C.K. Mitochondrial respiratory function and antioxidant capacity in normal and cirrhotic livers following partial hepatectomy. Cell. Mol. Life. Sci. 2004; 61: 220-229.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени

С. В. Оковитый, С. В. Радько

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия

Цель обзора: проанализировать роль митохондриальной дисфункции в формировании поражений печени различной этиологии.

Основные положения. Ожирение и сопутствующая ему инсулинорезистентность (ИР) способствуют развитию неалкогольной жировой болезни печени. ИР приводит к усиленной продукции свободных жирных кислот, значительная часть которых попадает в печень. Чтобы сдерживать накопление жира в печени, увеличивается митохондриальное окисление жирных кислот, что без сопутствующей регуляции дыхательной цепи способствует образованию избытка активных форм кислорода и приводит к развитию митохондриальной дисфункции, играющей важную роль в инициации окислительного стресса и последующего прогрессирования стеатоза печени.

Заключение. Раскрытие механизмов формирования митохондриальной дисфункции при патологии печени может служить основой для разработки рациональной диагностической и терапевтической стратегии.

Ключевые слова: печень, стеатоз печени, митохондриальная дисфункция.

Mitochondrial Dysfunctions Role in Pathogenesis of Different Liver Disorders

S. V. Okovityi, S. V. Padko

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy

Objective of the Review: To analyze mitochondrial dysfunctions role in the development of liver disorders of various etiology.

Key Points: Obesity and related insulin resistance (IR) contribute to the development of nonalcoholic fatty-liver disease. Insulin resistance enhances the production of free bile acids, most of which are transported to the liver. Mitochondrial oxidation of fatty acids is activated in order to reduce fat accumulation in the liver. If regulation of the respiratory chain does not accompany these processes, an excessive formation of reactive oxygen species will occur, resulting in mitochondrial dysfunction. The latter is a key trigger of oxidative stress and the subsequent progression of hepatic steatosis.

Conclusion: Understanding the mechanisms leading to mitochondrial dysfunction in liver disorders can be a basic component in the development of optimal diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords: liver, hepatic steatosis, mitochondrial dysfunction.

В последние годы особый интерес отечественных и зарубежных исследователей вызывает проблема профилактики и лечения жировой болезни печени. В контексте

этого митохондриальная дисфункция, формирующаяся при данном заболевании, рассматривается как один из ведущих патогенетических факторов, поскольку является промежу-

Оковитый Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России. 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14. E-mail: sergey.okovityi@pharminnotech.com

Радько Степан Владимирович — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России. 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14. E-mail: stepan.radko@pharminnotech.com

точным звеном между избыточным поступлением свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоциты и развитием окислительного стресса.

РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ ГОМЕОСТАЗЕ В ПЕЧЕНИ

Митохондрии являются наиболее многочисленными оргanelлами гепатоцитов, занимающими примерно 20% объема клеток. Важнейшая роль митохондрий в клеточной энергопродукции в ходе окислительного фосфорилирования обусловлена чрезвычайно высокими потребностями гепатоцитов в АТФ, которые определяются такими энергозависимыми процессами, как секреция желчных кислот, глюконеогенез, протеинсинтез, образование мочевины, сохранение ионного гомеостаза, обмен холестерина и многие другие. Именно поэтому повреждение митохондрий и нарушение их функций приводят к самым тяжелым последствиям для гепатоцитов, вплоть до их гибели [2, 3].

При адекватном кровоснабжении большая часть ацетил-КоА образуется за счет окисления СЖК, а остальное количество — за счет декарбоксилирования пировиноградной кислоты, одна часть которой образуется в процессе гликолиза, а другая — из лактата, поступающего в клетку из крови. Гепатоциты получают АТФ благодаря расщеплению ацетил-КоА в цикле Кребса, при этом основными источниками энергии выступают глюкоза и СЖК. По сравнению с гликолизом катаболизм СЖК требует большего количества кислорода для синтеза эквивалентного количества АТФ. Митохондрии ответственны за окисление как коротко-, так и средне- и длинноцепочечных жирных кислот (ЖК), в то время как β -окислению в пероксисомах подвергаются только длинноцепочечные ЖК [2].

Метаболизм СЖК зависит от различных факторов: уровня малонил-КоА, соотношения ацетил-КоА/КоА и доступности субстратов. Долгосрочное регулирование этого процесса опосредуется влиянием на ядерные транскрипционные факторы, такие как рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPARs). Ингибирование митохондриального β -окисления ЖК в результате действия различных факторов (генетический дефект, лекарственное воздействие, нарушение метаболизма, разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях) в конечном счете приводит к внутриклеточному накоплению СЖК и повреждению клеточных структур (рис.) [3, 7, 8].

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

С. Day и соавт. в 1998 г. выдвинули оригинальную гипотезу формирования стеатоза печени при неалкогольной жировой болезни печени. Согласно ей первым толчком в патогенезе заболевания является избыточное поступление в гепатоциты СЖК, на фоне которого развивается оксидативный стресс (второй толчок). Утрата клеточного контроля над процессами свободнорадикального окисления приводит к повреждению клеточных мембран и ферментов, истощению фонда эндогенных антиоксидантов, увеличению секреции провоспалительных цитокинов с инициацией апоптоза или некроза гепатоцитов, формированием воспаления, а в дальнейшем фиброза печени и увеличением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [6].

В процессе развития стеатоза печени происходит метаболическая адаптация, направленная на ограничение

скорости и выраженности этого процесса. Главный механизм — стимуляция митохондриального и пероксисомального окисления СЖК, которое призвано утилизировать избыток субстрата с увеличением производства АТФ, расходующегося в первую очередь для липогенеза и глюконеогенеза. Так, увеличение митохондриального окисления СЖК было обнаружено у пациентов с жировым гепатозом и у тучных пациентов с признаками метаболического синдрома. У грызунов аналогичный процесс индуцировался перекармливанием или введением L-глутамата натрия [3].

В ходе митохондриального окисления СЖК образуется ацетил-КоА, который окисляется в цикле Кребса с образованием восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН), сукцината и гуанозинтрифосфата. Далее сукцинат и НАДН поступают в дыхательную цепь с образованием АТФ. Большинство электронов в дыхательной цепи мигрируют вдоль нее, чтобы, достигнув цитохром С-оксидазы (дыхательный комплекс IV) при участии протонов, восстановить кислород, образуя воду. Однако частичная утечка электронов из дыхательных комплексов I и III приводит к образованию активных форм и соединений кислорода (АФСК), например гидроксильного радикала. В норме он инактивируется супероксиддисмутазой до перекиси водорода, которая в дальнейшем разрушается глутатионпероксидазой. Таким образом, большинство митохондриальных АФСК обычно нейтрализуются, а оставшиеся выполняют роль сигнальных молекул. Однако любое значительное усиление деятельности митохондриальной дыхательной цепи может вызвать перепроизводство АФСК, спровоцировав окислительный стресс. Повышенный приток СЖК в митохондрии может поставить под угрозу функции митохондрий, вызвав разобщение процессов окисления и фосфорилирования и гиперпродукцию АФСК [4, 8]. Таким образом, митохондриальная дисфункция, результатом которой является несоответствие энергопродукции в ходе окислительного фосфорилирования энергетическим потребностям клетки, выступает фактором, предшествующим развитию оксидативного стресса при стеатозе печени (см. рис.).

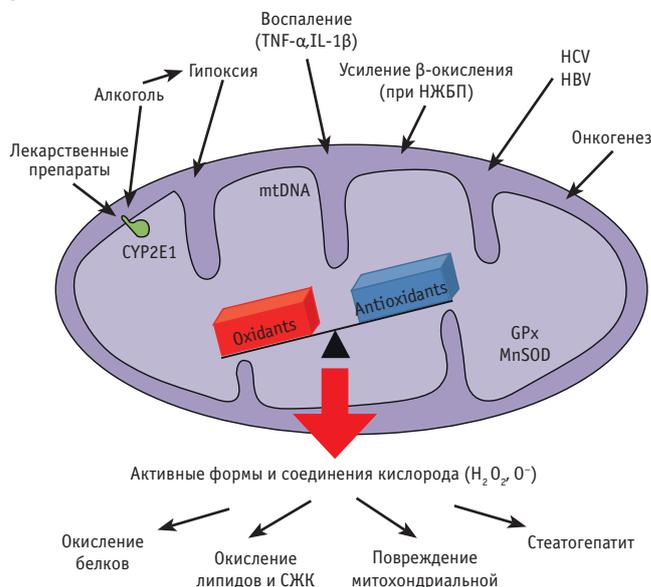
Утечка электронов из дыхательной цепи приводит к митохондриальной недостаточности и накоплению СЖК в цитозоли. В этом случае ряд авторов обнаружили прогрессивное снижение активности II комплекса дыхательной цепи (сукцинатоксидазы) при относительно неизменной или несколько сниженной активности I дыхательного комплекса [3].

Активность II комплекса, а соответственно и энергопродукцию, можно определенное время поддерживать при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене — сукцината (янтарной кислоты). Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса при гипоксии угнетается позже, чем НАД-зависимые оксидазы (ФАД — флавинадениндинуклеотид, НАД — окисленная форма никотинадениндинуклеотида) [1].

Накопление СЖК в цитозоли активирует альтернативные пути пероксисомального и микросомального окисления СЖК, в результате чего образуется еще большее количество АФСК. В начальной стадии пероксисомального окисления образование перекиси водорода происходит в результате действия ацетил-КоА-оксидазы, которая отдает электроны непосредственно молекулярному кислороду. Микросомальное окисление СЖК (ω -окисление), катализируемое ферментами цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A10, CYP4A14), формирует АФСК путем флавопротеиноопосредованной передачи электронов на молекулярный кислород. Кроме того, дикарбоновые кислоты — еще один продукт микросомального окисле-

Рис. Роль повреждающих факторов в развитии гиперпродукции активных форм и соединений кислорода при митохондриальной дисфункции [7].

Примечание. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; СЖК — свободные жирные кислоты; HBV — вирус гепатита В; HCV — вирус гепатита С; И — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли



ния СЖК — могут ухудшать функцию митохондрий, разобщая окислительное фосфорилирование [4, 11].

Нарушение электронного потока в дыхательной цепи также уменьшает повторное окисление НАДН в НАД⁺. Одним из следствий падения уровня НАД⁺ является снижение окисления пирувата пируватдегидрогеназным комплексом. В результате пируват недостаточно утилизируется и из-за высокого соотношения НАДН/НАД⁺ превращается в лактат, накопление которого может вызвать молочный ацидоз. Другим следствием относительного недостатка НАД⁺ и ФАД является уменьшение β -окисления ЖК, которые могут эстерифицироваться с образованием триглицеридов, откладывающихся затем в гепатоцитах в жировых вакуолях или включающихся в липопротеиды очень низкой плотности [11]. Острое, выраженное нарушение митохондриального окисления ЖК, как правило, вызывает микровезикулярный стеатоз. Когда нарушение имеет затяжной характер, возникают смешанные формы стеатоза.

Неинвазивный функциональный тест с кетоизокапроновой кислотой, использующийся для оценки функций митохондрий у пациентов с жировой болезнью печени, показал, что по мере прогрессирования стеатоза в стеатогепатит митохондриальное декарбоксилирование кетоизокапроновой кислоты прогрессивно снижается, это свидетельствует о падении интенсивности клеточного дыхания [3].

Хроническое употребление алкоголя является независимым фактором развития и прогрессирования митохондриальной дисфункции. При этом происходят изменения в структуре (набухание, изменение размера и формы) и функциях митохондрий. Кроме того, алкоголь может влиять на состав фосфолипидов, изменяя проницаемость мембран, хотя достоверно не известно, влияет ли это на функции

митохондрий. Показано, что митохондрии из печени животных, подвергавшихся воздействию алкоголя, содержат пониженное количество компонентов дыхательной цепи и ферментного комплекса, который опосредует производство АТФ. В результате скорость синтеза АТФ в митохондриях печени снижается. Наконец, алкоголь может изменять содержание белка в митохондриях, что влияет на их способность синтезировать АТФ [5].

Алкоголь вызывает относительный недостаток кислорода в печени за счет расходования его в процессе детоксикации. При работе алкоголь- и ацетальдегиддегидрогеназы происходит быстрое истощение пула НАД⁺ [9]. Кроме того, употребление алкоголя обуславливает увеличение проницаемости стенок кишечника, что, в свою очередь, приводит к росту поступления бактериальных эндотоксинов в кровь, провоцируя иммунный ответ, повышая активность клеток печени и потребление ими кислорода. Развивающаяся при этом гипоксия значительно снижает способность митохондрий к производству АТФ [5].

Инфицирование гепатотропными вирусами также может приводить к развитию митохондриальной дисфункции. Установлено, что одним из мест локализации core-протеина HCV является митохондриальная мембрана. Это облегчает

вход Ca²⁺ в митохондрии и индуцирует увеличение проницаемости их мембран. Происходит стимуляция электронного транспорта, что влечет за собой повышение продукции АФСК, которое обуславливает рост активности NO-синтазы, участвующей в процессах воспаления, повреждения ДНК и гибели клеток. Истощение пула восстановленного глутатиона и потеря митохондриями цитохрома С нарушают функции митохондрий и приводят к еще большему производству АФСК в гепатоцитах. Дополнительно происходит снижение плотности рецепторов к адипонектину, что способствует развитию системной резистентности к инсулину и другим метаболическим аномалиям [10, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценка роли митохондриальной дисфункции обеспечивает более глубокое понимание патогенеза заболеваний печени и может служить основой для разработки рациональной диагностической и терапевтической стратегии. Разработка препаратов, способных корригировать митохондриальное окислительное фосфорилирование и восстанавливать активность дыхательной цепи, позволит повысить эффективность фармакотерапии у больных с различными заболеваниями печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянова Л. Д. Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений // *Мат-лы Всерос. науч. конф. СПб., 2004. С. 36–39.*
2. Оковитый С. В. Митохондриальная дисфункция при метаболическом синдроме // *Эффектив. фармакотерапия. 2015. № 16. С. 46–48.*
3. Begrich K., Massart J., Robin M. A., Bonnet F. et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology. 2013. Vol. 58. N 4. P. 1497–1507.*
4. Browning J. D., Horton J. D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // *J. Clin. Invest. 2004. Vol. 114. N 2. P. 147–152.*
5. Cunningham C. C., Van Horn C. G. Energy availability and alcohol-related liver pathology // *Alcohol Res. Health. 2003. Vol. 27. N 4. P. 291–299.*
6. Day C. P., James O. F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? // *Gastroenterology. 1998. Vol. 114. N 4. P. 842–845.*

7. Degli Esposti D., Hamelin J., Bosselut N., Saffroy R. et al. Mitochondrial roles and cytoprotection in chronic liver injury // *Biochem. Res. Int. 2012. ID: 387626.*
8. Grattagliano I., de Bari O., Bernardo T. C., Oliveira P. J. et al. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease — from origin to propagation // *Clin. Biochem. 2012. Vol. 45. N 9. P. 610–618.*
9. Leung T. M., Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol. 2013. Vol. 58. N 2. P. 395–398.*
10. Nath B., Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases // *Hepatology. 2012. Vol. 55. N 2. P. 622–633.*
11. Pessayre D., Fromenty B., Berson A., Robin M. A. et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury // *Drug Metab. Rev. 2012. Vol. 44. N 1. P. 34–87.*
12. Sheikh M. Y., Choi J., Qadri I., Friedman J. E. et al. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome // *Hepatology. 2008. Vol. 47. N 6. P. 2127–2133. ■*

Библиографическая ссылка:

Оковитый С. В., Радько С. В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 30–33.*

ТАКИЕ РАЗНЫЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

На правах рекламы

Е.А. Шевченко,
ветеринарный врач

Состояние печени – важный критерий оценки состояния здоровья животных. Печень выполняет очень много функций. Вот только некоторые из них:

- Обезвреживание токсичных продуктов, поступающих из желудочно-кишечного тракта;
- Синтез белков, их депонирование, преобразование аминокислот, образование мочевины и синтез креатина;
- Синтез и депонирование гликогена;
- Депонирование и обмен многих витаминов (А, РР, В, D, К), депонирование ионов железа, меди, цинка, марганца, молибдена и др.;
- Синтез большинства ферментов, обеспечивающих метаболические процессы;
- Регуляция равновесия между свертывающей и антисвертывающей системами крови, образование гепарина;
- Депонирование плазмы крови и форменных элементов, регуляция системы крови.

Все эти функции связаны с биохимическими трансформациями веществ, которые происходят непосредственно в гепатоцитах.

В большинстве случаев отклонения в работе печени выявляются в ходе рутинного обследования пациента. Наиболее часто встре-

чающийся диагноз – гепатопатия. Наиболее логичное назначение – гепатопротектор. Но какой?

В настоящее время на рынке существует ряд лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторной активностью. Можно ли назначить любой? Далеко не всегда! Ведь несмотря на неспецифичность симптоматики (за исключением желтухи), заболеваний печени большое количество: от воспалительных до дегенеративных, от заболеваний желчевыводящих путей до развития новообразований.

Различные заболевания печени требуют назначения гепатопротектора определенной «специализации». *Гепатопротекторы – лекарственные средства различных групп, повышающие устойчивость клеток печени к патологическим воздействиям, усиливающие их обезвреживающую функцию и способствующие восстановлению нарушенных функций. Как правило, гепатопротекторы содержат комплекс соединений, обладающих полезными свойствами.*

Что нам известно о составе и активных компонентах (ДВ) современных гепатопротекторов?

Одни вещества (**фосфолипиды, полиненасыщенные жирные**

кислоты) являются структурными компонентами клеточных мембран. В основе механизма действия таких препаратов (яркий пример – Эссенциале) лежит восстановление поврежденной клеточной мембраны путем непосредственного встраивания молекул фосфатидилхолина в поврежденную оболочку клетки. В результате этого происходит восстановление целостности гепатоцитов и возвращается их функциональная активность.

Такие вещества, как **адеметионин** (пример препарата – гептрал, гептор), повышают детоксикационную функцию печени, повышают устойчивость гепатоцитов к неблагоприятным факторам.

Гепатопротекторы, содержащие вышеописанные вещества, целесообразно назначать при **воспалительных и токсических поражениях** печени, когда имеет место структурное повреждение клеток печени. Однако при этом предполагается, что восстановление основных гепатоцеллюлярных циклов должно произойти за счет собственных возможностей гепатоцита, без дополнительной стимуляции.

В случае **хронических заболеваний печени** (например, при липидозе) такие гепатопротекторы малоэффективны, поскольку па-

тология развивается вследствие нарушения внутриклеточного метаболизма при сохранении целостности мембраны гепатоцитов. В этих случаях целесообразно использовать препараты, содержащие вещества-регуляторы гепатоцеллюлярных циклов.

Рассмотрим некоторые из них.

Орнитин и цитруллин, аргинин.

Главной метаболической ролью этих трех аминокислот у млекопитающих является участие в синтезе мочевины. Цикл мочевины, или орнитиновый цикл (цикл Кребса-Хензелейта), представляет последовательность биохимических реакций, в результате которых азотсодержащие продукты распада белков (в том числе токсичный аммиак) преобразуются в мочевины, выделяющуюся почками. Орнитиновый цикл протекает исключительно в печени. Нарушения работы печени, сопровождающиеся нарушением орнитинового цикла, достаточно критичны для кошек.

Упомянутый выше адеметионин (S-аденозилметионин) является активной формой метионина – незаменимой аминокислоты, обладающей мембранопротекторным и липотропным действием. Особая роль этой аминокислоты в обмене веществ связана с тем, что она содержит подвижную метильную группу (-CH₃), которая может передаваться на другие соединения. Метионин необходим для синтеза белков организма, участвует в реакциях деминерализации, трансметилирования, имеющих важное метаболическое значение (синтеза адреналина из норадреналина; синтеза креатина; метилирования азотистых оснований в нуклеотидах и др.; инактивации метаболитов (гормонов, медиаторов и др.) и обез-

вреживания чужеродных соединений, включая и лекарственные препараты и др.). Отдавая подвижную метильную группу, метионин способствует синтезу холина, с недостаточным образованием которого связаны нарушение синтеза фосфолипидов из жиров и отложение в печени нейтрального жира.

Холин – витаминоподобное вещество, обладающее мембранопротекторным действием (защищает мембраны клеток от разрушения и повреждения), регулирует обмен холестерина, препятствует развитию жировой дистрофии.

Инулин – регулятор углеводного обмена.

Флаволигнаны расторопши (препараты Легалон, Карсил и др.) стимулируют белковосинтетическую функцию печени, а также обладают антиоксидантным и противовоспалительным действием.

Лимонная и янтарная кислоты – участники цикла Кребса, или цикла трикарбоновых кислот. Цикл трикарбоновых кислот – ключевой этап дыхания всех клеток, использующих кислород, центр пересечения множества метаболических путей

в организме, промежуточный этап между гликолизом и электротранспортной цепью, важный источник молекул-предшественников для синтеза аминокислот, углеводов, жирных кислот.

Таким образом, ориентируясь на свойства отдельных компонентов, можно подобрать гепатопротектор, наиболее эффективный при конкретном заболевании.

Ковертал – ветеринарный гепатопротектор, содержащий в своем составе растительный комплекс: Silybum marianum, Lycopodium, Chelidonium, Colocynthis, Taraxacum, Veronica. Комбинация активных компонентов этого препарата (**Таб. 1**) позволяет не только защитить клетки печени, но и поддерживать уровень их активности, необходимый для обеспечения жизненно важных процессов.

Основные эффекты препарата:

- нормализация обменных процессов;
- улучшение детоксикационной функции печени;
- противовоспалительное действие;
- цитопротекторное действие;
- стимуляция репаративных процессов.

Ковертал поддерживает структурную целостность гепатоцитов, повышает детоксикационные возможности печени, стимулирует репарацию (цитопротекторное действие Ковертала подтверждено гистологическими исследованиями).

При хронических заболеваниях печени, сопровождающихся морфологическими изменениями (липидоз, зернистая дистрофия), активация и регуляция гепатоцеллюлярных циклов



Табл. 1

Активные компоненты препарата Ковертал	
Компонент	Источник
Флаволигнаны расторопши: силибинин, силикрестин, силибин	<i>Silybum marianum</i> (расторопша пятнистая)
Полиненасыщенные жирные кислоты	<i>Lycopodium clavatum</i> (плаун булавовидный)
Ликоподин	
Цитруллин	<i>Colocynthis</i> (горькая тыква)
Лимонная и янтарная кислоты	<i>Chelidonium majus</i> (чистотел большой)
Инулин	<i>Taraxacum</i> (одуванчик)
Холин	
Метионин	
Лейцин	
Аргинин	
Хелидонин	<i>Chelidonium majus</i> (чистотел большой)
Горечи и дубильные вещества	<i>Veronica officinalis</i> (вероника лекарственная)

является первоочередной задачей. Ковертал активно регулирует биохимические каскады (орнитинный цикл, обмен глюкозы, триглицеридов и проч.) и энергетический обмен (цикл Кребса), за счет чего восстанавливает и поддерживает необходимую интенсивность биохимических превращений (биотрансформаций) в клетках печени. В настоящее время отмечается рост метаболических заболеваний среди животных. Считается, что основная причина такого роста – особенности питания и образа жизни, а также неконтролируемый приём лекарственных препаратов, особенно антибиотиков.

В случаях, когда заболевание печени сопровождается другими заболеваниями, требующие приема лекарственных препаратов, способность Ковертала обеспечивать нормальную биотрансформацию лекарств является несомненным преимуществом.

При воспалительных заболеваниях, сопровождающихся поражением печени, Ковертал оказывает дополнительную защиту и препятствует повреждению гепатоцитов провоспалительными агентами, поскольку содержит компоненты, обладающие мембранопротекторным, противовоспалительным и антиоксидантным действием.

При эндогенной интоксикации Ковертал активизирует процессы трансформации токсичных веществ (в частности аммиака, продуктов гемолиза и др.).

Дополнительным преимуществом является способность Ковертала контролировать перистальтику кишечника, которая часто бывает нарушена при хронических заболеваниях печени и сопряженных заболеваниях ЖКТ (проявляется нерегулярным стулом, запорами). Ковертал реализует это действие прямо – через холинореактивные системы и косвенно – посредством регуляции синтеза и выделения желчи.

Применение Ковертала в клинической практике

При заболеваниях желчевыводящих путей (кроме заболеваний обструктивного характера) и заболеваниях печени, связанных с нарушением синтеза и выведения желчи, Ковертал – это препарат выбора. Почему? Во-первых, известно, что желчегонные средства при данных патологиях необходимо применять с осторожностью. Во-вторых, ряд гепатопротекторов вообще не влияет на желчеобразующую функцию печени (эссенциальные фосфолипиды), а отдельные (адеметионин) могут контролировать только первые этапы. Ковертал же позволяет контролировать процесс синтеза желчи, ее выведение и продвижение по желчевыводящей системе (препятствует развитию холестаза и воспаления).

При тяжелых отравлениях (поражениях печени) целесообразна комбинация Ковертала с Гептралом, поскольку последний обладает сильным детоксикационным действием. Применение Гептрала в монотерапии будет менее эффективно, поскольку не позволяет полноценно контролировать функциональную активность гепатоцита. Сочетанное применение позволит сохранить и восстановить нарушенные функции печени, стимулировать регенерацию, минимизировать риск развития фиброза.

Ковертал эффективен при хронических заболеваниях печени, в том числе и у пожилых животных, поскольку обладает способностью (за счет янтарной и лимонной кислот) стимулировать цикл Кребса – основной путь получения энергии в клетке. При этом клетка получает дополнительные энергетические резервы и способна реагировать на действие

других компонентов препарата Ковертал, запускающих процессы коррекции патологических гепатоцеллюлярных каскадов.

Клинический случай

Кот, питерболд, 5 лет, не кастрирован. Питание смешанное.

Жалобы владельца: снижение аппетита, активности, сухость кожных покровов, нерегулярный стул, запоры, периодическая рвота.

Лабораторные исследования:

Клинический анализ мочи: цвет – темно-желтый, билирубинурия.

Клинический анализ кала: цвет – светлый, нейтральный жир +++, мыла +++.

Биохимический анализ крови: увеличение АЛТ, щелочной фосфатазы, снижение общего белка.

Предварительный диагноз – холангит. Рекомендовано дальнейшее обследование.

В качестве гепатопротектора назначен Ковертал – видимые улучшения появились на 3 день. Моча стала светлая, кал коричневый, регулярный. По окончании лечения (14 дней) аппетит и активность вернулись к прежнему уровню, результаты лабораторных исследований – без отклонений.

Клинический случай

Собака, уиппет, 15 лет.

Жалобы владельца: сниженная активность, периодические потери сознания (несколько раз в день).

Биохимический анализ крови: гипогликемия (глюкоза 2,5 ммоль/л), высокий уровень ЛДГ (545 ед/л), АСТ (74 ед/л), АЛТ (102 ед/л), обще-

го билирубина (15,5 мкмоль/л), прямого билирубина (10,1 мкмоль/л).

Назначен Ковертал подкожно 1 раз в день. После первых 7 дней состояние животного улучшилось, количество приступов сократилось (единичные в течение недели). После 16-дневного курса препарата Ковертал: глюкоза 5,1 ммоль/л, ЛДГ 110 ед/л, АСТ 49 ед/л, АЛТ 90 ед/л, общий билирубин 7,5 мкмоль/л, прямой билирубин 5,1 мкмоль/л. Лечение продолжено до 21 дня. Приступы прекратились. Рекомендовано регулярное обследование.

Таким образом, Ковертал может являться как препаратом первого выбора, так и препаратом для «долечивания» при различных поражениях печени во всех случаях, когда необходимо назначение гепатопротекторов. ■

Замедление процессов старения: в фокусе коэнзим Q₁₀

О.С.Медведев
МГУ им. М.В.Ломоносова

В основе прогрессирования различных кардиологических заболеваний, по мнению большинства ученых, лежит увеличение количества активных форм кислорода (АФК) и снижение возможностей биологической защиты – антиоксидантной системы. За последние 25 лет выработаны новые подходы в терапии хронической сердечной недостаточности, позволяющие продлить жизнь пациентам и сократить сроки пребывания в стационаре. По результатам контролируемых исследований коэнзим Q₁₀ (убихинон) показан как вспомогательный препарат для повышения физической активности и улучшения общего качества жизни больных с сердечной недостаточностью. В обзоре представлены последние сведения, касающиеся биохимических, физиологических и медицинских аспектов действия убихинона в организме человека. Коэнзим Q₁₀ является компонентом дыхательной цепи митохондрий. В последние годы активно изучаются антиоксидантные способности его восстановленной формы. В восстановленном виде коэнзим Q₁₀ встречается во всех клеточных мембранах, плазме крови и липопротеинах. Коэнзим Q₁₀ успешно предохраняет фосфолипиды мембран и липопротеины низкой плотности от перекисного окисления, а также белки мембран митохондрий и митохондриальную ДНК от повреждения свободными радикалами. Эти свойства коэнзима Q₁₀ не связаны с действием экзогенных антиоксидантов, хотя коэнзим Q₁₀ способен усиливать эффекты витамина Е, восстанавливая его из окисленной формы. Содержание Q₁₀ в тканях возрастает при оксидативном стрессе и падает с возрастом, в первую очередь в миокарде. Коэнзим Q₁₀ оказывает положительное действие при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, особенно при сердечной недостаточности у пожилых, старении кожи и нейродегенеративных заболеваниях.

Ключевые слова: старение, антиоксидантная терапия, коэнзим Q₁₀.

Retardation of aging processes: capabilities of coenzyme Q₁₀

O.S.Medvedev
Moscow State University named by
M.V.Lomonosov, Moscow

According to opinion of most scientists progression of different cardiovascular diseases related to increase of active forms of oxygen and suppress of antioxidative system. During last 20 years new approaches to treatment of chronic heart failure was developed. They le-

ad to decrease of mortality and duration of hospital stay. According to results of controlled trails coenzyme Q₁₀ (ubichinon) indicated as a supportive medication to increase physical capacity and quality of live in patients with heart failure. In this review latest data regarding biochemical, physiological and medical aspects of ubichinon in human body are presented. Influence of coenzyme Q₁₀ positive in cardiovascular diseases, especially in chronic heart failure in elderly, as well as in neurodegenerative disorders.

Key words: aging, antioxidant therapy, coenzyme Q₁₀.

Введение

На современном этапе развития человечества в большинстве развитых стран продолжительность жизни превышает 70–80 лет [51]. При этом тенденция к увеличению продолжительности жизни сохраняется на протяжении последних столетий. Изменения в демографической структуре общества, связанные с увеличением доли пожилых людей и снижением доли молодых, приводят к необходимости более активного участия людей пенсионного возраста в социальной жизни. Проблема профилактики старения и сохранения достаточно высокой активности у пожилых людей является актуальной и вызывает большой интерес у исследователей, медиков, социологов.

Основные признаки старения

Старение – закономерное онтогенетическое явление, которое влечет за собой снижение адаптационных возможностей организма. Начальные признаки старения человеческого организма начинают проявляться ближе к 30 годам, когда впервые становятся заметны морщины, сухость кожи. Но это только внешние признаки – стареет весь организм. После 30 лет снижается физическая активность человека, что особенно заметно на примере спортсменов, у большинства из которых в этом возрасте завершается карьера.

С возрастом чувствительность к стрессам у человека повышается, а последствия становятся все более серьезными и продолжительными.

После 70 лет особенно снижается работоспособность сердечной мышцы. Восстановление активности кардиомиоцитов после физической нагрузки происходит значительно медленнее. Это связано с недостаточной выработкой энергии в клетках сердца и уменьшением содержания коэнзима Q₁₀.

Одним из важных элементов старения организма является постепенное уменьшение общего количества клеток в органах и тканях, что проявляется в падении мышечной массы (скелетная мускулатура), снижении числа кардиомиоцитов, существенном сокращении числа нейронов в ЦНС – в отдельных участках мозга на 10% за 10 лет.

Причины старения

В данный момент доминируют две теории старения организма – генетическая и митохондриальная.

Исходя из генетической теории, старение – генетически запрограммированный процесс, который был выработан в результате эволюции. В основе лежит так называемый лимит Хейфлика – ограниченное число делений клеток организма. При каждом делении клетки укорачивается особая, бессмысловая

часть ДНК. В итоге она сокращается настолько, что дальнейшее укорочение ДНК ведет только к гибели клетки. Известно, что в печени стариков длина бессмысловой части ДНК вдвое короче, чем длина той же части ДНК у 8-летних детей. Согласно митохондриальной теории старения [1], ДНК митохондрий в течение жизни мутирует под действием свободных радикалов. Накапливаясь, мутации приводят к искаженному кодированию белков дыхательного комплекса. Нормальный перенос электронов прекращается, взамен генерируются активные формы кислорода (АФК). Снижение синтеза АТФ в митохондриях приводит к энергодифициту. При накоплении мутаций митохондриальной ДНК снижается активность комплекса IV цепи переноса электронов – цитохром-С-оксидазы (СОХ) [2]. Но сильнее всего страдает от АФК комплекс I, поскольку он содержит 7 из 13 кодируемых митохондриальной ДНК субъединиц. Обнаружено, что с возрастом активность комплекса I в митохондриях головного мозга и печени у крыс и в тромбоцитах человека падает. Поскольку комплекс I определяет скорость аэробного дыхания, его изменения отражаются на всем окислительном фосфорилировании [3]. Нарушение транспорта электронов в митохондриях скелетных мышц также увеличивается с возрастом [53].

Поломки в молекулах ДНК митохондрий решающие для энергетического баланса организма в целом. Повреждающее действие свободных радикалов на ДНК предотвращают антиоксиданты. Одним из наиболее изученных эндогенных антиоксидантов является коэнзим Q_{10} , способный во многом предупредить возрастные изменения в митохондриях

[4]. В дополнение к перечисленным факторам после 30 лет у людей постепенно увеличивается содержание гидрохинонооксидазы (arNOX) – мембранного белка, способного производить АФК, которые в свою очередь повреждают циркулирующие липопротеины, что делает последние более атерогенными [52].

Биологическое значение коэнзима Q_{10}

Коэнзим Q_{10} (Q_{10}) – жирорастворимое витаминоподобное вещество.

Q_{10} встречается в организме человека буквально повсюду, с чем связано его второе официальное название – «убихинон» (от лат. *ubique* – везде, повсюду). Внутри клеток Q_{10} в основном содержится в митохондриях (40–50%). В сердечной мышце этого вещества вдвое больше, чем в любом другом органе или ткани.

Сегодня известны две основные функции Q_{10} в живых организмах.

Q_{10} участвует в выработке энергии в любой из клеток. Открытие роли Q_{10} в цепи переноса электронов, то есть его энергообразующей функции, отмечено Нобелевской премией. Коэнзим Q_{10} в митохондриях участвует в синтезе АТФ как переносчик электронов, сопрягающий процессы электронного транспорта и окислительного фосфорилирования. Он является необходимым звеном для передачи электронов с комплексов I и II на комплекс III дыхательной цепи. При недостатке Q_{10} (затруднении в передаче электронов по дыхательной цепи) комплексы I и III становятся основными генераторами супероксидрадикалов [54–56].

Другая важная функция Q_{10} – антиоксидантная. Q_{10} – единственный жирорастворимый антиоксидант, способный синтезироваться в организме человека и животных, а также постоянно регенерировать из окисленной формы с помощью ферментных систем.

Непосредственное (прямое) антиоксидантное действие Q_{10} заключается в улавливании свободных радикалов [9]. Благодаря свойству растворяться в жирах, Q_{10} наиболее представлен в липидных структурах – мембранах, липосомах, липопротеинах низкой плотности (ЛПНП). Концентрация Q_{10} в плазме крови пропорциональна концентрации ЛПНП. Окисление ЛПНП плазмы – один из пусковых моментов в атерогенезе (развитии атеросклероза) и других болезнях, связанных с усиленным образованием свободных радикалов. Q_{10} способен предупреждать развитие цепных реакций свободнорадикального окисления, в том числе перекисного окисления фосфолипидов клеточных мембран и липопротеинов плазмы [10–13].

Еще одно уникальное свойство коэнзима Q_{10} – постоянная регенерация его окисленной формы с помощью ферментных систем организма и антиоксидантов неферментной природы (аскорбата, альфа-токоферола), что возвращает ему антиоксидантную активность.

Опосредованное (непрямое) антиоксидантное действие Q_{10} состоит в предупреждении образования феноксил-радикалов альфа-токоферола, то есть в недопущении возможного прооксидантного действия альфа-токоферола [14–18].

Альфа-токоферол, или витамин Е, – другой жирорастворимый антиоксидант (плазмы крови человека), наряду с Q_{10} присутствующий в большом количестве во внутренней мембране митохондрий [19, 20]. При недостатке коэнзима Q_{10} альфа-токоферол в восстановленной форме начинает выступать в качестве прооксиданта, запуская реакции ПОЛ, в том числе окисление атерогенных ЛПНП.

Таким образом, Q_{10} как антиоксидант тормозит развитие атеросклероза двумя путями (посредством двух механизмов), улавливая свободные радикалы и предупреждая прооксидантное действие витамина Е.

Источники коэнзима Q_{10} в организме и дефицит коэнзима Q_{10}

Q_{10} биосинтезируется в организме человека в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи по мевалонатному пути [7, 21]. Активнее всего Q_{10} образуется в расходуемых большом количестве энергией клетках мышечной и нервной ткани. Нормальный интервал концентраций коэнзима Q_{10} в плазме крови здоровых взрослых людей обычно составляет от 0,4 до 2 мкг/мл с небольшими популяционными вариациями [57–60]. Вторым источником появления Q_{10} в организме является его поступление с пищей. Q_{10} содержится в таких продуктах, как жирная рыба (сардины, макрель), печень, сердце, почки, соевые бобы, орехи, и, в меньшем количестве, в овощах – капусте, моркови, луке, картофеле, шпинате и т.д. [93, 94]. Восполнить дефицит Q_{10} диетически сложно, поскольку в пище он содержится в микроколичествах. Рекомендованная доза приема Q_{10} в день в мире не установлена, что связано со способностью организма его синтезировать. Однако в обзоре литературы 2011 г. [90] указывается, что ежедневно можно принимать 200–300 мг Q_{10} (доза может быть ниже при использовании водорастворимых форм Q_{10} обладающих более высокой биодоступностью).

Одной из причин дефицита Q_{10} в организме могут быть изменения в генах, участвующих в синтезе Q_{10} . Например, изменения в генах *COQ2* и *PDSS2* были выявлены у детей с энцефаломиопатиями, церебральной атаксией и чистой миопатией [92].

Быстрое истощение запасов Q_{10} наблюдается при интенсивных физических или психоэмоциональных нагрузках, тяжелых заболеваниях и операциях, приеме кардиотоксичных цитостатиков (доксорубина, адриамицина), а также при приеме таких широко используемых в клинике препаратов, как статины. Очень низкие уровни содержания Q_{10} отмечены при гипертиреозе [92, 93]. Содержание Q_{10} в тканях снижается по мере старения [22, 23].

У кардиологических больных содержание Q_{10} в организме на 25% ниже нормы. После 60 лет содержание Q_{10} в миокарде лишь наполовину соответствует уровню, регистрируемому в 20 лет [24].

Широко применяемые в мире при атеросклерозе ингибиторы фермента печени КоА-редуктазы, или статины, также тормозят способность организма вырабатывать коэнзим Q_{10} , воздействуя на общий для Q_{10} и холестерина мевалонатный путь биосинтеза. После применения статинов содержание Q_{10} в плазме может снижаться [25–27].

Чтобы получить рекомендованные 30 мг убихинона в сутки, удобнее использовать препараты Q_{10} . На фармацевтическом рынке представлены жирорастворимая и водорастворимая формы. Из них вторая обладает в 2–3 раза более высокой биодоступностью [28, 61]. Также Q_{10} входит в состав комбинированных антиоксидантных препаратов в тандеме с витамином Е.

Q_{10} при длительном назначении неспецифически встраивается в мембраны клеток, митохондрий и саркоплазматического ретикулума (СПР) [29], увеличивается его концентрация в тканях [30]. По данным исследований, при приеме в течение месяца содержание убихинона в миокарде превышает исходный уровень на 22% [31].

Препараты, содержащие коэнзим Q_{10} , практически не обладают токсичностью в широком диапазоне доз. Имеются литературные данные о том, что назначение в дозе 1200 мг/сут используется при лечении больных болезнью Паркинсона – и даже применение 3 г/сут в течение 18 мес никакими видимыми побочными эффектами не сопровождалось. В недавно опубликованном исследовании японских авторов, вводивших Q_{10} крысам и собакам в дозах от 300 до 1200 мг/кг/сут в течение 13 нед, не отмечалось влияний на массу, прием пищи, ЭКГ, не обнаружено изменений со стороны системы крови или почек. Определенная ими безопасная доза (не вызывающая побочных эффектов – NOAEL) была более 600 мг/кг/сут при введении в течение более 3 мес [62]. В пересчете на массу среднего человека (70 кг) эта доза составляет 42 г/сут.

Практическое отсутствие побочных действий – одно из главных достоинств Q_{10} . Очень редко (в 0,75% случаев) при приеме Q_{10} возможны нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, изжога, боли в подложечной области, а также кожные аллергические высыпания. С осторожностью необходимо подходить к включению Q_{10} в рацион беременных или кормящих, при нарушении желчевыведения и печеночной недостаточности.

Практическое применение коэнзима Q_{10} Влияние на скелетные мышцы

Согласно митохондриальной теории старения, у пожилых на фоне сниженной синтеза Q_{10} в первую

очередь страдает мышечная ткань, требующая интенсивных энергозатрат. Это справедливо как для скелетной мускулатуры, так и для миокарда.

Предполагается, что благодаря способности улавливать свободные радикалы, Q_{10} нормализует работу дыхательной цепи в митохондриях, улучшает синтез АТФ в клетках поперечнополосатой мускулатуры. Возрастная перестройка мышечной ткани задерживается, и соотношение разных типов мышечных волокон приближается к уровню молодых. Таким образом, Q_{10} благотворно влияет на скелетную мускулатуру пожилых [32]. Анализ механизмов положительного влияния Q_{10} на скелетные мышцы в эксперименте выявил снижение индекса окисляемости, возрастание активности каталазы, а также модуляцию возрастзависимых изменений в работе электронно-транспортной цепи в митохондриях мышц [63]. Многими авторами рекомендуется прием Q_{10} при длительном использовании статинов для профилактики миалгий и других нарушений со стороны скелетных мышц.

Применение в кардиологии

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее важным фактором риска развития таких опасных сердечно-сосудистых осложнений, как ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, инсульт, поражение почек, сердечная недостаточность. Несмотря на участие большого количества факторов в патогенезе АГ, считается общепризнанным участие оксидативного стресса в ее генезе. В большинстве экспериментальных моделей АГ: спонтанной гипертензии (крысы SHR), соль-чувствительной АГ, почечной, связанной с ожирением, общим фактором является избыточная продукция АФК [95].

В ряде ранних неконтролируемых исследований авторы отмечали понижение артериального давления при назначении Q_{10} [96, 97]. В дальнейшем в небольших рандомизированных исследованиях при назначении Q_{10} в дозах 100–120 мг/сут также отмечали снижение АД [98–101]. Метаанализ 12 клинических исследований на 352 больных доказывает гипотензивный эффект Q_{10} (дозы от 60 до 120 мг/сут, длительность приема от 6 до 12 нед) – систолическое АД снизилось на 16 мм рт. ст., диастолическое АД – на 8,2 мм рт. ст. [109]. К сходным выводам приходят и в более поздних исследованиях [110].

Важным компонентом патологии сердечно-сосудистой системы при АГ, ХСН и диабете является нарушение функции эндотелия, заключающееся в том, что при увеличении скорости кровотока в сосуде не происходит его адекватного расширения за счет выделения сосудорасширительных факторов, прежде всего оксида азота (NO) [70]. Близкие результаты были получены у больных с ишемической болезнью сердца, у которых Q_{10} не только уменьшал степень дисфункции эндотелия, но и вызывал увеличение максимального потребления кислорода [71]. В хорошо выполненном рандомизированном контролируемом исследовании итальянских ученых было показано, что после месячного введения пациентам Q_{10} в дозе 300 мг/сут содержание его в плазме превышало 2,5 мкг/мл и это сопровождалось возрастанием активности экстраклеточной супероксиддисмутазы (eSOD) и увеличением эндотелийзависимой расширительной реакции у коронарных больных [72]. Убедительные данные о увеличении потоко- и эндотелийзависимой вазодилатации получены в работе S.L.Hamilton и соавт. [78] у больных диабетом типа 2, получавших статины. Прием Q_{10} в

течение 12 нед в дозе 200 мг/сут сопровождался достоверным усилением эндотелийзависимой расширительной реакции, что, по мнению авторов, может на 10–25% уменьшить осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Важные результаты были получены в исследовании S.Chan и соавт. [102]. Авторы показали, что в сосудодвигательном центре продолговатого мозга (ядро RVLM) крыс со спонтанной гипертензией снижена активность I и III комплексов дыхательной цепи и повышено образование АФК. Микроинъекция Q_{10} в эту зону мозга нормализовала работу комплексов дыхательной цепи и понижала образование АФК. Результаты этого исследования впервые прямо показали патогенетическую роль оксидативного стресса в генезе нейрогенной АГ и способность Q_{10} подавлять образование АФК в ядре, ответственном за нейрогенный сосудистый тонус.

Ишемическая болезнь сердца и состояния ишемии-реперфузии

Наиболее хорошо исследовано положительное действие Q_{10} на миокард. Сердечная мышца, работающая без остановки всю человеческую жизнь, крайне чувствительна к дефициту АТФ. С годами по мере прогрессирования заболеваний доля функционально активных кардиомиоцитов падает. Пропорционально уменьшается содержание Q_{10} в сердце. Ряд опытов на животных и клинических исследований показал, что прием Q_{10} повышает сократительную способность миокарда, сокращает сроки пребывания в стационаре после операций на сердце, ускоряет реабилитацию после инфаркта миокарда, улучшает выживаемость кардиологических больных, особенно пожилого возраста.

Гидрофильную и липофильную формы Q_{10} вводили крысам в течение 6–8 нед. Содержание Q_{10} в миокарде возрастало. При этом сердце легче переносило оксидативный стресс при ишемии-реперфузии. Быстрее по сравнению с контрольной группой восстанавливалась сократительная способность миокарда. Скорость образования активных форм кислорода достоверно снижалась.

При добавлении в последующем в перфузат, омывающий выделенные сердца крыс, перекиси водорода (70 мкМ) выявлялись минимальные нарушения в работе митохондрий и других органелл кардиомиоцитов.

При введении после операции аортокоронарного шунтирования в рацион Q_{10} сокращается время реабилитации. В опыте на свиньях [33] Q_{10} давали по 5 мг/кг/сут в течение 1 мес. Концентрация Q_{10} в миокарде группы исследования после ишемии-реперфузии превышала начальный уровень на 30%, тогда как в контрольной группе уровень Q_{10} после ишемии снизился по сравнению с исходным. В сердце животных, получавших Q_{10} , отмечен меньший размер инфаркта, более низкий уровень креатинфосфокиназы (КФК) и маркера оксидативного стресса – малонового диальдегида (МДА), быстрее восстанавливалась сократительная способность левого желудочка. На фоне приема Q_{10} повысился уровень других эндогенных антиоксидантов – аскорбата и тиола, зарегистрирована индукция экспрессии мРНК-убиквитина.

В еще одном исследовании на старых крысах убихинон восстанавливал работоспособность миокарда, улучшал усвоение кислорода клетками сердца, повышал устойчивость сердечной мышцы к окислительному повреждению [34]. Достигнутые показатели соответствовали уровням, характерным для мо-

лодых крыс. Теми же учеными на взятых во время кардиохирургических операций трабекулах сердца установлено, что Q_{10} эффективно восстанавливает сократительную функцию сердечной мышцы у лиц старше 70 лет. У 122 больных в возрасте 66 лет, перенесших оперативное вмешательство на сердце, на фоне приема Q_{10} достигнуты лучшие показатели работы митохондрий кардиомиоцитов, насосной функции сердца. После операции миокард больных из группы исследования в 1,5 раза быстрее восстанавливал исходные свойства. Время пребывания в стационаре сократилось с 9 до 7 дней.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Развитие ХСН является логическим итогом повреждения миокарда в результате длительной нагрузки сердца давлением (в результате АГ), выключения и некроза части миокарда в результате инфаркта, гипертрофии миокарда, миокардитов и других патологических состояний.

В работе S.Sander и соавт. [64] проанализированы результаты 10 исследований, в которых регистрировали фракцию выброса, и 2 исследований, в которых измеряли сердечный выброс у больных ХСН, принимавших от 60 до 200 мг коэнзима Q_{10} в сутки в течение 1–6 мес. В среднем фракция выброса возросла на 3,7%, а сердечный выброс – на 0,28 л/мин.

Убедительные данные о роли коэнзима Q_{10} в прогрессировании и прогнозе сердечной недостаточности были получены в исследовании S.L.Molynieux и соавт. [65]. Авторы периодически обследовали группу из 236 больных (средний возраст 77 лет), у которых измеряли содержание в крови коэнзима Q_{10} , NT-proBNP и ряда других показателей на протяжении 5,8 лет. Детальный статистический анализ позволил сделать заключение, что существует тесная корреляция между снижением уровня коэнзима Q_{10} и смертностью больных с ХСН. Чем ниже уровень Q_{10} , тем хуже прогноз заболевания. Эта связь была даже более сильной, чем зависимость от уровня NT-proBNP.

При использовании Q_{10} в стационаре в комплексе с метаболической терапией и ЛФК повышалось качество жизни пожилых кардиологических больных. Достигнутое улучшение сохранялось и после операций на сердце при отмене метаболических препаратов и ЛФК. На молекулярном уровне снижалась интенсивность оксидативного стресса, способствующего прогрессированию сердечной патологии [35].

Согласно вышесказанному, недостаток Q_{10} может способствовать развитию ХСН, и наоборот, в ряде клинических исследований установлено, что при ХСН и кардиомиопатиях уровень Q_{10} в миокарде снижен (до 50% от исходного) [36]. Снижение уровня Q_{10} соответствует степени тяжести ХСН.

В патогенезе ХСН существенное значение имеет оксидативный стресс. Доказательства получены в ряде опытов на животных и в клинических исследованиях, в которых продемонстрирована усиленная генерация свободных радикалов наряду со снижением уровня антиоксидантов [37, 38]. Это неудивительно, поскольку ряд факторов, связанных с ХСН, таких как активация симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, повреждение мелких сосудов при реперфузии, повышение выработки цитокинов и частота мутации митохондриальной ДНК (особенно комплекса I), способствуют образованию свободных радикалов, что вызывает оксидативный стресс.

В независимых исследованиях продемонстрировано, что из всех пациентов с сердечной недостаточностью, которым ежедневно давали по 100 мг уби-

хинона, более чем у 75% улучшались дыхательные функции, уменьшались отек и тахикардия – и все это без каких-либо побочных действий [24, 39, 40]. Так, в плацебо-контролируемом исследовании 641 больному с ХСН III–IV ФК в течение 1 года на фоне обычного лечения вводили коэнзим Q_{10} в дозе 2 мг/кг/сут. Отмечено значительное улучшение течения ХСН, реже выявлялись признаки застоя по малому кругу кровообращения, снизилось число повторных госпитализаций [41, 42].

Еще одно плацебо-контролируемое исследование включило пациентов 60–65 лет с ХСН II–III ФК. 18 человек получали по 150 мг Q_{10} в сутки. Спустя 3 мес в группе исследования достоверно улучшилось общее состояние больных. Дистанция, которую больные проходили за 6 минут, удлинилась на 21 м (с 351 м), тогда как в плацебо-группе, наоборот, уменьшилась на 16 м [43]. Указанные улучшения функциональных показателей больных могут отражать позитивные влияния Q_{10} как на сердечную, так и на скелетные мышцы пациентов.

Рекомендованная концентрация Q_{10} в плазме при терапии сердечной недостаточности и кардиомиопатии должна вдвое-втрое превышать исходный базовый уровень. Для этого на фоне стандартной терапии необходимо принимать ежедневно от 50 до 400 мг (в среднем 100–200 мг) убихинона. Диапазон доз столь широк из-за сильно варьирующей усвояемости препарата в каждом конкретном случае, которая может различаться на 300%. Первые результаты терапии проявляются спустя 1 мес от начала приема. Рекомендованная продолжительность приема препарата от 3–6 мес до 1 года [44, 45]. Необходимо подчеркнуть важность длительного приема убихинона. Однократный прием 50 мг Q_{10} у здоровых добровольцев не сопровождается изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы [66]. При введении препарата непосредственно перед реперфузией положительного эффекта на работу сердца не наблюдалось [46], что могло быть связано с тем, что повышение концентрации в крови и короткий промежуток времени были недостаточными для повышения его уровня в сердце.

Важно отметить, что положительный эффект Q_{10} отмечен не только у больных с систолической формой сердечной недостаточности (когда страдает сократительная функция сердца), но и в случаях диастолической формы ХСН (страдает функция расслабления, которая также энергозависима). У пациентов, получавших 200 мг Q_{10} в день, отмечали улучшение класса ХСН (NYHA) на 1 ед. или более, возрастала длина пройденного пути за 6 мин, толщина межжелудочковой перегородки и толщина задней стенки левого желудочка уменьшались более чем на 20% [67].

Авторы большого обзора 2009 г., представляющие 5 стран мира, приходят к заключению, что Q_{10} является безопасным и потенциально эффективным дополнением при терапии больных с ХСН [68].

Применение в неврологии

Наибольшее значение для практической неврологии имеет поиск новых путей профилактики и терапии нейродегенеративных заболеваний мозга, к которым относятся болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и ряд других.

Болезнь Паркинсона (БП) связана с прогрессирующей потерей дофаминовых нейронов в черной субстанции головного мозга. В большинстве случаев болезнь проявляется после 60 лет. Типичные симптомы БП – тремор в покое, нестабильность походки, ри-

гидность мышц и брадикинезия проявляются при потере около 80% дофаминовых нейронов. Одной из основных гипотез развития БП является оксидативный стресс, вызванный нарушениями метаболизма дофамина или нейротоксинами, попадающими в организм из окружающей среды, такими как ротенон, манеб или паракват (органические пестициды) [103]. Установлено, что при БП в черной субстанции мозга на 30–40% снижена активность комплекса I дыхательной цепи митохондрий, чего не наблюдается в других зонах мозга [104, 105]. С учетом вовлеченности оксидативного стресса в патогенез БП и других нейродегенеративных заболеваний большой интерес представляет применение Q_{10} в терапии для замедления прогрессирования заболевания. Фактором, который способствует развитию БП, также является снижение содержания Q_{10} с возрастом.

Проведены исследования по предупреждению интенсивной потери нейронов в мозге за счет применения антиоксидантных препаратов.

Ученые полагают, что дополнительный прием Q_{10} может опосредованно стимулировать эндогенный синтез дофамина, способствуя выработке энергии и тормозя превращение тирозина в Q_{10} . Тирозин является предшественником одновременно и дофамина, и Q_{10} , поэтому при возрастании концентрации Q_{10} трансформация тирозина в Q_{10} может замедляться, а синтез дофамина активироваться.

Основной проблемой при терапии БП и других заболеваний ЦНС является необходимость преодоления дополнительных барьеров для проникновения Q_{10} в мозг, прежде всего гематоэнцефалического барьера. Неудивительно поэтому, что положительные результаты в клинике были получены при назначении Q_{10} в дозах 1200 мг/сут и более [106, 107]. При использовании меньших доз Q_{10} , как правило, эффектов препарата не обнаруживали [108].

Применение в дерматологии

Антиоксидантные свойства Q_{10} и витамина Е активно используются организмом в поверхностном слое кожи – эпидермисе – для защиты от повреждающего действия ультрафиолета и вызванных им кислородных радикалов. Сосуществуют два защитных механизма. Один – предотвращение нарушения структуры молекул эластина и коллагена, которые являются «каркасом» кожи, обеспечивают ее эластичность. Другой – недопущение потери кожей жирных кислот и жирорастворимых соединений, что ведет к «сухости» кожи [47].

Показано, что местное применение Q_{10} на коже человека снижает глубину морщин [48]. Механизмы действия Q_{10} на кожу детально изучены в последние годы. АФК, возникающие в поверхностных слоях кожи под влиянием ультрафиолетового облучения (УФО), способствуют повышению синтеза металлопротеиназ (ММПs) в кератиноцитах и фибробластах кожи, которые, в свою очередь, разрушают волокнистые структуры в дермисе и вызывают образование морщин. На культуре человеческих кератиноцитов показано, что Q_{10} уменьшает образование интерлейкина-6, вызванное УФО. Через 24 ч после добавления Q_{10} уменьшается образование ММП-1. Пятидневное применение крема с 1% содержанием Q_{10} сопровождается уменьшением морщин, что подтверждено дерматологами [69]. Дополнительным механизмом защиты кожи может служить способность Q_{10} понижать возрастзависимый синтез гидроксинооксидазы – фермента, генерирующего АФК [52]. Наиболее сильно этот эффект проявляется у пациентов старше 60 лет.

В косметологии активно используется положительное влияние Q_{10} на кожу. Рекомендуется сочетанное наружное и внутреннее применение препаратов Q_{10} , поскольку при местном использовании Q_{10} затрагивает только самые поверхностные ороговевшие слои кожи, а глубже лежащие живые слои оказываются незатронутыми. Дополнительный прием Q_{10} особенно важен с учетом того факта, что под действием ультрафиолета содержание его в клетках кожи падает [49].

Японские исследователи [50] приводят доказательства того, что в процессе возрастных изменений кожи важнейшую роль играет генерация под действием ультрафиолета синглетного кислорода (фотостарение кожи). По мере старения в коже под действием ультрафиолета и кислорода снижается содержание основных антиоксидантов – аскорбата и Q_{10} . Как результат, растет количество перекисей липидов, нарушается структура кожи.

По мнению авторов исследования, именно Q_{10} и аскорбат являются первой линией защиты от свободных радикалов, формирующихся в коже. Также они поддерживают возможность антиоксидантного функционирования витамина Е. При недостатке Q_{10} и аскорбата витамин Е проявляет в основном прооксидантное действие, стимулируя окислительное повреждение клеток кожи.

Применение Q_{10} в офтальмологии

В сетчатке глаза, как и во многих других тканях, содержание Q_{10} с возрастом снижается. При сравнении концентраций Q_{10} в сетчатке людей моложе 30 и старше 80 лет было показано достоверное снижение уровня Q_{10} на 40% у пожилых людей [73]. В литературе имеются указания на защитный эффект Q_{10} в отношении нейронов сетчатки при повышении внутриглазного давления. Одним из механизмов защитного действия Q_{10} может служить угнетение выброса глутамата в сетчатке в ответ на ишемию, вызванную повышенным внутриглазным давлением [74]. Последующие исследования показали, что предупреждение выброса глутамата – не единственный механизм протективного действия Q_{10} при экспериментальной глаукоме [75]. Местное применение 0,1% раствора Q_{10} (глазные капли) предупреждало потерю ганглионарных клеток сетчатки после периода ишемии и реперфузии, вызванных временным повышением внутриглазного давления [76]. Анализ показал, что защитный эффект Q_{10} связан с угнетением апоптоза ганглионарных клеток, который мог быть вызван как химическим агентом (стауропоорином), так и хроническим повышением внутриглазного давления [77].

Заключение

Таким образом, совокупность освещенных в литературе экспериментальных и клинических данных убедительно свидетельствует об уменьшении содержания коэнзима Q_{10} с возрастом, что снижает потенциал эндогенной антиоксидантной системы организма. Одновременно, с возрастом интенсивнее образуются свободные радикалы, что является механизмом развития многих патологических проявлений у пожилых больных. Предупреждая окислительное повреждение клеточных мембран и липопротеинов, продлевая работоспособность митохондрий, коэнзим Q_{10} тормозит процесс старения. Коэнзим Q_{10} показан для профилактики развития целого ряда заболеваний, из которых наибольшее значение в структуре смертности имеют заболевания сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Linnane A.W. et al. Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. *Lancet*. 1989; 1: 642–645.
2. Kovalenko S.A. et al. Tissue-specific distribution of multiple mitochondrial DNA rearrangements during human aging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998; 854: 171–182.
3. Genova M.L., Pich M.M., Bernacchia A. et al. The Mitochondrial Production of Reactive Oxygen Species in Relation to Aging and Pathology. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004; 1011: 86–100.
4. Kagan T., Davis C., Lin L., Zakeri Z. Coenzyme Q₁₀ Can in Some Circumstances Block Apoptosis, and This Effect Is Mediated through Mitochondria. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 887:31–47.
5. Turunen M. et al. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Biomembranes*. 2004; 1660 (1–2): 171–199.
6. Beyer R.E. An analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant. *Biochem. Cell Biol.* 1992; 70: 390–403.
7. Ernster L., Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochem. Biophys. Acta*. 1995; 1271:195–204.
8. Turunen M. et al. Regulatory aspects of coenzyme Q metabolism. *Free Radic. Res.* 2002; 36:437–43.
9. Cadenas E., Hochstein P. P., Ernster L. Pro- and antioxidant functions of quinones and quinone reductases in mammalian cells. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 1992; 65: 97–147.
10. Forsmark P., Aberg F., Norling B. Inhibition of lipid peroxidation by ubiquinol in submitochondrial particles in the absence of vitamin E. *FEBS Lett* 1991; 285:39–43.
11. Stocker R., Bowry V. W., Frei B. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991; 88:1646–1650.
12. Forsmark-Andree P., Ernster L. Evidence for a protective effect of endogenous ubiquinol against oxidative damage to mitochondrial protein and DNA during lipid peroxidation. *Mol. Asp. Med.* 1994; 15: S73–S81.
13. Forsmark-Andree P., Lee C.P., Dallner G., Ernster L. Lipid peroxidation and changes in the ubiquinone content and the respiratory chain enzymes of submitochondrial particles. *Free Radic. Biol. Med.* 1997; 22: 391–400.
14. Maguire J.J., Kagan V., Ackrell A.C.B. Succinate-ubiquinone reductase linked recycling of alpha-tocopherol in reconstituted systems and mitochondria: requirement for reduced ubiquinone. *Arch. Biochem. Biophys.* 1992; 292: 47–53.
15. Noack H., Kube U., Augustin W. Relations between tocopherol depletion and coenzyme Q during lipid peroxidation in rat liver mitochondria. *Free Radic. Res.* 1994; 20: 375–386.
16. Stoyanovsky D.A., Osipov A.N., Quinn P.J., Kagan V.E. Ubiquinone-dependent recycling of vitamin E radicals by superoxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 1995; 323: 343–351.
17. Thomas S.R., Neuzil J., and Stocker R. Cosupplementation With Coenzyme Q Prevents the Prooxidant Effect of (alpha)-Tocopherol and Increases the Resistance of LDL to Transition Metal-Dependent Oxidation Initiation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, May 1, 1996; 16 (5): 687–696.
18. Lass A., Forster M. J., Sohal R. S. Effects of coenzyme Q₁₀ and alpha-tocopherol administration on their levels in the mouse: elevation of mitochondrial alpha-tocopherol by coenzyme Q₁₀. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 26: 1375–1382.
19. Burton G.W., Traber M.G. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annu. Rev. Nutr.* 1990; 10: 357–382.
20. Chow C. K. Vitamin E and oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 1991; 11: 215–232.
21. Maltese W.A., Aprille J.R. Relation of mevalonate synthesis to mitochondrial ubiquinone content and respiratory function in cultured neuroblastoma cells. *J. Biol. Chem.* 1985; 260: 11524–11529.
22. Karlsson J., Diamant B., Folkers K. Skeletal muscle and blood Q₁₀ in health and disease. Lenaz G. Barbabei O. Rabbi A. Battino M. eds. *Highlights in Ubiquinone Research*. Taylor & Francis, London, UK. 1990: 288–292.
23. Battino M., Gorini A., Villa R. F. Coenzyme Q content in synaptic and non-synaptic mitochondria from different brain regions in the ageing rat. *Mech. Aging Dev.* 1995;78:173–187.
24. Mortensen S.A. Perspectives on therapy of cardiovascular diseases with coenzyme Q₁₀ (ubiquinone). *Clin Investig.* 1993; 71 (8) Suppl) S116–23.
25. Mortensen S.A., Leth A., Agner E. Dose-related decrease of serum coenzyme Q₁₀ during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Aspects Med.* 1997; 18: Suppl: S137–44.
26. Palomaki A. et al. Ubiquinone supplementation during lovastatin treatment: effect on LDL oxidation ex vivo. *J. Lipid Res.* 1998; 39 (7): 1430–1437.
27. Streya C.H. et al. Endothelium-ameliorating effects of statin therapy and coenzyme Q₁₀ reductions in chronic heart failure. *Atherosclerosis*. 2005; 179 (1): 201–206.
28. Chopra R.K., Goldman R., Sinatra S.T., Bhagavan H.N. Relative bioavailability of coenzyme Q₁₀ formulations in human subjects. *Int J Vitam Nutr Res.* 1998; 68 (2): 109–13.
29. Nakamura T. et al. Effects of exogenous ubiquinone-10 on endogenous ubiquinone-10 in canine plasma and on electron transport enzymes. In: *Biochemical and Clinical Aspects of Coenzyme Q₁₀*, edited by Yamamura Y., Folkers K., and Ito Y. New York: Elsevier/North Holland Biomedical, 1980; 2: 3–14.
30. Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T. Ratio of low-density lipoprotein cholesterol to ubiquinone as a coronary risk factor. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 814–815.
31. Ferrara N. et al. Protective role of chronic ubiquinone administration on acute cardiac oxidative stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 274: 858–865.
32. Linnane A.W. et al. Human Aging and Global Function of Coenzyme Q₁₀. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002; 959: 396–411.
33. Maulik N. et al. Dietary coenzyme Q₁₀ supplement renders swine hearts resistant to ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 278: H1084–H1090.
34. Rosenfeldt F.L. et al. Coenzyme Q₁₀ Protects the Aging Heart against Stress. *Studies in Rats, Human Tissues, and Patients*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002; 959: 355–359.
35. Rosenfeldt F.L. et al. Coenzyme Q₁₀ therapy before cardiac surgery improves mitochondrial function and in vitro contractility of myocardial tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 25–32.
36. Sunamori M. et al. Clinical experience of coenzyme Q₁₀ to enhance intraoperative myocardial protection in coronary artery revascularization. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991; 5: 297–300.
37. Li R.K., Sole M.J., Mickle D.A.G. Vitamin E and oxidative stress in the heart of the cardiomyopathic Syrian hamster. *Free Radic. Biol. Med.* 1997; 24:252–8.
38. Keith M., Geranmayegan A., Sole M.J. et al. Oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1352–6.
39. Langsjoen P.H., Folkers K., Lyson K. Effective and safe therapy with coenzyme Q₁₀ for cardiomyopathy. *Klin. Wochenschr.* 1988; 66: 583–90.
40. Langsjoen P.H., Folkers K. Long-term efficacy and safety of coenzyme Q₁₀ therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 521–23.
41. Morisco C. Effect of coenzyme Q₁₀ therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin. Invest.* 1993; 71: S134–36.
42. Khatta M., Alexander B.S., Krichten C.M. et al. The effects of coenzyme Q₁₀ in patients with congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 2000 Apr 18; 132 (8): 636–40.
43. Keogh A., Fenton S., Leslie C. et al. Randomized double-blind, placebocontrolled trial of coenzyme Q₁₀ therapy in class II and III systolic heart failure. *Heart Lung.* 2003; 12:135–141.
44. Gottlieb S.S., Khatta M., Fisher M.L. Coenzyme Q₁₀ and Congestive Heart Failure. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 745–746.
45. Langsjoen P.H., Langsjoen P., Willis R., Folkers K. Usefulness of coenzyme Q₁₀ in clinical cardiology: a long-term study. *Mol. Asp. Med.* 1994; 15:S165–S175.
46. Hano O. et al. Coenzyme Q₁₀ enhances cardiac functional and metabolic recovery and reduces Ca²⁺ overload during posts ischemic reperfusion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1994; 266: H2174–H2181.
47. Passi S., De Pita O., Puddu P., Littarru G. P. Lipophilic Antioxidants in Human Sebum and Aging. *Free Radical Research.* 2002; 36 (4): 471–477.

48. Hoppe U., Bergemann J., Diembeck W., Ennen J. et al. Coenzyme Q₁₀, a cutaneous antioxidant and energizer. *BioFactors*. 1999; 9: 371–378.
49. Passi S. et al. The combined use of oral and topical lipophilic antioxidants. *BioFactors*. 2003; 18: 289–297.
50. Shindo Y., Witt E., Han D. et al. Enzymic and Non-Enzymic Antioxidants in Epidermis and Dermis of Human Skin. *J Invest Dermatol*. 1994; 102: 122–124.
51. Couzin-Franken J. A pitched battle over life span. *Science*. 2011, 333: 549–550.
52. Morre D., Morre D., Rehmus W., Kern D. Supplementation with CoQ₁₀ lowers age-related (ar)NOX levels in healthy subjects. *BioFactors*, 2008; 32 (1–4): 221–30.
53. Ochoa J., Quiles J. et al., Effect of lifelong coenzyme Q₁₀ supplementation on age-related oxidative stress and mitochondrial function in liver and skeletal muscle of rats fed on a polyunsaturated fatty acid (PUFA)-rich diet. *J.Gerontol. Series A: Biol. Sci. Med. Sci*. 2007; 62 (11): 1211–1218.
54. Turrens J.F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol*. 2003; 552: 335–344.
55. Chen Q., Vazquez E.J., Moghaddas S., Hoppel C.L., Lesnfsky E.J. Production of reactive oxygen species by mitochondria: central role of complex III. *J Biol Chem*. 2003; 278: 36027–36031.
56. Madamanchi N.R., Runge M.S. Mitochondrial Dysfunction in Atherosclerosis *Circ. Res*. 2007; 100: 460–473.
57. Kaikkonen J., Tuomainen E-P., Nyyssonen K., Salonen J.T. Coenzyme Q₁₀: Absorption, antioxidative properties, determinants, and plasma levels. *Free Radic Res*. 2002; 36: 389–397.
58. Miles M.V., Horn P.S., Morrison J.A., Tang P.H., DeGrauw T., Pesce A.J. Plasma coenzyme Q₁₀ reference intervals, but not redox status, are affected by gender and race in self-reported healthy adults. *Clin Chem Acta*. 2003. 332:123–132.
59. Duncan A., Heales S., Mills K. Determination of coenzyme Q₁₀ status in blood mononuclear cells, skeletal muscle and plasma by HPLC with di-propoxy-coenzyme Q₁₀ as an internal standard. *Clin. Chem*. 2005; 51: 12: 2380–2382.
60. Molyneux S. et al., Plasma Total Coenzyme Q₉ (CoQ₉) in the New Zealand Population: Reference Interval and iological Variation. *Clinical Chemistry*. 2007; 53: 4: 802–803.
61. Prosek M. et al., Bioavailability of water-soluble CoQ₁₀ in beagle dogs. *J. Pharm. Biomed. Anal*. 2008; 47 (4–5): 918–922.
62. Kitano M. et al. Subchronic oral toxicity of ubiquinol in rats and dogs. *Intern. J. Toxicology*. 2008; 27: 2: 189–215.
63. Ochoa J. et al. Muscle of rat fed on a polyunsaturated fatty acid (PUFA)-ric diet. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2007; 62: 11: 1211–1218.
64. Sander S., Coleman C.I., Patel A.A., Kluger J., White C.M. The impact of coenzyme Q₁₀ on systolic function in patients with congestive heart failure. *J.Card. Fail* 2006; 12: 101–107.
65. Molyneux S.L., Florkowski C.M., George P.M. et al. Coenzyme Q₁₀: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (18): 1435–1441.
66. Shah S. et al. Electrocardiographic and hemodynamic effects of coenzyme Q₁₀ in healthy individuals: a double-blind, randomized controlled trail. *Ann. Pharmacother*. 2007; 41: 3: 420–425.
67. Adarsh K., Kaur H., Mohan V. Coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) in isolated heart failure in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *Biofactors*. 2008; 32: 1–4: 145–149.
68. Soukoulis V., Dihu J., Sole M., et al., Micronutrients deficiencies: an unmet need in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 54: 1660–1673.
69. Inui M., Ooe M. et al. Mechanisms of inhibitory effects of CoQ₁₀ on UVB-induced wrinkle formation in vitro and in vivo. *Biofactors*. 2008; 32: 1–4: 237–243.
70. Watts G.F., Playford D.A., Croft K.D., Ward N.C., Mori T.A., Burke V. Coenzyme Q₁₀ improves endothelial dysfunction of the brachial artery in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002; 45: 420–426.
71. Belardinelli R., Mucaj A., Lacalaprice F., Solenghi M., Seddaiu G., Principi F., Tiano L., Littarru G.P. Coenzyme Q₁₀ and exercise training in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2675–2681.
72. Tiano L., Belardinelli R. et al. Effect of coenzyme Q₁₀ administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study. *Europ.Heart J*. 2007; 28: 2249–2255.
73. Jinfeng Q., Yardana Kaufman Y. Washington I. Coenzyme Q₁₀ in the Human Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 1814–1818.
74. Cerulli A., Nucci C. et al. Coenzyme Q₁₀ prevents the retinal increase of glutamate induced by high intraocular pressure-evoked ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: E-Abstract 4201.
75. Russo R., Cavaliere F. et al. The glutamate transporter inhibitor, DL-Threo-beta-benzoyloxyaspartate (DL-TBOA), prevents neurochemical effects but not neurotoxicity yielded in the retina by elevated intraocular pressure (IOP)-induced Ischemia/reperfusion in rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51: E-Abstract 2249.
76. Nucci C., Tartaglione R., Cerulli A. et al. Evidence That Topical Treatment With Coenzyme Q₁₀ Prevents Retinal Ganglion Cell Loss in High Intraocular Pressure-Induced Retinal Ischemia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2006; 47: 4821.
77. Cordeiro M., Guo L. et al. Topical CoQ₁₀ Is Neuroprotective in Experimental Glaucoma *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4369.
78. Hamilton S.J., Chew G.T., Watts G.F. Coenzyme Q₁₀ improves endothelial dysfunction in statin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009; 32 (5): 810–2.
79. Liu P., Handelsma D. The present and future state of hormonal treatment for male infertility *Human Reproduction Update*. 2003; 9: 1: 9–23.
80. McLachlan R., de Krestor D. Male infertility: The case for continued research. *MJA* 2001; 174: 116–117.
81. Mancini A., Leone E., Effects of Testosterone on Antioxidant Systems in Male Secondary Hypogonadism. *Journal of Andrology*. 2008; 29: 6: 622–629.
82. Tang K., Xing Y. et al. Tamoxifen combined with coenzyme Q₁₀ for idiopathic oligoasthenospermia. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2011; 17 (7): 615–8.
83. Tremelle K., Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective *Human Reproduction Update*. 2008;14; 3: 243–258.
84. Agarwal A., Sharma R.K., Desai N.R., Prabakaran S., Tavares A., Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology* 2009; 73: 461–469.
85. Kefer J.C., Agarwal A., Sabanegh E. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. *Int J Urol*. 2009; 16: 449–457.
86. Balercia G., Buldreghini E., Vignini A., Tiano L., Paggi F., Amoroso S., Ricciardo-Lamonica G., Boscaro M., Lenzi A., Littarru G. Coenzyme Q₁₀ treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 1785–1792.
87. Balercia G., Mancini A., Paggi F., Tiano L., Pontecorvi A., Boscaro M., Lenzi A., Littarru G.P. Coenzyme Q₁₀ and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 626–632.
88. Littarru G.P., Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q₁₀: an update. *Nutrition* 2010; 26: 250–254.
89. Safarinejad M.R. Efficacy of coenzyme Q₁₀ on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol*. 2009; 182: 237–248.
90. Ko E., Sabanegh E. The role of over the counter supplements for the treatment of male infertility – Fact or Fiction? *Journal of Andrology* 2011, Published-Ahead-of-Print on May.
91. Fisher A., Schmelzer C. et al. Association between genetic variants in the Coenzyme Q₁₀ metabolism and Coenzyme Q₁₀ status in humans. *BMC Research Notes*. 2011, 4: 245–251.
92. Quionzii C., Hirano M., Dimauro S. CoQ₁₀ deficiency diseases in adults. *Mitochondrion*. 2007; 7: Suppl: S122–126.
93. Alpers D.H., Stenson W.F., Taylor B.E., Bier D.M. eds. *Manual of Nutritional Therapeutics*. Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
94. Pravst I., Zmitek K., Zmitek J. Coenzyme Q₁₀ contents in foods and fortification strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010; 50: 269–280.
95. Kizhakekuttu T., Michael E. Widlansky M. Natural Antioxidants and Hypertension: Promise and Challenges. *Cardiovasc Ther*. 2010 August; 28 (4): e20–e32.
96. Langsjoen P., Langsjoen P., Willis R., Folkers K. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q₁₀. *Mol Aspects Med*. 1994; 15 Suppl: S265–S272.
97. Digiesi V., Cantini F., Oradei A. et al. Coenzyme Q₁₀ in essential hypertension. *Mol Aspects Med*. 1994; 15 Suppl: s257–s263.

98. Yamagami T., Takagi M., Akagami H., Kubo H.; Toyama S., Okamoto T. Effect of Coenzyme Q₁₀ on essential hypertension: a double blind control study. *Elsvier*. 1986; 337–343.
99. Digiesi V., Cantini F., Brodbeck D. Effect of coenzyme Q₁₀ on essential arterial hypertension. *Curr Ther Res*. 1990; 47 (5): 841–845.
100. Singh R.B., Niaz M.A., Rastogi S.S., Shukla P.K., Thakur A.S. Effect of hydrosoluble coenzyme Q₁₀ on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Hum Hypertens*. 1999; 13 (3): 203–208.
101. Burke B.E., Neuenschwander R., Olson R.D. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q₁₀ in isolated systolic hypertension. *South Med J*. 2001; 94 (11): 1112–1117.
102. Chan S., Wu K. et al. Oxidative Impairment of Mitochondrial Electron Transport Chain Complexes in Rostral Ventrolateral Medulla Contributes to Neurogenic Hypertension. *Hypertension*. 2009; 53: 217–227.
103. Somayajulu-Nitu M., Sandhu J. et al., Paraquat induces oxidative stress, neuronal loss in substantia nigra region and Parkinsonism in adult rats: Neuroprotection and amelioration of symptoms by water-soluble formulation of Coenzyme Q₁₀. *BMC Neuroscience*. 2009; 10: 88–100.
104. Lestienne P., Nelson J., Riederer P., Jellinger K., Reichmann H. Normal mitochondrial genome in brain from patients with Parkinson's disease and complex I defect. *J Neurochem*. 1990; 55 (5): 1810–1812.
105. Schapira A.H., Mann V.M., Cooper J.M. et al. Anatomic and disease specificity of NADH CoQ₁₀ reductase (complex I) deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1990; 55 (6): 2142–2145.
106. Muller T., Buttner T., Gholipour A.F., Kuhn W. Coenzyme Q₁₀ supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2003; 341 (3): 201–204.
107. Horstink M.W., van Engelen B.G. The effect of coenzyme Q₁₀ therapy in Parkinson disease could be symptomatic. *Arch Neurol*. 2003; 60 (8): 1170–1172.
108. Storch A., Jost W. et al. Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial on Symptomatic Effects of Coenzyme Q₁₀ in Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2007; 64 (7): 938–944.
109. Rosenfeldt F.L., Haas S.J., Krum H., Hadj A., Ng K., Leong J-Y. et al. Coenzyme Q₁₀ in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens*. 2007; 21 (4): 297–306.
110. Nahas R. Complementary and alternative medicine approaches to blood pressure reduction An evidence-based review. *Can Fam Physician*. 2008; 54: 1529–33.

Значение редокс-статуса коэнзима Q10 как биомаркера окислительного стресса

О. А. Горошко^{1,*}, Л. М. Красных¹, В. Г. Кукес¹, В. И. Зозина²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Рассмотрена роль убихинона как редокс-молекулы, функциями которой являются перенос электронов в дыхательной цепи митохондрии и регенерация эндогенных антиоксидантов. Изменение редокс-путей электронов вызывает неконтролируемую выработку активных форм кислорода, что приводит к окислительному стрессу и развитию патологий. Цель работы — выявление содержания коэнзима Q10 и значения его редокс-статуса в организме как биомаркера окислительного стресса при различных патологиях, для чего были оценены и обобщены данные о динамике концентраций окисленной, восстановленной формы и общего убихинона при различных патологиях. Содержание общего убихинона в сыворотке крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью было снижено ($0,68 \text{ мкмоль/л}$) по сравнению с контрольной группой ($0,97 \text{ мкмоль/л}$). Редокс-статус, выраженный как отношение концентрации [убихинол]/[убихинон], снижался у пациентов с ишемической болезнью сердца ($0,49 \pm 0,34$), диабетом ($0,26 \pm 0,16$) по сравнению со здоровыми лицами ($1,23-1,41$). При этом наблюдалась отрицательная корреляция с малоновым диальдегидом. Проведен анализ возможности оценки эффективности статинотерапии по содержанию убихинона в плазме крови пациентов. У пациентов с гиперлипидемией, получавших статины, были достоверно снижены концентрация убихинола после приема препарата (с $0,81$ до $0,46 \text{ мкг/мл}$) и соотношение [убихинол]/[общий убихинон] (с 11 до 10%), что подтверждает потенциальный механизм возникновения статин-ассоциированных поражений мышц. Таким образом, редокс-статус коэнзима Q10, а также концентрация окисленного, восстановленного и общего убихинона могут быть эффективными биомаркерами окислительного стресса при сердечно-сосудистых заболеваниях, диабете, а также важным показателем при оценке эффективности лечения гиперлипидемии.

Ключевые слова: убихинон; убихинол; коэнзим Q10; редокс-статус; сердечно-сосудистые патологии; гиперлипидемия; статины

Для цитирования: Горошко ОА, Красных ЛМ, Кукес ВГ, Зозина ВИ. Значение редокс-статуса коэнзима Q10 как биомаркера окислительного стресса. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(3):146–152. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-146-152>

***Контактное лицо:** Горошко Ольга Александровна; olga_goroshko@mail.ru

Evaluation of Coenzyme Q10 Redox Status as a Biomarker of Oxidative Stress

O. A. Goroshko^{1,*}, L. M. Krasnykh¹, V. G. Kukes¹, V. I. Zozina²

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. The article examines the role of ubiquinone as a redox molecule whose functions consist in electron transport in the mitochondrial respiratory chain and regeneration of endogenous antioxidants. Changes in electron redox pathways cause uncontrolled release of reactive oxygen species, which leads to oxidative stress and development of pathologies. The objective of the study was to determine the content of coenzyme Q10 and its redox status in the human body as a biomarker of oxidative stress in various pathologies. This was achieved by assessing and consolidating data on changes in concentrations of the oxidized, reduced ubiquinone forms and total ubiquinone in various pathologies. Total serum ubiquinone was reduced in patients with chronic heart failure ($0.68 \text{ }\mu\text{mol/L}$) compared with the control group ($0.97 \text{ }\mu\text{mol/L}$). The redox status, expressed as the [ubiquinol]/[ubiquinone] concentration ratio, decreased in patients with coronary heart disease (0.49 ± 0.34), diabetes (0.26 ± 0.16) compared with the healthy subjects ($1.23-1.41$). A negative correlation with malonic dialdehyde was observed. The authors analysed the possibility of assessing the efficacy of statin therapy by plasma ubiquinone concentration in patients. Patients with hyperlipidemia who received statins showed a statistically significant reduction in ubiquinol concentration after taking the drug (from 0.81 to $0.46 \text{ }\mu\text{g/mL}$) and the [ubiquinol]/[total ubiquinone] ratio (from 11 to 10%), which confirms the potential mechanism of statin-associated muscle injury development. Thus, coenzyme Q10 redox status, as well as the concentrations of oxidized, reduced and total ubiquinone can be effective biomarkers of oxidative stress in cardiovascular diseases, diabetes, as well as an important indicator in evaluating the efficacy of hyperlipidemia treatment.

Key words: ubiquinone; ubiquinol; coenzyme Q10; redox status; cardiovascular pathologies; hyperlipidemia; statins

For citation: Goroshko OA, Krasnykh LM, Kukes VG, Zozina VI. Evaluation of coenzyme Q10 redox status as a biomarker of oxidative stress. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(3):146–152. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-146-152>

*Corresponding author: Olga A. Goroshko; olga_goroshko@mail.ru

Основным окислителем органических соединений в аэробных организмах является кислород. При его участии в окислительно-восстановительных процессах (редокс-реакциях) образуются реакционно-способные активные формы кислорода, которые могут выполнять как регуляторные, так и деструктивные действия в биохимических процессах.

В настоящее время много внимания уделяют вопросам поддержания редокс-гомеостаза клетки, характеризующегося равновесием между донорами и акцепторами электронов. Однако четкого представления о редокс-состоянии организма и его количественных характеристиках до сих пор нет.

Процессы переноса электронов в мембранах митохондрий являются ключевым механизмом запасания энергии в клетке и регулируют активность белков и клетки в целом. Сбои в цепи переноса электронов приводят к энергетическим нарушениям в организме, следствием чего является возникновение различных патологий. Нарушение энергетического обмена является одним из звеньев патогенеза гипоксии органов и тканей, что сопровождается снижением тканевого дыхания, падением содержания в клетках аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата. Поэтому мы сочли целесообразным заострить внимание на компонентах ферментативных систем, обеспечивающих транспорт электронов в процессе клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях, в частности коэнзиме Q10. В связи с этим нами были рассмотрены и соответствующие патологии, возникающие в результате нарушения энергетического обмена.

В обратимых окислительно-восстановительных реакциях участвуют парные редокс-молекулы, способные переносить электроны, например никотинамидадениндинуклеотидфосфат окисленный/восстановленный (НАДФ⁺/НАДФН), никотинамидадениндинуклеотид окисленный/восстановленный (НАД⁺/НАДН), аскорбиновая кислота/дегидроаскорбиновая кислота, глутатион восстановленный / глутатион окисленный и др. С участием редокс-молекул формируются редокс-цепи, образующие редокс-системы (система глутатиона, тиоредоксина, Q-цикл превращения убихинона и др.).

Зачастую парные редокс-молекулы являются коферментами оксидоредуктаз, катализирующих окислительно-восстановительные реакции. Одной из таких редокс-молекул является липофильный хинон — коэнзим Q10 (CoQ10), представленный окисленной (убихинон (CoQ10)) и восстановленной (убихинол (CoQ10H₂)) формами. Основой участия CoQ10 в биохимических процессах является протекание обратимого окислительно-восстанови-

тельного процесса благодаря каталитическому действию соответствующего фермента. Редокс-статус убихинона может определяться разными способами: либо как отношение концентраций восстановленной и окисленной форм, либо как отношение концентрации восстановленной формы к концентрации общего убихинона (убихинол + убихинон) или окисленной формы к общему убихинону.

Цель работы — определение значения коэнзима Q10 и его редокс-статуса в организме как биомаркера окислительного стресса при различных патологиях.

РОЛЬ КОЭНЗИМА Q10 В ОРГАНИЗМЕ

Коэнзим Q10 играет значительную роль в биореакциях организма и имеет несколько функций, одна из которых — участие в энергетических процессах. Убихинон выполняет роль переносчика электронов в дыхательной цепи митохондрии от комплекса I (белковый комплекс, включающий НАДН — убихинон — оксидоредуктазу) и от комплекса II (катализатор сукцинатдегидрогеназа) к комплексу III (включающий убихинон — цитохром C-оксидоредуктазу). Таким образом он «собирает» водород, поставляемый различными коферментами и простетическими группами компонентов дыхательной цепи, и передает его далее к цитохромам. При этом молекулы убихинона содержатся в 10–15-кратном избытке по отношению к другим компонентам дыхательной цепи.

Участие CoQ10 во внутриклеточном транспорте электронов сопряжено с окислительным фосфорилированием. Отданные субстратами протоны и электроны переносятся убихиноном на внутреннюю мембрану митохондрий. Через мембрану они транспортируются таким образом, что между внутренней и внешней сторонами мембраны создается электрохимический градиент с положительным потенциалом снаружи и отрицательным внутри. Неравновесное распределение зарядов служит движущей силой для процесса регенерации АТФ из аденозиндифосфата (АДФ) с участием АТФ-синтазы, а также других процессов, требующих затраты энергии.

Таким образом, CoQ10 опосредованно способствует выработке АТФ и включается во все энергетически зависимые процессы сердца, такие как сердечное сокращение и работа АТФ-зависимых мембранных каналов [1]. Дефицит убихинона приводит к снижению возможности передачи электронов, что тормозит процесс окислительного фосфорилирования и уменьшает выработку АТФ.

Другая функция CoQ10 — это функция основного и регенерирующего антиоксиданта, который

защищает плазматическую мембрану клетки от перекисного окисления липидов, предотвращает окислительные модификации белков, липидов и ДНК, а также принимает участие в контроле структуры мембраны и ее фосфолипидного состава [2, 3].

Способность коэнзима Q10 обратимо окисляться и восстанавливаться проявляется в восстановлении других антиоксидантов. Зависящий от кофермента транспорт электронов через клеточную мембрану через Q-зависимые оксидоредуктазы используется в регенерации токоферил-радикала, аскорбата из его радикала монодегидроаскорбата и др. [4].

От концентрации убихинола и α -токоферола в мембране зависит активность ферментов, участвующих в транспорте электронов через мембрану (НАДН-цитохром-b5-редуктаза, НАДН/НАДФН-оксидоредуктазы и НАДФН-коэнзим-Q-редуктаза), в совокупности составляющих редокс-систему плазматической мембраны и обеспечивающих нормальное функционирование редокс-системы клетки [1, 5].

Коэнзим Q10 обнаруживается во всех тканях организма. В клетках он локализован преимущественно в митохондриях. В результате поддержания определенного редокс-гомеостаза концентрации основных восстановителей и окислителей в клетках и тканях существенно различаются. В сыворотке крови отношение [убихинон]/[убихинол] составляет 5:95.

Ткани организма с усиленным метаболизмом в таких органах, как сердце, мозг, почки, печень, скелетные мышцы характеризуются более высоким содержанием убихинона. Обнаружено, что при разных патологиях прием препаратов, влияющих на синтез убихинона, оказывает положительный эффект именно на работу этих органов (табл. 1) [2, 6].

При изучении влияния возраста и пола на содержание CoQ10 в сыворотке крови было выявлено,

что независимо от возраста у женщин концентрация CoQ10 была ниже, чем у мужчин. У пожилых людей обоих полов снижение концентрации CoQ10 сопровождалось сдвигом редокс-статуса в сторону окисленной формы [7].

Исследования показали, что CoQ10 в большей степени содержится в плазме, а не в клеточных компонентах. Однако имеется взаимосвязь между убихиноном плазмы и цельной крови. В крови убихинон существует как часть хиломикрон, из которых он извлекается и после отложения в печени переносится липопротеинами низкой (ЛПНП) или высокой (ЛПВП) плотности, где проявляет антиоксидантные свойства, регенерируя токоферил-радикалы до токоферола. Доля CoQ10, переносимого ЛПНП, составляет $58 \pm 10 \%$, в то время как количество переносимого ЛПВП — $26 \pm 8 \%$. Содержание CoQ10 в отдельных классах липопротеинов взаимосвязано с концентрацией CoQ10 в плазме. Неудивительно поэтому, что концентрация общего убихинона растет с увеличением концентрации холестерина (коэффициент корреляции (r) равен 0,63, уровень значимости (p) < 0,001) [8].

В середине прошлого столетия появилась свободнорадикальная теория окислительного повреждения организма, которая до сегодняшнего дня остается доминирующей [9]. Согласно этой теории свободнорадикальные процессы являются сугубо патологическими. Однако со временем стало понятно, что генерация свободных радикалов и активных форм кислорода физиологически оправдана в определенных концентрациях и при определенной интенсивности. Опасным для организма является напряжение антиоксидантной системы. Поэтому новым подходом к изучению окислительного стресса стало формулирование положений редокс-гипотезы окислительного стресса [10].

Таблица 1. Распределение убихинона и убихинола в тканях

Table 1. The distribution of ubiquinone and ubiquinol in tissues

Орган Body organ	Концентрация убихинона (мкг/г) Ubiquinone concentration ($\mu\text{g/g}$)	Концентрация убихинола (мкг/г) Ubiquinol concentration ($\mu\text{g/g}$)
Сердце Heart	132,0	61,0
Почки Kidneys	77,0	75,0
Печень Liver	63,6	95,0
Мышцы Muscle	39,7	65,0
Мозг Brain	13,4	23,0
Легкие Lungs	7,9	25,0
Плазма (мкмоль/мл) Plasma ($\mu\text{mol/mL}$)	1,1	96,0

Из редокс-гипотезы следует, что окислительный стресс — это нарушение функционирования редокс-цепей, обусловливаемое неспецифичными реакциями с тиоловыми элементами редокс-молекул или других специфических редокс-цепей, например митохондриальной дыхательной цепи, с последующим изменением пути переноса электронов или разобщением узловых механизмов, контролирующих поток электронов через эти пути. Повреждения координации редокс-путей электронов вызывают неконтролируемую выработку активных форм кислорода, что может приводить к окислительному стрессу и развитию патологий [11].

Нарушение функционирования убихинон-ассоциированных редокс-цепей напрямую связано с содержанием CoQ10 в биологических средах организма. Не так давно определение содержания коэнзима Q10 приобрело клинико-диагностическое значение, в особенности при метаболических и митохондриальных нарушениях, аномалиях окислительного стресса [12]. Снижение уровня кофермента Q10 у человека наблюдается при многих патологиях (например, при сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях, СПИДе, раке) и связано с интенсивным образованием свободных радикалов [13].

ДИНАМИКА КОЭНЗИМА Q10 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуется потерей сократительной функции, основной причиной которой является неспособность митохондрий к адекватному снабжению миокарда АТФ, что приводит к недостатку энергии в клетках и последующему некрозу [14]. Повышение уровня активных форм кислорода на фоне снижения содержания убихинона служит пусковым механизмом к открытию митохондриальных пор и активации апоптоза.

Установлено, что содержание CoQ10 в плазме крови у больных ХСН на 33 % ниже, чем у здоровых, и составляет в среднем около 0,68 мкмоль/л. Таким образом, CoQ10 является важным маркером состояния энергоснабжения миокарда, и чем тяжелее заболевание, тем ниже уровень коэнзима [15].

Проведено исследование, где показана взаимосвязь между содержанием CoQ10 в плазме крови и выживаемостью у пациентов с ХСН. При концентрациях убихинона ниже 0,49 мкмоль/л смертность увеличивалась. Кроме того, более высокая смертность коррелировала с очень низкими концентрациями общего холестерина, а, как уже было сказано, уровень содержания CoQ10 в плазме связан с уровнем липопротеинов и холестерина. Дефицит CoQ10 можно рассматривать как негативный показатель прогноза ХСН, что обосновывает исследования медикаментозной коррекции содержания CoQ10 [16]. Также наблюдается зависимость тяжести течения

ХСН от уровня других маркеров окислительного стресса: отмечается повышение уровня малонового диальдегида (МДА) в крови и изопростана в моче, а также снижение уровня внеклеточной супероксиддисмутазы (СОД) [17].

Исследований, касающихся изучения непосредственно редокс-статуса CoQ10 при ХСН, нами не выявлено, поэтому данная тема актуальна для дальнейшей экспериментальной работы.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ КОЭНЗИМА Q10 ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ряд исследований указывает на связь ишемической болезни сердца (ИБС) и низкого содержания кофермента Q10 в плазме. Согласно имеющимся данным [18], концентрация CoQ10 в плазме крови у нормолипидемических пациентов с ИБС была ниже, чем у здоровых лиц в контрольной группе, и составила 0,41 и 0,77 мкмоль/л соответственно. Концентрация восстановленной формы (убихинола) также была значительно ниже контроля. Отношение [убихинол]/[убихинон] у пациентов с ИБС и здоровых лиц составило $0,49 \pm 0,34$ и $1,23 \pm 0,84$ соответственно. Также у этих пациентов наблюдаются меньшие значения отношения [общий убихинон]/[ЛПНП] по сравнению с контрольной группой.

Известно, что существует связь между степенью повреждения ДНК и тяжестью ИБС [19]. 8-Гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-ОНдГ) является одним из наиболее распространенных маркеров повреждения ДНК, в частности дезоксигуанозина, активными формами кислорода. Повреждение ДНК также в значительной степени способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Проведенные исследования показали наличие достоверной отрицательной корреляции между отношениями [8-ОНдГ]/[дезоксигуанозин] и [убихинол]/[убихинон] ($r = -0,514$; $p < 0,01$), а также между уровнями МДА и отношением [убихинол]/[убихинон] ($r = -0,190$; $p < 0,05$). Таким образом убихинон выполняет протекторную функцию по отношению к ДНК.

Дефицит коэнзима снижает энергетические возможности митохондрий. В одном из исследований [19] было показано, что ИБС сопровождается значительным снижением концентрации коэнзима Q10 в плазме и активности каталазы и глутатионпероксидазы, а также более высоким уровнем МДА и СОД по сравнению с контрольной группой. Выявлено, что более высокий уровень коэнзима Q10 в плазме ($\geq 0,52$ мкмоль/л) связан с уменьшением риска ИБС [20].

Наряду с высоким уровнем общего холестерина и триглицеридов в плазме у пациентов с ИБС отмечался и более высокий уровень убихинола. Это объясняется его липофильной природой и локализацией в липидах плазмы. Однако процентное отношение [убихинол]/[общий убихинон] оказалось

значительно ниже у пациентов с ИБС (76,3 %), с гиперлипидемией (76,7 %) или у пациентов с заболеваниями печени (72,4 %) по сравнению с контролем (80,6, 83,1 и 84,6 % соответственно). Это может быть связано с возникающей при гиперлипидемии дисфункцией печени. При этом у пациентов с ИБС без гиперлипидемии значительного снижения концентрации убихинола не наблюдалось. Исследователи пришли к выводу, что снижение уровня убихинола в плазме человека может быть показателем наличия дисфункции печени [21].

ДИНАМИКА КОЭНЗИМА Q10 ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И СТАТИНОТЕРАПИИ

По некоторым данным, атеросклероз при сердечно-сосудистых заболеваниях развивается вследствие нарастания перекисного окисления липидов и окисления липопротеинов низкой плотности.

Отмечено, что высокие уровни CoQ10 в плазме коррелируют с низким уровнем перекисного окисления липидов и окисленных ЛПНП у пожилых людей. При этом коэнзим Q10 ингибирует окисление ЛПНП гораздо сильнее, чем токоферол и бета-каротин [4, 22]. Установлена также положительная корреляция между отношением [ЛПНП]/[CoQ10] и отношением [общий холестерин]/[ЛПВП] ($r = 0,3$; $p < 0,05$), которое обычно считается фактором риска развития атеросклероза [8].

При ИБС с высоким уровнем холестерина и атерогенных липопротеинов для снижения сердечно-сосудистого риска пациентам рекомендованы гиполипидемические лекарственные препараты, в первую очередь относящиеся к категории статинов. Статины представляют собой ингибиторы фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (HMG-CoA), катализирующего первый этап образования холестерина — синтез мевалоновой кислоты, предшественника холестерина в печени. Кроме этого, мевалонат является предшественником и синтеза CoQ10.

Из-за общего пути биосинтеза холестерина и убихинона при лечении статинами их синтез тормозится одновременно. Дефицит CoQ10 в результате лечения статинами может нарушить клеточный энергетический обмен и способствовать развитию миалгии, миопатии и других мышечных симптомов вплоть до рабдомиолиза [23, 24].

В ряде исследований рассматривали, как влияет прием статинов на уровень общего убихинона и его редокс-статус. В работе [25] показана динамика содержания окисленной и восстановленной формы убихинона у пациентов с гиперхолестеринемией, получавших аторвастатин в течение 8 недель. Было отмечено снижение уровней убихинола и убихинона в сыворотке крови с $0,81 \pm 0,21$ до $0,46 \pm 0,10$ мкг/мл и с $0,1 \pm 0,01$ до $0,06 \pm 0,02$ мкг/мл соответственно. Также значительно уменьшился редокс-статус,

выраженный в процентах как отношение концентраций убихинона и общего убихинона (11 % до начала лечения и 10 % после приема статинов соответственно), общий уровень холестерина и ЛПНП в сыворотке крови. Была выявлена положительная корреляция между снижением убихинола и общего холестерина ($r = 0,627$, $p = 0,0165$).

В другой работе применение аторвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией привело к значительному снижению (в 2 раза) концентрации общего убихинона уже на 14 сутки. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование на здоровых добровольцах, получавших правастатин или симвастатин в течение 4 недель, показало аналогичное снижение содержания CoQ10 в крови (на 50 и 54 % соответственно) [26].

У пациентов с гиперхолестеринемией, получавших симвастатин, снижение концентрации убихинона сопровождалось уменьшением максимальной емкости окислительного фосфорилирования в митохондриях скелетных мышц. Это частично объясняет такие побочные действия статинов, как мышечная боль и непереносимость физических нагрузок [27]. При терапии препаратами с коэнзимом Q10 в течение 30 дней у пациентов с симптомами миопатии выраженность мышечных болей снижалась на 40 % [28].

Однако данные о нарушении статинами редокс-статуса убихинона противоречивы. В других работах не было обнаружено различий в содержании общего коэнзима между группами принимающих и не принимающих статины [29, 30].

Авторы работы [31] провели метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с использованием статинов при сердечно-сосудистых заболеваниях, где было оценено 12 РКИ с 1778 участниками. Лечение статинами привело к снижению концентрации CoQ10 по сравнению с плацебо. Анализ в подгруппах показал, что и липофильные, и гидрофильные статины снижали концентрацию CoQ10, между этими двумя группами различий не наблюдалось. При этом концентрация CoQ10 снижалась как при умеренной, так и при высокоинтенсивной статинотерапии. Результаты регрессионного метаанализа не позволили связать снижение концентрации CoQ10 с продолжительностью лечения статинами. Таким образом, данное исследование подтверждает потенциальный механизм возникновения статин-ассоциированных мышечных симптомов и предполагает, что убихинон-содержащие препараты можно применять для коррекции статинотерапии.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ КОЭНЗИМА Q10 ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Известно, что уровень CoQ10 в плазме снижается при сахарном диабете. По некоторым данным,

при нарушении углеводного обмена и стойкой гиперлипидемии изменяется редокс-статус убихинона. При этом развивается гиперпродукция активных форм кислорода и состояние окислительного стресса. Интересно, что изменение соотношения восстановленной и окисленной форм убихинона может быть более варибельным фактором, чем уровень общего убихинона [32, 33].

Высокий уровень убихинона при низком уровне убихинола указывает на неэффективную конверсию между убихиноном и убихинолом, что усиливает скорость образования свободных радикалов. В исследовании [33] было выявлено, что соотношение [убихинол]/[убихинон] намного ниже у пациентов с диабетом, чем у здоровых людей ($0,26 \pm 0,16$ и $1,41 \pm 0,68$ соответственно). При этом так же, как и при сердечно-сосудистых заболеваниях, была установлена отрицательная корреляция между концентрацией МДА и соотношением [убихинол]/[убихинон].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редокс-статус коэнзима Q10, а также концентрация окисленного, восстановленного и общего убихинона могут быть эффективными биомаркерами окислительного стресса при таких заболеваниях, как хроническая сердечная недостаточность,

ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, диабет и др. Возможно, что редокс-статус коэнзима Q10 при лечении статинами станет важным показателем при оценке эффективности лечения гиперлипидемии.

При снижении содержания окисленной и восстановленной формы убихинона возможно назначение лекарственных средств с коферментом Q10, а также препаратов, усиливающих биосинтез убихинона в организме. Следовательно, для оценки дефицита коэнзима Q10 и эффективности его медикаментозной коррекции необходимо определение редокс-статуса и уровня убихинона в организме.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Crane FL. Biochemical functions of Coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr.* 2001;20(6):591–98. PMID: 11771674
2. Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta.* 1995;1271(1):195–204. [https://doi.org/10.1016/0925-4439\(95\)00028-3](https://doi.org/10.1016/0925-4439(95)00028-3)
3. Belliere J, Devun F, Cottet-Rousselle C, Batandier C, Leverve X, Fontaine E. Prerequisites for ubiquinone analogs to prevent mitochondrial permeability transition-induced cell death. *J Bioenerg Biomembr.* 2012;44(1):207–12. <https://doi.org/10.1007/s10863-012-9434-3>
4. Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(5):1646–50. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.5.1646>
5. Мартинович ГГ, Черенкевич СН. *Окислительно-восстановительные процессы в клетках: Монография.* Минск: БГУ; 2008. [Martynovich GG, Cherenkevich SN. *Oxidation-reduction processes in cells: Monograph.* Minsk: BSU; 2008 (In Russ.)]
6. Miles MV, Horn PS, Morrison JA, Tang PH, DeGrauw T, Pesce AJ. Plasma coenzyme Q10 reference intervals, but not redox status, are affected by gender and race in self-reported healthy adults. *Clin Chim Acta.* 2003;332(1–2):123–32. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00137-2](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00137-2)
7. Niklowitz P, Menke T, Andler W, Okun JG. Simultaneous analysis of coenzyme Q10 in plasma, erythrocytes and platelets: comparison of the antioxidant level in blood cells and their environment in healthy children and after oral supplementation in adults. *Clin Chim Acta.* 2004;342(1–2):219–26. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.12.020>
8. Tomasetti M, Alleva R, Solenghi MD, Littarru GP. Distribution of antioxidants among blood components and lipoproteins: significance of lipids/CoQ10 ratio as a possible marker of increased risk for atherosclerosis. *Biofactors.* 1999;9(2–4):231–40. <https://doi.org/10.1002/biof.5520090218>
9. Черенкевич СН, Мартинович ГГ, Мартинович ИВ, Горудко ИВ, Шамова ЕВ. Редокс-регуляция клеточной активности: концепции и механизмы. *Вестні Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук.* 2013;(1):92–108. [Cherenkevich SN, Martynovich YY, Martynovich IV, Gorudko IV, Shamova EV. Redox regulation of cellular activity: concepts and mechanisms. *Vestsi Natsyianalнай akademii navuk Belarusi. Seriya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of Biological Sciences.* 2013;(1):92–108 (In Russ.)]
10. Jones DP. Redox theory of aging. *Redox Biol.* 2015;5(2):71–9. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.03.004>
11. Прадедова ЕВ, Нимаева ОД, Салаяв РК. Редокс-процессы в биологических системах. *Физиология растений.* 2017;64(6):433–45. [Pradedova EV, Nimaev OD, Salyaev RK. Redox processes in biological systems. *Fiziologiya rasteniy = Plant Physiology.* 2017;64(6):433–45 (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S1021443717050107>
12. Николаева ЕА, Харабадзе МН, Золкина ИВ, Кулагина ТЕ, Васина ТН, Ставцева СН и др. Диагностическое значение уровня коэнзима Q10 в крови у детей с митохондриальными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;60(5):71–5. [Nikolaeva EA, Kharabadze MN, Zolkina IV, Kulagina TE, Vasina TN, Stavtseva SN, et al. Diagnostic value of blood coenzyme Q10 levels in children with mitochondrial diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015;60(5):71–5 (In Russ.)]
13. Contin M, Flor S, Martinefski M, Lucangioli S, Tripodi V. New analytical strategies applied to the determination of Coenzyme Q10 in biological matrix. *Methods Mol Biol.* 2015;1208:409–20. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1441-8_29
14. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. *J Clin Invest.* 2005; 115(3):500–8. <https://doi.org/10.1172/JCI24408>
15. Mortensen SA. Overview on Coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of «Q-symbio» — a multinational trial. *Biofactors.* 2003;18(1–4):79–89. <https://doi.org/10.1172/JCI24408>
16. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, Pilbrow AP, Frampton CM, Lever M., et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality

- in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1435–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.044>
17. Pepe S, Marasco SF, Haas SJ, Sheeran FL, Krum H, Rosenfeldt FL. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. *Mitochondrion*. 2007;(7):154–67. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2007.02.005>
18. Yalcin A, Kilin E, Sagcan A, Kultursa H. Coenzyme Q10 concentrations in coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2004;37:706–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.02.008>
19. Kaya Y, Çebi A, Söylemez N, Demir H, Alp HH, Bakan E. Correlations between oxidative DNA damage, oxidative stress and coenzyme Q10 in patients with coronary artery disease. *Int J Med Sci*. 2012;9(8):621–26. <https://doi.org/10.7150/ijms.4768>
20. Lee BJ, Lin YC, Huang YC, Ko YW, Hsia S, Lin PT. The relationship between coenzyme Q10, oxidative stress, and antioxidant enzymes activities and coronary artery disease. *Scientific World Journal*. 2012;2012:1–8. <http://doi.org/10.1100/2012/792756>
21. Kontush A, Schippling S, Spranger T, Beisiegel U. Plasma ubiquinol-10 as a marker for disease: is the assay worthwhile? *Biofactors*. 1999;9(2–4):225–9. <https://doi.org/10.1002/biof.5520090217>
22. Sharma A, Fonarow GC, Butler J, Ezekowitz JA, Felker GM. Coenzyme Q10 and heart failure: a state-of-the-art review. *Circ Heart Fail*. 2016;9(4):e002639. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002639>
23. Драпкина ОМ, Чернова ЕМ, Корнеева ОН. Статины и миопатия: молекулярные механизмы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(3):469–73. [Drapkina OM, Chernova EM, Korneeva ON. Statins and myopathy: molecular mechanisms. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(3):469–73 (In Russ.)]
24. Румянцев НА, Кукес ВГ, Казаков РЕ, Румянцев АА, Сычев ДА. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):82–7. [Rumyantsev NA, Kukes VG, Kazakov RE, Rumyantsev AA, Sychev DA. Use of pharmacogenetic testing to prevent undesirable drug reactions during statin therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(1):82–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh201789182-87>
25. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, Katsuda S, Mizuno M, No-hara A, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(2):111–9. <https://doi.org/10.5551/jat.12.111>
26. Rundek T, Naini A, Sacco R, Coates K, DiMauro S. Atorvastatin decreases the Coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. *Arch Neurol*. 2004;61(6):889–92. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.6.889>
27. Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M, Hansen CN, Bang LE, Bundgaard H, et al. Simvastatin effects on skeletal muscle relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):44–53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.036>
28. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol*. 2007;99(10):1409–12. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.063>
29. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(23):2231–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.049>
30. Blescke B, Willis R, Anthony M, Casselberry N, Datwani M, Uhley VE. The effect of pravastatin and atorvastatin on coenzyme Q10. *Am Heart J*. 2001;142(2):E2. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.116762>
31. Qu H, Meng Y, Chai H, Liang F, Zhang JY, Gao Z, Shi DZ. The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q10 concentrations: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res*. 2018;23(1):57. <https://doi.org/10.1186/s40001-018-0353-6>
32. Sourris KC, Harcourt BE, Tang PH, Morley AL, Huynh K, Penfold SA, et al. Ubiquinone (coenzyme Q10) prevents renal mitochondrial dysfunction in an experimental model of type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(3):716–23. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.017>
33. Ates O, Bilen H, Keles S, Alp HH, Keleş MS, Yildirim K, et al. Plasma coenzyme Q10 levels in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(5):675–9. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.05.24>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Горошко Ольга Александровна, канд. фарм. наук. *Olga A. Goroshko*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0448-3612>
Красных Людмила Михайловна, канд. биол. наук. *Lyudmila M. Krasnykh*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3650-6014>
Кукес Владимир Григорьевич, академик РАН, д-р мед. наук, проф. *Vladimir G. Kukes*, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5112-6928>
Зозина Владлена Игоревна. *Vladlena I. Zozina*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2036-7435>

Статья поступила 20.03.2019
После доработки 28.05.2019
Принята к печати 16.08.2019

Article was received 20 March 2019
Revised 28 May 2019
Accepted for publication 16 August 2019

Некоторые перспективы применения коэнзима Q₁₀

Коэнзим Q (убихинон) – витаминоподобное соединение из класса бензохинонов с гидрофобной боковой цепью. В митохондриях клеток человека представлен убихинон с 10 изопреновыми звеньями цепи – коэнзим Q₁₀ (КоQ₁₀).

КоQ₁₀ служит коферментом для трех митохондриальных комплексов, осуществляя в дыхательной цепи перенос электронов от мембранных дегидрогеназ на цитохромы. Участвуя в трансмембранном переносе протонов из матрикса митохондрий в межмембранное пространство, КоQ₁₀ способствует сопряжению процессов электронного транспорта и окислительно-фосфорилирования (синтеза аденозинтрифосфата).

Широко обсуждается участие КоQ₁₀ в модификации окислительных процессов в роли антиоксиданта. Среди механизмов антиоксидантного действия убихинона рассматривается его прямое взаимодействие с супероксидным радикалом и с липидными радикалами, приводящее к обрыву цепи перекисного окисления липидов. Убихинон может функционировать совместно с витамином E (α -токоферолом), восстанавливая его активность. КоQ₁₀ способен предотвращать окислительное повреждение белков, липидов, ДНК и биологических мембран.

В организме КоQ₁₀ синтезируется из аминокислоты тирозина в ходе сложного 17-стадийного процесса. С возрастом биосинтез КоQ₁₀ прогрессивно снижается, а расход его при различных нагрузках и патологических состояниях резко возрастает. Дефицит КоQ₁₀ обнаруживается в системах с высокими энергозатратами, в

первую очередь в сердечно-сосудистой системе.

КоQ₁₀ применяется в кардиологии. Клинические исследования показали его терапевтическую эффективность в комплексном лечении ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии и атеросклероза. Протективное действие препарата связывают с нормализацией энергетического метаболизма и антиоксидантной активностью.

Окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе большинства легочных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, пневмонии и др. Высокая вероятность окислительного повреждения органов дыхания обусловлена многими факторами. Респираторный тракт постоянно подвергается воздействию оксидантов атмосферного воздуха (озон, двуокиси азота и серы) и табачного дыма. В легких велика вероятность и эндогенного образования оксидантов: ненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в легочной ткани, служат субстратом для реакций перекисного окисления липидов, а экспозиция поллютантов и микроорганизмов приводит к генерации фагоцитами активных форм кислорода (АФК). Образующиеся в результате воспаления и окислительного стресса АФК могут вызывать необратимые изменения в биоструктурах. Повреждение белков придает им антигенные свойства, а окисление липидов нарушает выработку хемоаттрактантов и миграцию фагоцитов в зону воспаления. Таким образом, активация фагоцитов обладает свойством самопроизвольно усиливаться, и в очаге воспаления может сформироваться “порочный круг”.

Помимо прямой токсичности (деградация ДНК, запуск цепной реакции перекисного окисления липидов), оксиданты вызывают множество других негативных процессов: повреждают фибробласты, снижают активность

сурфактанта, усиливают секрецию слизи, повышают проницаемость эпителия и эндотелия. Пероксинитрит, АФК и оксиданты табачного дыма способны инактивировать антипротеазы, создавая дисбаланс в системе протеолиз–антипротеолиз.

Оксиданты также стимулируют хемотаксис нейтрофилов и вызывают полимеризацию актина нейтрофилов, что существенно снижает их деформируемость, и нейтрофилы застревают в капиллярах легких. Скопление активированных клеток в капиллярной сети альвеол приводит к окислительному стрессу, под действием которого происходит разрушение структур альвеол и формирование эмфиземы.

Пока имеются лишь единичные работы по клиническому применению КоQ₁₀ при патологии легких. Обнаружено, что при бронхиальной астме уровень КоQ₁₀ в крови достоверно снижается в сравнении с контролем. Аналогичная закономерность отмечается и при оценке содержания другого антиоксиданта – α -токоферола, причем между их уровнями выявлена положительная корреляция. Включение КоQ₁₀ в комплексную терапию бронхиальной астмы позволяет снизить дозы применяемых глюкокортикостероидов.

Сниженный уровень КоQ₁₀ в сыворотке отмечался также при хронической обструктивной болезни легких. Пероральное применение препарата КоQ₁₀ у пациентов с гипоксемией приводило к достоверному увеличению содержания КоQ₁₀ в крови, увеличению парциального давления кислорода в крови и снижению продукции лактата. Авторами сделан вывод об энерготропных и антигипоксических свойствах препарата КоQ₁₀.

Благодаря антиоксидантным свойствам КоQ₁₀ обладает высоким потенциалом в качестве профилактического и лечебного препарата при заболеваниях сердечно-сосудистой и респираторной систем, а также болезнях курящего человека. ●

Реферат подготовлен редакционной коллегией журнала по материалам статьи И.А. Климанова, С.К. Соодаевой “Перспективы применения коэнзима Q₁₀ в пульмонологии” (Атмосфера. Пульмонология. 2008. № 2. С. 43–45).

Нарушения клеточной энергетики при заболеваниях нервной системы

С.Н. Иллариошкин

Нарушения клеточной энергетики представляют собой один из универсальных механизмов повреждения нейронов при острых и хронических заболеваниях центральной нервной системы. Первичная энергетическая недостаточность имеет место у пациентов с митохондриальными энцефаломиопатиями, тогда как вторичные нарушения окислительного фосфорилирования развиваются в рамках патогенетических каскадов, характерных для церебральной ишемии, болезни Паркинсона и других форм нейродегенеративной патологии, гипоксических поражений мозга и т.д. Лечение указанных заболеваний должно включать воздействие на различные уровни энергетического метаболизма клетки. В рамках применяемого терапевтического комплекса большое значение в последнее время придается препаратам, стабилизирующим дыхательную цепь митохондрий и обладающим дополнительным антиоксидантным действием (коэнзим Q10 и его структурный аналог идебенон).

Ключевые слова: нейроны, энергетический метаболизм, митохондрии, заболевания центральной нервной системы, идебенон.

Нарушения клеточной энергетики представляют собой один из универсальных патофизиологических механизмов, играющих ключевую роль в развитии поражения центральной нервной системы (ЦНС) при нейродегенеративных, цереброваскулярных, демиелинизирующих, дисметаболических и других заболеваниях. Причина этого кроется в том, что нейроны являются самым “энергезависимым” типом клеток в организме, метаболические потребности которых в решающей степени обеспечиваются за счет окислительного фосфорилирования.

Можно выделить несколько факторов, делающих нейроны основной мишенью патологического процесса при нарушениях энергетической функции митохондрий:

- преимущественно аэробное окисление субстратов в ЦНС (мозг составляет лишь около 2% массы тела, но потребляет до 20% поступающего в организм кислорода);
- значительное число процессов в клетках мозга, требующих больших затрат энергии (поддержание мембранного потенциала, нейротрансмиссия и выделение синаптических пузырьков, аксональный транспорт, длина пути которого в некоторых типах нейронов может достигать 1 м и т.д.);
- высокое содержание в веществе мозга полиненасыщенных жирных кислот, способствующих реакциям перекисного окисления липидов;
- высокая концентрация ионов Fe и относительный дефицит антиоксидантных субстратов (глутатион и др.) в клетках мозга;
- постмитотическая природа нейронов (отсутствие клеточных делений и характерной для митозов мембранной динамики способствует накоплению дефектов митохон-

дриальной ДНК и формированию патологических белковых включений).

На рис. 1 схематично представлены основные механизмы поддержания структурно-функциональной целостности нейрона в норме и их нарушение при развитии энергетической недостаточности. Как видно на данной схеме, ведущую роль в жизнеобеспечении нейрона играет стабильный магниевый блок глутаматных NMDA-рецепторов, который обеспечивается за счет поддержания мембранного потенциала и деятельности Na/K-АТФаз; большое значение имеет также АТФ-зависимая емкость кальциевых депо эндоплазматического ретикулаума. При дефиците энергообразования происходит деполяризация мембраны нейрона, раскрываются каналы глутаматных рецепторов, ионы Ca^{2+} в избыточном количестве поступают внутрь клетки и активируют каспазы и другие ферменты, инициирующие реакции аутолиза и апоптоза.

Энергетическая (митохондриальная) недостаточность при заболеваниях нервной системы может быть подразделена на первичную и вторичную.

Первичная энергетическая недостаточность характерна для митохондриальных энцефаломиопатий – особой группы заболеваний, обусловленных структурными, биохимическими и генетическими дефектами митохондрий и митохондриальной ДНК (мтДНК). Дефекты окислительного фосфорилирования при поражении митохондрий по-разному проявляются со стороны конкретных органов и тканей (рис. 2). Одни ткани (головной мозг, миокард) имеют высокую зависимость от аэробного дыхания и поражаются при митохондриальных болезнях в первую очередь, тогда как другие (кожа, костно-хрящевой аппарат, лимфоретикулярная система) обладают низкой чувствительностью к недостатку кислорода и способны переживать значительные нарушения энергопродукции. В результате даже при одном и том же молекулярном дефекте мтДНК у разных больных за-

Сергей Николаевич Иллариошкин – профессор, зам. директора по научной работе, Научный центр неврологии РАМН, Москва.

болевание может проявиться по-разному – в зависимости от того, в каких органах и тканях произошло клональное накопление мутации.

Таким образом, характер и тяжесть клинических проявлений митохондриальных болезней определяются:

- тяжестью мутации мтДНК;
- процентным содержанием мутантной мтДНК в конкретных органах и тканях (феномен гетероплазии);
- энергетической потребностью и функциональным резервом органов и тканей, содержащих мтДНК (их порогом чувствительности к дефектам окислительного фосфорилирования).

Наиболее известными и изученными фенотипами митохондриальных энцефаломиопатий являются синдромы MELAS, MERRF, NARP, синдром Кернса–Сейра, болезнь Ли и др. Эти болезни характеризуются полисистемностью и полиорганностью, наличием острых эпизодов в дебюте заболевания или в его развернутой стадии, углублением симптоматики с возрастом. К типичным проявлениям полисистемной патологии при митохондриальных болезнях относятся: энцефалопатия; миопатия; атрофия зрительных нервов; дегенерация сетчатки; невропатия; нейросенсорная тугоухость; кардиомиопатия; сахарный диабет; гипопитарный нанизм; панцитопения; проксимальная тубулопатия; печеночная недостаточность; синдром мальабсорбции; кетоацидотическая кома и др. Целе-направленный поиск указанной полисистемной и полиорганной патологии является ключом к правильной и своевременной диагностике митохондриальных энцефаломиопатий.

Вторичная митохондриальная недостаточность с дефицитом клеточной энергетики имеет место при острой и хронической ишемии головного мозга, ряде наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона, оливопонтocerebellарная атрофия), постгипоксических и дисметаболических состояниях и т.д.

Так, при **острой церебральной ишемии** ключевым патогенетическим фактором является образование высококорреакционных, токсичных форм свободнорадикального кислорода, повреждающих клеточные и митохондриальные мембраны. Результатом этого, как показывают данные

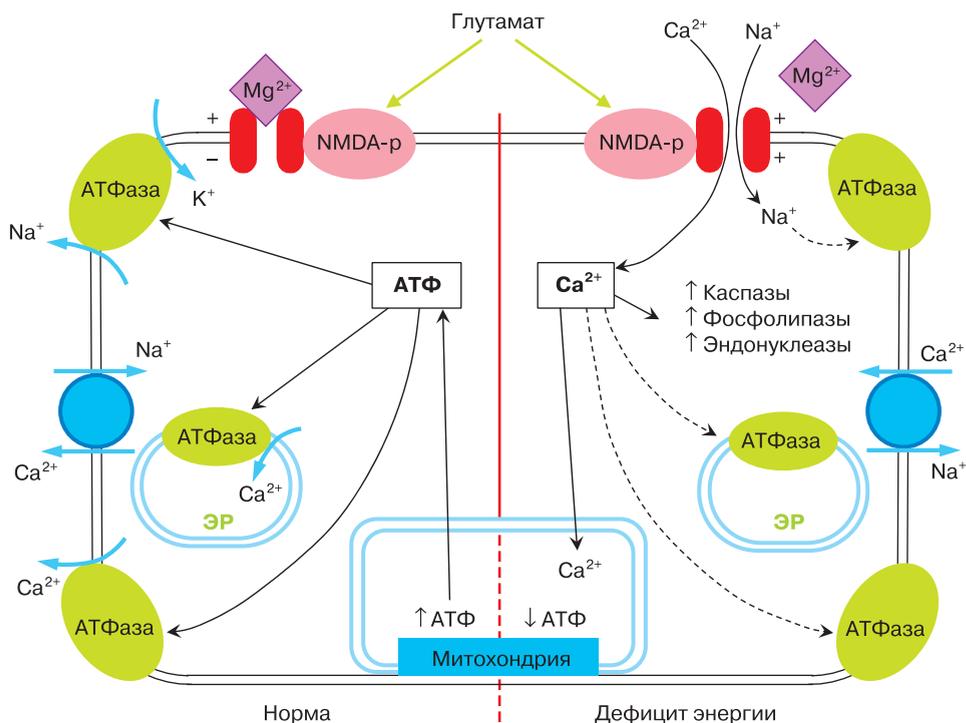


Рис. 1. Основные механизмы поддержания структурно-функциональной целостности нейрона в норме (слева) и их нарушение при развитии энергетической недостаточности (справа). ЭР – эндоплазматический ретикулум. NMDA-p – NMDA-рецептор.

МР-спектроскопии в клинике и эксперименте, становится резкое снижение уровня фосфорсодержащих энергетических метаболитов в мозговой ткани. Вся дальнейшая последовательность патологических реакций со стороны вещества мозга при остром инсульте включает целый ряд молекулярных событий, как правило сочетающихся друг с другом:

- изменения энергетического метаболизма;
- метаболический ацидоз вследствие повышения утилизации глюкозы клетками (астроцитами, нейронами);

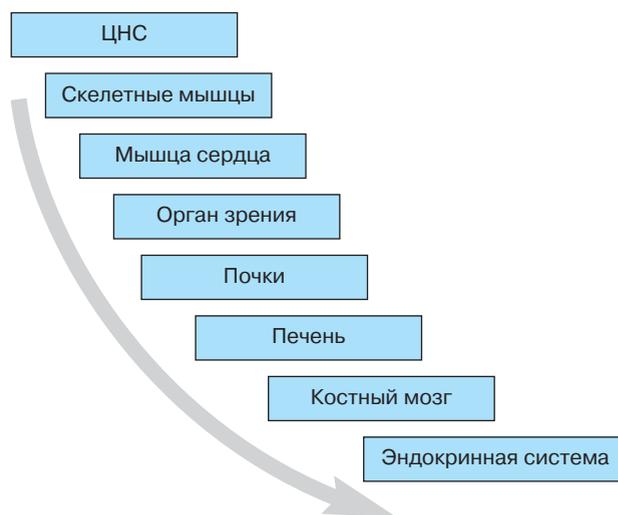


Рис. 2. Относительная энергозависимость органов и тканей (в порядке убывания).

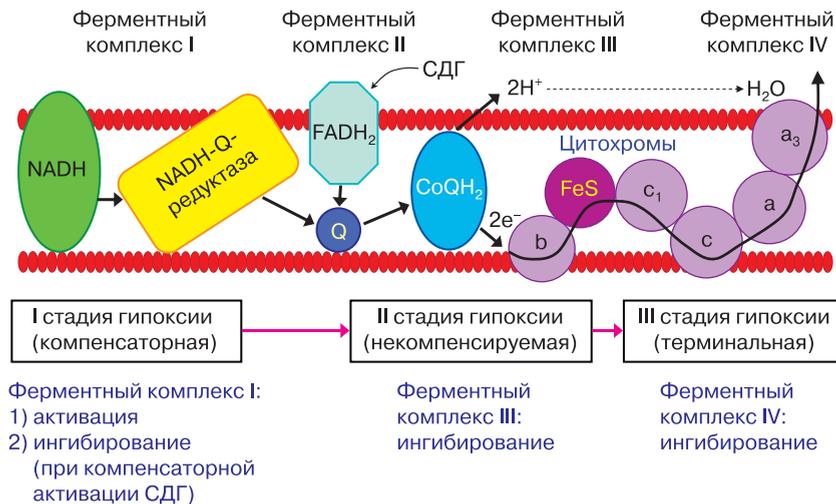


Рис. 3. Острая церебральная ишемия и митохондриальная дыхательная цепь (по Л.Д. Лукьяновой). СДГ – сукцинатдегидрогеназа.

- клеточные реакции (микроглиальная активация, астроцитоз, патология эндотелия, захват глутамата из синаптической щели, синтез цитокинов и иных сигнальных молекул и др.);
- глутамат-кальциевая эксайтотоксичность;
- высвобождение значительного количества цитокинов и индукция локальных воспалительных реакций;
- формирование аутоиммунного ответа;
- запрограммированная гибель нейронов – апоптоз.

Следует подчеркнуть, что гипоксическое состояние вещества мозга на фоне острой церебральной ишемии – сложный многофазный процесс, в основе которого лежат последовательные изменения свойств митохондриального ферментного комплекса (рис. 3). Исходя из степени тяжести развивающихся нарушений и их последовательной кумуляции можно выделить (по Л.Д. Лукьяновой) гипокси-



Рис. 4. Окислительный стресс и энергетический дефицит при церебральной ишемии.

ческую стадию I (компенсаторную), далее – стадию II (некомпенсируемую), которая закономерно переходит в стадию III (терминальную).

В наиболее общем виде развитие окислительного стресса и энергетического дефицита при острой церебральной ишемии представлено на рис. 4. Характерно, что многие из этих реакций взаимообусловлены и взаимозависимы. Так, развитие метаболического ацидоза вследствие ишемии сопровождается нарушением связывания Ca²⁺ в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, высвобождением в кислой среде ионов Fe – триггера окислительных реакций, “разрыхлением” клеточных мембран и нарушением микроциркуляции, усугубляющим ишемические расстрой-

ства. Таким образом замыкается своеобразный “порочный круг”, разорвать который можно только с помощью препаратов, обладающих комплексным, поливалентным действием (см. далее).

Указанные положения во многом справедливы и для **хронической ишемии головного мозга**. На фоне хронической ишемии в типичных случаях дефицит энергообразования связан с длительно существующим ограничением притока к мозгу кислорода и глюкозы. При отдельных формах хронических цереброваскулярных заболеваний патогенез энергетической недостаточности может быть более сложным. Так, у пациентов с хронической гипертонической энцефалопатией имеют место плазморрагии и геморрагии в стенку мелких и средних сосудов головного мозга, развивается фиброз и гиалиноз сосудистой стенки, что приводит к ишемии глубоких отделов вещества мозга и нарушению синтеза АТФ. При диабетической ангиоэнцефалопатии и метаболическом синдроме характерная патология сосудов сочетается с гемореологическими сдвигами и нарушением утилизации глюкозы, результатом чего также становится дефицит энергообразования.

В механизмах развития **нейродегенеративных заболеваний** вторичная митохондриальная дисфункция и энергетическая недостаточность также играют большую роль. Об этом, в частности, свидетельствуют следующие факты:

- раннее снижение интенсивности метаболизма глюкозы в различных отделах мозга по данным позитронно-эмиссионной томографии при болезнях Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, оливопонтocerebellarной атрофии;
- повышение уровня лактата в веществе головного мозга при хорее Гентингтона по данным МР-спектроскопии;
- обнаружение дефекта комплекса I дыхательной цепи в нейронах черной субстанции, мышце, тромбоцитах и лимфоцитах у пациентов с болезнью Паркинсона;
- воспроизведение основных клинико-морфологических характеристик паркинсонизма при воздействии “мито-

- центральный противовоспалительный эффект;
- модулирующий эффект в отношении ряда центральных нейротрансмиттеров – ацетилхолина, серотонина, дофамина.

У больных атаксией Фридрейха (наиболее распространенная форма наследственных атаксий, обусловленная патологией митохондриального железосвязывающего белка фратаксина) при применении идебенона в дозе 5 и 10 мг/кг в сутки была продемонстрирована кардиопротективная эффективность препарата и уменьшение биохимических маркеров оксидантного стресса. Более того, у пациентов с атаксией Фридрейха был зарегистрирован дозозависимый эффект в отношении не только сердца, но и неврологической симптоматики при приеме препарата в дозе 15 и 45 мг/кг в течение 6 мес.

При митохондриальных энцефаломиопатиях (синдромы MELAS, MERRF, болезнь Ли и др.) стандартный подход к лечению предполагает применение препаратов из разных групп, обладающих синергизмом в отношении митохондриальных функций.

1. Препараты, являющиеся переносчиками электронов и активаторами дыхательной цепи митохондрий:
 - коэнзим Q10 (до 300 мг/сут), **идебенон** (до 30 мг/кг);
 - янтарная кислота (6 г/сут), мексидол, цитофлавин.
2. Кофакторы реакций энергетического обмена:
 - никотинамид (до 1 г/сут);
 - рибофлавин (100 мг/сут);
 - тиамин (300 мг/сут);
 - L-карнитин (до 100 мг/кг массы тела в сутки) и др.
3. Антиоксиданты и антигипоксанты:
 - **идебенон** (иногда – до 30 мг/кг);
 - токоферол (витамин Е, тролокс) (600–1000 мг/сут).
4. Препараты, способствующие уменьшению степени лактат-ацидоза:
 - димефосфон, дихлорацетат (до 200 мг/кг массы тела в сутки).

Как можно видеть, в указанной выше схеме идебенон в равной степени представляет два класса соединений (он действует как активатор дыхательного пути и антиоксидант), что хорошо иллюстрирует уникальность данного препарата для неврологической практики.

Большое число работ посвящено изучению эффективности идебенона при деменциях и синдроме умеренных когнитивных расстройств. У пациентов с болезнью Альц-

геймера (всего в плацебоконтролируемые исследования продолжительностью от 6 мес до 2 лет вошло свыше 1500 пациентов, получавших препарат в дозе от 90 до 360 мг/сут) был выявлен отчетливый дозозависимый положительный эффект в отношении высших функций и повседневной активности. Более того, по мнению Jelic et al. (2003), Maueux et al. (1999) и других авторов, есть основания обсуждать влияние идебенона на течение болезни Альцгеймера (возможный нейропротективный эффект, нуждающийся в подтверждении). У пациентов с посттравматическими когнитивными расстройствами, астенией, а также при синдроме умеренных когнитивных расстройств различного генеза идебенон в дозе 90 мг/сут способствовал улучшению краткосрочной и оперативной памяти, повышению внимания и скорости сенсомоторных реакций.

При цереброваскулярных заболеваниях потенциал идебенона определяется не только благоприятным воздействием на окислительные процессы в нейронах, но и (как показано в работах Marigliano et al., 1992, и Suno et al., 1989) его дезагрегантными свойствами, связанными с ингибированием фосфолипазы. Описаны хорошие результаты применения идебенона у пациентов с мультиинфарктной деменцией, хронической цереброваскулярной недостаточностью, а также в постинсультном периоде (уменьшение двигательных нарушений, степени инвалидизации, когнитивных расстройств).

Таким образом, основными доказанными показаниями к применению идебенона в неврологии являются:

- когнитивные нарушения (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера и др.);
- реабилитация после инсульта;
- митохондриальные энцефаломиопатии;
- атаксия Фридрейха;
- болезнь Паркинсона и другие нейродегенеративные заболевания;
- метаболический синдром, некоторые формы токсических поражений ЦНС (алкоголизм), акустическая травма и т.д.

Включение в схему лечения широкого круга заболеваний нервной системы препаратов, корригирующих энергетику клетки и функции митохондрий, является патогенетически обоснованным и представляет собой одно из наиболее перспективных направлений современной нейрофармакологии. ●

ПРИМЕНЕНИЕ КОЭНЗИМА Q₁₀ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Перепонов Ю. П.

Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва.

Резюме

Увеличение частоты встречаемости артериальной гипертензии (АГ) диктует необходимость наращивания усилий в лечении и профилактике данного заболевания. Применение фармакологических средств является основным способом лечения данного заболевания.

Наиболее современным и эффективным способом применения лекарственной терапии при АГ является комбинированная медикаментозная терапия, что подтверждается результатами многочисленных клинических исследований.

Наряду с применением чисто гипотензивных лекарственных средств признано целесообразным назначать препараты, улучшающие основные функции организма. Особый интерес вызывает использование в клинической практике убихинона — коэнзима Q₁₀ (Кудесан), обладающего способностью оптимизировать электронно-транспортную функцию цепи цитохромов в дыхательной цепи, улучшая энергобаланс ткани, а также сочетающего в себе антиоксидантные свойства. Ряд исследований подтверждает наличие гипотензивного эффекта препарата. Кроме того, препарат практически не обладает неблагоприятными побочными эффектами.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать применение препарата коэнзима Q₁₀ (Кудесан) в клинической практике лечения артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная медикаментозная терапия, коэнзим Q₁₀ (Кудесан).

Артериальная гипертензия (АГ) является не только наиболее распространенным заболеванием в мире, но и основной причиной тяжелых и жизнеугрожающих состояний, каковыми являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения мозгового кровообращения и многие другие.

Кроме того, нельзя не отметить тот факт, что в последние годы имеет место омоложение заболевания. Так, в России у 40% мужчин и женщин старше 18 лет отмечаются повышенные показатели артериального давления (АД). В то же время число больных АГ пока преобладает в старших возрастных группах. Хотя отмечено, что среди молодых людей распространенность АГ ниже, однако чем раньше она развивается, тем в большей степени она сокращает продолжительность жизни [1].

Нормализация АД является не только обязательным условием для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни, но и серьезной проблемой современной терапии.

Основой современной терапии АГ является медикаментозная терапия, базирующаяся на применении групп препаратов с различными механизмами действия, вызывающими не только снижение АД, но и обладающими возможностями нормализации функций ряда органов (сердце, почки, эндотелиальная система и др.) [2–4].

Особого внимания специалистов и пациентов заслуживает принятие определения нового целевого уровня АД для пациентов с ИБС — 130/80 мм рт.ст. [3]. Еще недавно больные с АГ на фоне ИБС должны

были поддерживать цифры АД на уровне менее 140/90 мм рт.ст., а при сопутствующем сахарном диабете и почечной недостаточности — менее 130/80 мм рт.ст. Данные последних лет позволяют утверждать, что дальнейшее снижение цифр АД оказывает положительное влияние на прогноз заболевания [2].

Разумеется, что достижение таких результатов требует повышения эффективности применяемых лекарственных средств. Однако эффективность проведения монотерапии гипотензивными препаратами составляет не более чем 30–40% у пациентов с мягкой и умеренной формами АГ. С другой стороны, данные, полученные при проведении крупных исследований (ALLHAT, INVEST, ASCOT), демонстрируют высокую долю пациентов (не менее 50%), нуждающихся в комбинации двух и более гипотензивных препаратов для достижения целевого уровня АД независимо от класса применяемого препарата [4–6].

Назначение комбинированной гипотензивной терапии позволяет повысить эффективность терапии, снизить риск побочных эффектов гипотензивных средств, уменьшить частоту приема и количество посещений врача и имеет целый ряд других достоинств [3].

Как было отмечено ранее, современные препараты, применяемые для лечения АГ, оказывают не только гипотензивный эффект, но и обладают возможностями воздействия на целые системы и органы. Более того, с целью коррекции сопутствующих нарушений, возникающих в течение болезни, врачам приходится назначать препараты, не оказывающие непосредст-

венный гипотензивный эффект. С другой стороны, существуют отдельные группы препаратов, обладающих определенным гипотензивным эффектом, хотя их основное назначение – оказывать определенное «общее» воздействие.

Особый интерес вызывает использование в клинической практике убихинона – коэнзима Q_{10} (Кудесан), обладающего, наряду с антиоксидантными свойствами, способностью оптимизировать электронно-транспортную функцию цитохромов в дыхательной цепи, улучшая энергобаланс в ишемизированной ткани [7].

Коэнзим Q_{10} (CoQ_{10}) – составная часть мембран митохондрий и обязательный компонент терминальной дыхательной электронно-транспортной цепи митохондрий. Основная функция коэнзима Q_{10} – участие в процессе образования энергии в форме молекул АТФ, которое происходит с поглощением кислорода. Вторая функция коэнзима Q_{10} – антиоксидантная. Как антиоксидант коэнзим Q_{10} уникален. В отличие от других антиоксидантов убихинон регенерируется ферментной системой организма [7, 8].

С возрастом содержание коэнзима Q_{10} в тканях падает. При этом снижается их энергообеспеченность и антиоксидантная защита. Коэнзим Q_{10} в крови препятствует окислению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и отложению холестерина на стенках сосудов, предотвращая и замедляя развитие атеросклероза.

Коэнзим Q_{10} – эндогенно образуемый субстрат, действующий как переносчик электронов в транспортной цепи митохондрий. Для предупреждения окислительного и нитратного стресса в клетке необходимо поддержание его оптимального уровня. Особенно это важно при артериальной гипертензии и сахарном диабете, поскольку указанные выше механизмы повреждения стенки сосудов наблюдаются чаще всего именно при этих заболеваниях.

К настоящему времени накоплен экспериментальный и клинический опыт применения CoQ_{10} при АГ. Burke В.Е. et al. (2001) изучали гипотензивное действие CoQ_{10} при изолированной систолической гипертензии у 83 больных в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Больные основной группы получали 120 мг/сутки CoQ_{10} внутрь в течение 12 недель. По окончании исследования обнаружено снижение уровня систолического АД на $17,8 \pm 7,3$ мм рт.ст. Переносимость лечения была вполне удовлетворительной, ортостатической гипотензии не наблюдалось [8].

Singh R.B. et al. (1999) установили, что лечение больных с АГ CoQ_{10} в течение 8 недель по 120 мг/день достоверно снижает систолическое и диастолическое АД, уровни инсулина натощак и через 2 часа после сахарной нагрузки, триглицеридов, липидных пероксидаз, малонового диальдегида и диеновых

конъюгатов, а также повышает уровни ХС ЛПВП, витаминов А, С, Е и бета-каротина (все значения достоверны). В контрольной группе аналогичных больных, получавших комплекс витаминов В, установлено только увеличение в крови уровней витамина С и бета-каротина. Авторы полагают, что механизм снижения АД у гипертоников включает в себя не только предотвращение окислительного стресса, но и улучшение инсулинового ответа на гипергликемию [9–13].

Hodgson J.M. et al. (2002) изучали эффективность CoQ_{10} у 74 больных сахарным диабетом (СД) типа 2 с дислипидемией и артериальной гипертензией. Исследование было двойным слепым, рандомизированным, двухкомпонентным. Больные были рандомизированы в 4 группы и получали: 1) CoQ_{10} по 200 мг/день, 2) фенофибрат по 200 мг/день, 3) сочетание этих средств, 4) плацебо. Лечение длилось 12 недель. Фенофибрат не оказал влияния на содержание гликозилированного гемоглобина, уровень артериального давления. У больных, получавших CoQ_{10} , достоверно снизилось систолическое (на $6,1 \pm 7,3$ мм рт.ст.; $p=0,02$) и диастолическое (на $2,9 \pm 1,4$ мм рт.ст.; $p<0,048$) АД, в 3 раза возросло содержание в крови CoQ_{10} ($p<0,001$) и достоверно уменьшилась концентрация гликозилированного гемоглобина (на $0,37\% \pm 0,17\%$; $p<0,0345$) [14].

Таким образом, было установлено, что CoQ_{10} способен контролировать у больных с СД типа 2 (а фактически с метаболическим синдромом) как артериальное давление, так и уровень гликемии (о чем судили по достоверному снижению гликозилированного гемоглобина) [12].

Rosenfeld F. et al. (2007) поддерживают правомочность утверждения о гипотензивном действии CoQ_{10} на основании метаанализа 8 исследований, посвященных этому вопросу. Проведенный ими анализ показал, что систолическое АД в этих исследованиях в среднем снизилось на 16 мм рт.ст., а диастолическое – на 10 мм рт.ст. С учетом отсутствия у CoQ_{10} побочных эффектов авторы полагают, что этот препарат может служить альтернативой гипотензивным лекарственным средствам или может быть использован для усиления их гипотензивного эффекта [15–18].

Согласно данным Langsjoen P. et al. (1994), лечение 109 пациентов с систолической АГ CoQ_{10} в составе комбинированной фармакотерапии приводило к снижению АД 159/94 мм рт.ст. до 147/85 мм рт.ст. У 51% больных, находившихся на лечении CoQ_{10} , оказалось возможным прекратить прием одного или двух из применявшихся ранее антигипертензивных лекарственных средств. Авторы полагают, что антигипертензивный эффект CoQ_{10} на самом деле был несколько выше, чем предполагалось на основе снижения среднего уровня АД [19–24].

Особого внимания заслуживают работы, в которых лечение больных АГ проводилось под контролем концентрации КоQ₁₀ в плазме крови. Дозировка препарата подбиралась индивидуально таким образом, чтобы достигнуть уровня концентрации в крови 2,0 мкг/мл. Повышение концентрации КоQ₁₀ в плазме крови сопровождалось улучшением функционального статуса больных АГ и снижением потребности в гипотензивной терапии. Более того, было отмечено существенное уменьшение толщины стенки левого желудочка и улучшение диастолической функции миокарда [25, 27–33].

Необходимо также отметить один момент, повышающий интерес к препарату, — прежде всего, отмечаемое практически всеми авторами отсутствие побочных явлений у препарата на протяжении длительного применения во всех возрастных группах.

Одним из препаратов коэнзима Q₁₀ является Кудесан, созданный по технологии микрокапсулирования, содержащий солюбилизованную форму коэнзима Q₁₀. Биодоступность солюбили-

зированной формы коэнзима Q₁₀ в 2,6 раза больше биодоступности жирорастворимой формы Q₁₀ [13–26].

Оптимальной дозировкой препарата при лечении артериальной гипертензии и ряда других заболеваний и синдромов является 2 мг на 1 кг веса больного в сутки, хотя при начальных проявлениях заболевания можно назначать и более низкие дозировки (1 мг на 1 кг).

Считается, что ожидаемые эффекты лечения появляются через 1 месяц от начала применения препарата; максимум эффекта наблюдается через 6 месяцев. При прекращении приема препарата достигнутый эффект исчезает через месяц или чуть более, что подсказывает необходимость проведения повторных курсов [7].

Таким образом, учитывая антигипертензивную активность и хорошую переносимость КоQ₁₀, данный препарат можно рекомендовать для лечения АГ как в качестве альтернативной терапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Литература

1. Ольбинская Л. И., Андрущишина Т. Б. Рациональная фармакотерапия артериальных гипертензий // РМЖ 2001, Т. 9, № 15, с 615–621.
2. Kannel W.B., Dawler T.R., Mac Gee D.L. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study // Circulation. —1985. — Vol.61. —P.1179–1182.
3. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypertens. 1999; 17: 151–183.
4. Strocchi E., Bossini A., Ranieri G. et al. Efficacy and tolerability of enalapril (20 mg)/hydrochlorothiazide (12.5 mg) combination therapy in essential hypertension // Clin. Ther., 1991; 13 (6): 737–746.
5. Tatti P., Pahor M., Byington R.P. et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM // Diabetes Care, 1998; 21 (4): 597–603.
6. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA, 2002; 288 (23): 2981–2997.
7. Аронов Д. М. Применение коэнзима Q₁₀ в кардиологической практике // РМЖ, 2004; том 12, № 15 (215), стр. 905–909.
8. Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q₁₀ in isolated systolic hypertension // South Med. J., 2001, 91 (11), 1112–1117.
9. Singh RB, Shinde SN, Chopra RK, et al. Effect of coenzyme Q₁₀ on experimental atherosclerosis and chemical composition and quality of atheroma in rabbits // Atherosclerosis, 2000, 148 (2), 275–282.
10. Singh RB, Niaz MA. “Serum concentration of lipoprotein (a) decreases on treatment with hydrosoluble coenzyme Q₁₀ in patients with coronary artery disease: discovery of a new role // Int. J. Cardiol., 1999, 68 (1), 23–29.
11. Singh RB, Neki NS et al. Effect of coenzyme Q₁₀ on risk of atherosclerosis in patients with recent myocardial infarction // Mol. Cl. Biochem., 2003, 264 (1–2), 75–82.
12. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS et al. Effect of hydrosoluble coenzyme Q₁₀ on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease // J. Hum. Hypertens., 1999, 13 (3), 203–208.
13. Choy RJ, Deng YM et al. Coenzyme Q (10) supplementation inhibits aortic lipid oxidation but fails to attenuate intimal thickening in balloon-injured New Zealand white rabbits // Free. Radic. Biol. Med., 2003, 1, 35 (3), 300–309.
14. Hodgson JM, Watts GF et al. Coenzyme Q₁₀ improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes // Eur. Clin. Nutr., 2002, 56 (11), 1137–1142.
15. Rosenfeldt F, Hilton D, Pepe S, Krum H. Systematic review of effect of coenzyme Q₁₀ in physical exercise, hypertension and heart failure // Biofactors, 2003, 18 (1–4), 91–100.
16. Rosenfeldt FL, Pepe S et al. Coenzyme Q₁₀ improves the tolerance of the senescent myocardium to aerobic and ischemic stress: studies in rats and in human atrial tissue // Biofactors, 1999, 9 (2–4), 291–299.
17. Rosenfeldt FL, Pepe S, Linnane A et al. The effects of ageing on the response to cardiac surgery: protective strategies for the ageing myocardium // Biogerontology, 2002, 3 (1–2), 37–40.
18. Rosenfeldt FL, Pepe S, Linnane A, Nagley P et al. Coenzyme Q₁₀ protect the aging heart against stress: studies in rats, human tissues, and patients // Ann. N. N. Acad. Sci., 2002, 959, 355–359.
19. Crestanello JA, Doliba NM et al. Effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on mitochondrial function after myocardial ischemia reperfusion // J. Surg. Res., 2002, 102 (2), 221–228.
20. Langsjoen PH, Langsjoen PH, Folkers K. Isolated diastolic dysfunction of the myocardium and its response to coenzyme Q₁₀ treatment // Clin. Investig., 1993, 71, 140–144.
21. Langsjoen PH, Folkers K et al. Pronounced increase of survival of patients with cardiomyopathy when treated with coenzyme Q10 and conventional therapy // Int. Tissue React., 1990, 12 (3), 163–168.
22. Langsjoen PH, Langsjoen A, Willis R, Folkers K. Treatment of hypertrophic cardiomyopathy with coenzyme Q₁₀ // Mol. Aspects Med., 1997, 18, 145–151.
23. Heart Protection study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // Lancet, 2002, 360, 23–33.
24. Langsjoen P, Langsjoen P, Willis R, et al. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q₁₀ // Mol Aspects Med. 1994; 15 Suppl: S265–72.
25. Hodgson JM, Watts GF et al. Coenzyme Q₁₀ improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes // Eur. Clin. Nutr., 2002, 56 (11), 1137–1142.

26. Ishii N, Senoo-Matsuda N, Miyake K et al. Coenzyme Q₁₀ can prolong *C. elegans* lifespan by lowering oxidative stress//*Mech. Ageing.Dev.*, 2004, 125 (1), 41–46.
27. Judy WV, Stogsdill WW, Folkers K. Myocardial preservation by therapy with coenzyme Q₁₀ during heart surgery//*Clin. Investig.*, 1993, 71 (8), 155–161.
28. Kishimoto C, Tomioka N, Nakayama Y. et al. Anti-oxidant effects of coenzyme Q₁₀ on experimental viral myocarditis in mice//*J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2003, 42 (5), 588–592.
29. Kuklinski B, Weissenbacher E, Fahnrich A. Coenzyme Q₁₀ and antioxidants in acute myocardial infarction//*Mol. Aspects Med.*, 1994, 15, 143–147.
30. Kwong LK, Kamzalov S, Rebrin I. et al. Effects of coenzyme Q₁₀ administration on its tissue concentrations, mitochondrial oxidant generation, and oxidative stress in the rat//*Free Radic. Biol. Med.*, 2002, 33 (5), 627–638.
31. Lenaz G, D'Aurelio M, Merlo Pich M et al. Mitochondrial bioenergetics in aging//*Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1459 (2–3), 397–404.
32. Mortinsen SA. Overview of coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of “Q-symbio” – a multinational trial//*Biofactors*, 2003, 18, 79–89.
33. Tang PH, Miles MV, DeGrauw et al. AHPLC analysis of reduced and oxidised coenzyme Q₁₀ in human plasma//*Clin Chem* 2001;47:256–265.

Abstract

Increasing incidence of arterial hypertension (AH) justifies the need for more effective AH treatment and prevention. Pharmaceutical therapy remains the basis of AH management.

The most modern and effective variant of pharmaceutical AH management is combination treatment, as confirmed by the data from multiple clinical trials.

Antihypertensive agents could be combined with metabolic medications, in particular, ubiquinone – coenzyme Q₁₀ (Kudesan). This agent optimises electron transport in the cytochrome chain, improves tissue energy balance, and demonstrates antioxidant activity. Moreover, several studies have shown antihypertensive effects of this medication. In addition, coenzyme Q₁₀ is virtually free from adverse effects.

The available evidence supports the clinical use of coenzyme Q₁₀ (Kudesan) for AH treatment.

Key words: Arterial hypertension, combination pharmaceutical therapy, coenzyme Q₁₀ (Kudesan).

Поступила 26/10 – 2011

© Перепонов Ю.П., 2011
E-mail: pereponov1@yandex.ru

[Перепонов Ю.П. – д.м.н., профессор кафедры терапии №2 МГМСУ].

Митохондриальная дисфункция как проблема критических состояний. Роль сукцинатов. Миф или реальность завтрашнего дня?

Ю. П. ОРЛОВ

Омский государственный медицинский университет МЗ РФ, Омск

Mitochondrial Dysfunction as a Problem in Critically Ill Patients. The Role of Succinates: Myth or Tomorrow's Reality?

YU. P. ORLOV

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk

В обзоре приведены данные о роли сукцинатов при гипоксии критических состояний, их механизмах действия на клеточном уровне и месте в схемах терапии. Перечислены имеющиеся точки зрения о влиянии сукцинатов на воспалительные процессы. В заключении указывается, что для получения максимального положительного эффекта сукцинаты необходимо вводить своевременно (в период ранней адаптации к гипоксии), в соответствующих дозах и создавать им условия для выполнения поставленной задачи — устранение митохондриальной дисфункции и восстановление окислительного фосфорилирования.

Ключевые слова: гипоксия, воспаление, сукцинаты, механизм действия, цитопroteкция.

The review presents data on the role of succinates in critically ill patients with hypoxia, the mechanisms of action of succinates at the cellular level, and their place in the treatment regimens. The different points of view on the effect of succinates on inflammatory processes are listed. In conclusion, it is indicated that succinates should be administered in a timely manner (during the period of early adaptation to hypoxia) and in appropriate doses in order to obtain their maximum positive effect; the conditions should be created for them to accomplish the set task — elimination of mitochondrial dysfunction and restoration of oxidative phosphorylation.

Keywords: hypoxia, inflammation, succinates, mechanism of action, cytoprotection.

Введение

На сегодняшний день публикации о роли сукцинатов при гипоксии критических состояний вызывают у читателя лишь ухмылку и скепсис, хотя по этой проблеме в отечественной литературе можно найти уже сотни публикаций. Часто оппоненты указывают, что в (авторитетной!) зарубежной медицинской периодике этой теме не уделяют должного внимания. Но это далеко не так.

О дисфункции митохондрий в условиях гипоксии, сукцинатах и о их связи с критическими состояниями говорится уже давно, а количество публикаций насчитывает несколько тысяч. Они касаются роли митохондриальной дисфункции при сепсисе, при других органных дисфункциях и полиорганной недостаточности различной патологии. Большое количество работ по этой теме не позволяет коснуться каждой, но на тех, которые касаются критических состояний и где прямо

указывается на существенную роль сукцинатов, стоит остановиться.

Критические состояния и полиорганная недостаточность (ПОН) являются спутниками практически всех пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Именно эти состояния, которые на сегодняшний день рассматриваются как декомпенсация дыхания, гемодинамики и ЦНС, как руководящего органа, печени, кишечника и почек, требуют интенсивного вклада высокотехнологичных, дорогостоящих лечебных методик (проведение ИВЛ, диализных, сорбционных методов), направленных на протезирование и поддержание витальных функций, но которые по своей сути являются агрессивными. Более того, в большинстве случаев использование всех этих методов не позволяет справиться с тяжёлыми органными расстройствами, которые при внимательном рассмотрении являются «верхушкой айсберга» или следствием уже глубоких метаболических проблем на уровне тканей. Ведь расстройства органа начинаются с расстройств в каком-то локальном сегменте, на каком-то уровне клеточной массы. Накопление «воспалитель-

© Ю. П. Орлов, 2019

Адрес для корреспонденции: 644099 СФО, Омск, ул. Ленина, 12. ОмГМУ

ного коэффициента» приводит к появлению у пациента жалоб и клинической картины, которая зависит от имеющегося уровня индивидуальных компенсаторных возможностей, реализующихся сначала на уровне клетки, клеточной массы и только потом органа и организма в целом.

От фактов «отмахнуться» нельзя

Таким образом, стартовая терапия должна учитывать степень имеющихся повреждений и представлять собой «последовательный ремонт», который начинается с восстановления условий для нормального функционирования клетки, клеточной массы и органа в целом. Логическая цепь лечебных мероприятий должна учитывать причинно-следственную связь, платформой для которой должно являться понимание кислородной зависимости каждой клеточной единицы. Нет кислорода, нет энергии, нет и функции клетки, органа, но ключевым моментом клеточных расстройств всегда является дефицит энергии, которая не усвоится без кислорода, а кислород не усвоится без энергии, рождение которой зависит от состояния функционирования митохондрий и, в первую очередь, от работы транспортной цепи цитохромов. «...Ион водорода по цепочке цитохромов, как мяч по цепочке баскетболистов, передающих его друг к другу, неумолимо приближается к корзине — этой корзиной, т. е. последним веществом, на которое пересаживается электрон, является кислород», как красиво написал С. Роуз (1969) в своей книге «Химия жизни». Английский учёный Стивен Роуз, специалист по биохимии мозга, считал наиболее фундаментальной научной проблемой решение вопроса, что такое жизнь. «Пытаться получить ответ на этот вопрос, можно лишь овладев огромнейшей суммой человеческих знаний и прежде всего — биохимией» [1].

Любая клетка — это совершенно самостоятельное предприятие, которое из поступающих извне сырья и энергии вырабатывает собственное сырьё и энергию. Кроме того, клетка способна к самовоспроизводству, в то время, как ни одно современное предприятие не может только собственными силами произвести себе подобное. Именно энергия в лице АТФ, синтезируемого митохондриями при непосредственном участии кислорода, является тем единственным субстратом для самовоспроизводства клетки. АТФ не синтезируется вне цикла Кребса. АТФ не синтезируется без кислорода. Кислород не усвоится без энергетического эквивалента. Это единый жизненный цикл и спорить с этим постулатом на пороге XXI века уже неприлично.

На сегодняшний день установлено, что реализация срочной адаптации (которая длится от нескольких часов до нескольких суток) к гипоксии

осуществляются только за счёт мобилизации энергоресурсов: их централизации, интенсификации катаболизма углеводов, жиров и белков, а также подавления анаболических процессов в тканях [2]. Например, при тяжёлом шоке эти процессы не могут в полной мере компенсировать снижение общей энергопродукции и теплопродукции, что влечёт за собой развитие гипотермии, последнего защитного механизма [3]. Раньше считали, что аэробный синтез энергии является мишенью для гипоксии за счёт кинетических особенностей цитохромоксидазы (ЦХО), т. е. причина энергодефицита кроется в терминальном звене дыхательной цепи [4]. Но сегодня уже доказано, что «...причиной снижения синтеза энергии при гипоксии являются изменения активности митохондриальных ферментов на субстратном (II) участке дыхательной цепи, где ведущую роль играет HIF-1 (гипоксия-индуцированный фактор), синтез которой начинается по сигналу от сукцинат-зависимого рецептора GPR91 [3–5]. По мнению авторитетного исследователя в области гипоксии Л. Д. Лукьяновой «ключевым моментом в развитии гипоксии всегда является нарушение субстратного звена в дыхательной цепи митохондрий, а именно дефицит сукцината» [2].

Сукцинат и воспаление

В конце XX столетия работами F. N. Gellerich (1999) было подтверждено мнение о том, что в септических органах биоэнергетический провал вызван не из-за недостаточного снабжения кислородом, а обусловлен нарушениями функций митохондрий, где кислород усваивается для синтеза энергии. Поэтому целью указанного исследования было изучение вопроса, какие же ферменты энергетического обмена являются ключевыми и имеют преимущество в развитии митохондриальной дисфункции в миокарде у экспериментальных животных в условиях сепсиса. Чтобы ответить на вопрос, авторы использовали модель сепсиса у бабуинов, которым под общим наркозом внутрибрюшинно вводили взвесь *Escherichia coli*. После развития септического шока исследовали нарушение глутамат- и сукцинат-зависимых митохондриальных дыхательных контрольных соотношений (RCR) в печени [6]. В более поздних работах авторы аналогично отмечают, что максимальная выработка АТФ было нарушена только в сукцинат-зависимом дыхании, то есть на субстратном (II) участке дыхательной цепи [7].

В экспериментальных работах А. Rudiger, М. Singer (2004, 2007, 2013) отмечено, что у животных с тяжёлым сепсисом в присутствии глутамата в сочетании с малатом потребление кислорода в мышечной ткани было аномально низким,

в отличие от группы с невыраженным сепсисом и с группой контроля ($p < 0,01$). Но дополнение сукцината приводило к повышению митохондриального дыхания во всех группах животных, особенно в группе с тяжёлым сепсисом (на $39 \pm 6\%$ больше по сравнению с группой банального сепсиса ($11 \pm 5\%$; $p < 0,01$) и группой контроля ($10 \pm 5\%$; при $p < 0,01$) [8–10]. Но в данном случае эта ситуация характерная не только исключительно для сепсиса. Так, по данным W. I. Sivitz (2011), сочетание мелатонина и сукцината в программе терапии при экспериментальном сахарном диабете у крыс уменьшает митохондриальную дисфункцию в клетках печени [11]. Почему, возникает вопрос?

Оказывается дело в том, заявляют в своей работе A. Protti, J. Carré, M. T. Frost, V. Taylor и соавт. [12], что сукцинат увеличивает митохондриальное потребление кислорода в скелетных мышцах септических животных, минуя преобладающее торможение, происходящее в I комплексе дыхательной цепи. В этой работе авторы оценивали действие глутамата и малата (как активаторов I комплекса) и сукцината (субстрата II комплекса) на степень митохондриального дыхания через 48 ч у животных с каловым перитонитом. В присутствии глутамата и малата, митохондриальное потребление кислорода в мышечной ткани было аномально низким по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Но на дополнение в лечении сукцинатом митохондриальное дыхание увеличилось во всех группах, особенно сильно у септической животных (39% по сравнению с контролем (11% при $p < 0,01$) [12].

Закономерен вопрос: а в других тканях эти процессы идут по-другому, если мы утверждаем, что гипоксия это типовой патологический процесс? Нет, аналогично. Все дело в том, что при гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме как от молекулы янтарной кислоты. Дело в том, что при окислении янтарной кислоты водород поступает на значительно более близкий к кислороду участок дыхательной цепи [13]. Организму так удобно и экономно в энергетическом плане, это некий вариант «монополизма дыхательной цепи».

В недавнем исследовании S. P. Whelan (2014) отмечено, что при сепсисе метаболические расстройства и повышение анаэробного дыхания происходили ещё до значительных сдвигов в гемодинамике. Авторы делают вывод, что метаболические реакции в клетках и органах, в целом, могут быть важными адаптивными ответными мерами для предотвращения развития полиорганной недостаточности и смерти [14]. Это ещё раз доказывает факт, что период ранней адаптации к гипоксии предшествует ге-

модинамическим расстройствам и устранять митохондриальную дисфункцию нужно до гемодинамической катастрофы или в ранние сроки после таковой.

Как известно, чрезмерный системный воспалительный ответ в течение тяжёлого острого панкреатита приводит к нескольким органным дисфункциям, что является основной причиной смерти. Это опять же может быть связано с митохондриальными нарушениями. В ходе создания экспериментального острого панкреатита было отмечено, что такие жизненно важные органы, как почки, лёгкие и печень подвержены нарушениям митохондриального энергетического обмена уже в течение первых 48 ч [15] и играют важную роль в развитии и прогрессировании острого панкреатита с выходом в панкреонекроз.

Недавние исследования показали, что наиболее распространённым фактором повреждения митохондрий с последующим кризисом биоэнергетики при остром панкреатите является истощение синтеза АТФ в обоих типах клеток, что вызывает манифестацию воспаления [16].

В авторитетном журнале «Nature» указывается факт индуцирования сукцинатом липополисахарида. Это приводит к стабилизации гипоксия-индуцируемого фактора-1A, который препятствует синтезированию интерлейкина-1 β . Авторы идентифицируют сукцинат в качестве основного метаболита сигнализации врождённой иммунной системы, которая повышает производство интерлейкина-1 β во время воспаления [3]. J. M. Tannahill и соавт. считают, что макрофаги накапливают сукцинат (промежуточный метаболит в цикле трикарбоновых кислот), чем стабилизируют транскрипцию фактора NIF-1A, который, в свою очередь, приводят к активации провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1В [3].

Сукцинат и цитопротекция на фоне природной адаптации к гипоксии

Изучение механизмов нейропротективного эффекта ишемического посткондиционирования сегодня считается также перспективным направлением, что позволит разработать эффективные нейропротекторы нового класса. Как известно, ишемия—реперфузия приводит к сдвигам энергетического метаболизма клетки, которые могут выражаться в виде митохондриальной дисфункции и изменений активности митохондриальных ферментов. Роль сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в формировании толерантности головного мозга к реперфузионному повреждению при применении ишемического посткондиционирования с различной чувствительностью к ишемии—реперфузии в различ-

ных областях головного мозга также остается неизученной.

В исследовании отечественных авторов Н. С. Щербак, М. М. Галагудза, Г. Ю. Юкина и др. [17] ишемию головного мозга моделировали двусторонней окклюзией общих сонных артерий на 7 мин. Ишемическое посткондиционирование было представлено в виде 3 эпизодов по 15 с / 15 с реперфузии/реокклюзии после ишемии. Через 48 ч реперфузии проводили морфометрическую оценку всех полей гиппокампа, где исследовали активность СДГ. Результаты показали, что ишемия приводила к значимому ($p < 0,05$) уменьшению плотности жизнеспособных нейронов по сравнению с группой ложнооперированных животных. Активность СДГ при ишемии увеличивалась ($p < 0,05$) в сохранившихся жизнеспособных нейронах всех полей гиппокампа. Применение ишемического посткондиционирования приводило к значимому ($p < 0,05$) увеличению плотности жизнеспособных нейронов и к уменьшению ($p < 0,05$) активности СДГ в нейронах всех полей гиппокампа при сравнении с группой ишемии. При этом степень понижения зависела от локализации нейронов относительно поля гиппокампа. Таким образом, авторы делают вывод, что ингибирование активности СДГ является одним из возможных механизмов нейропротективного эффекта ишемического посткондиционирования для нейронов гиппокампа у экспериментальных животных (монгольских песчанок) при ишемическом и реперфузионном повреждении головного мозга [17].

Другими словами, в ответ на гипоксию при ишемии, срабатывает механизм срочной адаптации с характерным уменьшением сукцината (как субстрата для фермента), концентрация которого, напротив, увеличивается. Периоды ишемического посткондиционирования являются по своей сути механизмом аварийного включения анаэробного гликолиза с попыткой компенсаторного синтеза сукцината в цикле трикарбоновых кислот для деятельности СДГ и продолжения бесперебойного синтеза АТФ. Великий биохимик Б. Кребс в далеком 1953 г. написал, «что уникальная функция сукцинатдегидрогеназы заключается в том, что в условиях напряжения механизмов синтеза АТФ (гипоксия, различные стрессорные воздействия), когда другие окислительные процессы цикла Кребса угнетены, сукцинатдегидрогеназа активно пропускает поток протонов и электронов на дыхательную цепь, минуя НАД-зависимое звено. Это имеет огромный физиологический смысл в плане адаптации к гипоксии на уровне клетки». Нужно только обеспечить этот фермент субстратом, ведь чем быстрее и глубже развивается гипоксия, тем быстрее тратится сукцинат, а фермент нельзя оставлять без «работы», об этом уже говорилось.

От теории к практике

R. M. Leach, H. M. Hill, V. A. Snetkov (2001) в своём также экспериментальном исследовании подтверждают высказанное мнение о эффективности при гипоксии своевременного использования сукцината с целью адаптации к гипоксии, но использовать сукцинат нужно в первые 3—5 сут. после проявления гипоксического воздействия, а может быть и раньше [18]. Безусловно, своевременность введения сукцината не вызывает сомнения, но на одну особенность H.F. Galley (2010) и M. Éverton Andrades, A. Morina, S. Spasić (2011) указывают с должным обоснованием. По мнению авторов указанных исследований, важно принимать во внимание высокую реакционную способность активных форм кислорода, их короткий срок службы, их непрерывное производство в непосредственной близости от биологических мишеней, а также их способность превращаться в другие, более активные формы. Поэтому, для того, чтобы справиться с этими вредными метаболитами, антиоксидант следует вводить в организм рано, непрерывно, в высоких концентрациях, которые должны быть направлены на биологический сайт, подверженный окислительно-повреждению [19, 20].

Факт необходимости адекватной дозы сукцината подчёркивается в недавнем исследовании X. L. Tang и соавт. (2013), где авторы отмечают, что янтарная кислота в концентрации 400 мг/л может путём активации фосфорилирования заметно увеличивать (при $p < 0,05$) экспрессию белка кардиомиоцитов и тем самым ингибировать некроз и апоптоз, вызванный гипоксией и реоксигенацией [21].

В другой интересной и не старой публикации D. Namel и соавт. (2014) [22] указывают на факт быстрого возрастания в тканях количества сукцината при экспериментальной ишемии и гипоксии на фоне черепно-мозговой травмы, который оказывает свои положительные биологические эффекты через специфический рецептор сукцинат/GPR91. Авторы постулируют, что сукцинат/GPR91 усиливает постишемическую васкуляризацию и уменьшает размер инфаркта в модели черепно-мозговой травмы [22]. В данном аспекте следует отметить, что на сегодняшний день поиск взаимодействия между иммунитетом, воспалением и метаболическими изменениями является наиболее развивающейся областью медицинских исследований. Исследования в указанном направлении свидетельствуют, что такие метаболиты, как NAD(+) и сукцинат (регулирующий гипоксия-индуцируемый фактор 1A) — это сигналы, которые влияют на регуляцию врождённого иммунитета [23]. Другие исследования [9] подчёркивают, что авансы будущих успехов в лечении сепсиса могут исходить именно от метабо-

лических вмешательств с помощью таких веществ, как пируват, сукцинат.

В чём суть неэффективного использования сукцинатов в практическом здравоохранении, ведь в экспериментах всё прекрасно? Трудно заподозрить, что у экспериментальных кислородозависимых животных существуют другие механизмы тканевого дыхания при гипоксии [24]. В большей степени неудачи связаны с несвоевременностью назначения сукцинатов. По данным А. А. Qutub (2007), механизмы деградации HIF-1 в условиях хронической гипоксии или в условиях завершения срочной адаптации к гипоксии — это снижение окислительной способности, увеличение продукции свободных радикалов, мутация ферментов дыхательной цепи, т.к. сукцинат не участвует в формировании долгосрочных механизмов адаптации [25]. В недавней работе А. С. Ariza (2012) указываются механизмы, которые способствуют тому, что гипоксия и ацидоз в завершении срочной адаптации могут повлиять на нормальное функционирование цикла трикарбоновых кислот и побудить часть цикла, вращаться в обратном направлении [26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Роуз С. Химия жизни. Издательство: Мир. — 1969. — 310 с. / Rouz S. Khimiya zhizni.: Izdatelstvo: Mir. 1969; 310. [in Russian]
2. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. Пат. физиол. — 2011. — № 1. — С. 3—19. / Lukyanova L.D. Sovremennye problemy adaptatsii k gipoksii. Signalnye mekhanizmy i ikh rol v sistemnoy regulyatsii. Pat fiziol 2011; 1: 3—19. [in Russian]
3. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M. et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α Nature 2013 Apr 11; 496 (7444): 238–42. doi: 10.1038/nature11986. Epub 2013 Mar 24
4. Nikam A., Patankar J.V., Lackner C., Schöck E. et al. Transition between Acute and Chronic Hepatotoxicity in Mice Is Associated with Impaired Energy Metabolism and Induction of Mitochondrial Heme Oxygenase-1. PLoS One 2013 Jun 6; 8(6): e66094. doi: 10.1371/journal.pone.0066094. Print 2013.
5. Koivunen P., Hirsilä M., Remes A.M., Hassinen I.E. 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 Feb 16; 282 (7): 4524–4532. Epub 2006 Dec 19.
6. Gellerich F.N., Trumblekaite S., Hertel K., Zierz S. et al. Impaired energy metabolism in hearts of septic baboons: diminished activities of Complex I and Complex II of the mitochondrial respiratory chain. Shock 1999 May; 11 (5): 336–341.
7. Porta F., Takala J., Weikert C., Bracht H. et al. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function. Crit Care 2006; 10 (4): R118.
8. Singer M., De Santis V., Vitale D., Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. Lancet 2004 Aug 7–13; 364 (9433): 545–548.
9. Rudiger A., Singer M. The heart in sepsis: from basic mechanisms to clinical management. Curr Vasc Pharmacol 2013 Mar 1; 11 (2): 187–195.
10. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. Crit Care Med 2007 Sep; 35: 9: Suppl: S441–448.
11. Herlein J.A., Fink B.D., Henry D.M., Yorek M.A., Teesch L.M., Sivitz W.I. Mitochondrial superoxide and coenzyme Q in insulin-deficient rats: increased electron leak. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2011 Dec; 301 (6): R1616–1624. doi: 10.1152/ajpregu.00395.2011. Epub 2011 Sep 21.
12. Pratti A., Carré J., Frost M.T., Taylor V., Stidwill R., Rudiger A., Singer M. Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. Crit Care Med 2007 Sep; 35 (9): 2150–2155.

Заключение

Безусловно, что все эти потенциально выгодные концепции требуют тщательного тестирования перед реализацией в повседневной клинической практике. Но почему мы должны ждать, когда наши западные коллеги принесут нам готовый продукт для реализации, по примеру Гелофузина, который по своей сути является желатином, но его обработали (кстати, по нашей отечественной технологии!) ангидридом янтарной кислоты и получили хороший волеми-ческий эффект? Почему мы не хотим прислушаться к выводам отечественных публикаций о роли сукцинатов, которых уже столько много, что не заметить этого просто нельзя. К фактам надо прислушиваться, а не игнорировать их. Вот тогда мы сумеем найти место сукцинатам при критических состояниях. Для этого нужно только вводить их своевременно (в период ранней адаптации к гипоксии), в соответствующих дозах и создавать им условия для выполнения поставленной задачи — устранение митохондриальной дисфункции и восстановление окислительного фосфорилирования.

13. An-Ping Lin, Sondra L. Anderson, Kary I. Minard, and Lee McAlister-Henn. Effects of Excess Succinate and Retrograde Control of Metabolite Accumulation in Yeast Tricarboxylic Cycle Mutants. J Biol Chem 2011 September 30; 286 (39): 33737–33746.
14. Whelan S.P., Carchman E.H., Kautza B., Nassour I. et al. Polymicrobial sepsis is associated with decreased hepatic oxidative phosphorylation and an altered metabolic profile. J Surg Res 2014 Jan; 186 (1): 297–303. doi: 10.1016/j.jss.2013.08.007. Epub 2013 Aug 30.
15. Trumblekaite S., Kuliaviene I., Deduchovas O., Kincius M. et al. Experimental acute pancreatitis induces mitochondrial dysfunction in rat pancreas, kidney and lungs but not in liver. Pancreatology 2013 May-Jun; 13 (3): 216–224. doi: 10.1016/j.pan.2013.04.003. Epub 2013 Apr 12.
16. Maléth J., Rakonczay Z. Jr., Venglovecz V., Dolman N.J., Hegyi P. Central role of mitochondrial injury in the pathogenesis of acute pancreatitis. Acta Physiol (Oxf) 2013 Feb; 207 (2): 226–235. doi: 10.1111/apha.12037. Epub 2012 Dec 11.
17. Щербак Н.С., Галагудза М.М., Юкина Г.Ю., Баранцевич Е.Р., Томсон В.В., Шляхто Е.В. Ишемическое посткондиционирование ингибирует активность сукцинатдегидрогеназы при ишемии-реперфузии головного мозга. Тезисы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Иновационные технологии в нейроэндокринологии, нейронауках и гематологии». Санкт-Петербург, 2013: 36 с. / Shcherbak N.S., Galagudza M.M., Yukina G.Yu., Barantsevich E.R., Tomson V.V., SHlyakhto E.V. Ishemicheskoe postkonditsionirovanie ingibiruet aktivnost suktsinatdegidrogenazy pri ishemii-reperfuzii golovnogo mozga. Tezisy vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovatsionnye tekhnologii v neyroendokrinologii, neyronaukakh i gematologii». Sankt-Peterburg, 2013; 36. [in Russian]
18. Leach R. M., Hill H. M., Snetkov V. A., Robertson T. P., Ward J. P. T. Divergent roles of glycolysis and the mitochondrial electron transport chain in hypoxic pulmonary vasoconstriction of the rat: identity of the hypoxic sensor. J Physiol Oct 1, 2001; 536 (Pt 1): 211–224.
19. Galley H. F. Bench-to bedside review: Targeting antioxidants to mitochondria in sepsis. Crit Care 2010; 14 (4): 230. doi: 10.1186/cc9098. Epub 2010 Aug 20.
20. Andrades MÉL., Morina A., Spasić S., Spasojević I. Bench-to bedside review: sepsis — from the redox point of view. Crit Care 2011; 15 (5): 230. doi: 10.1186/cc10334. Epub 2011 Sep 14.
21. Tang X.L., Liu J.X., Li P., Dong W., Li L., Zheng Y.Q., Hou J.C. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2013 Nov; 38 (21): 3742–3746.
22. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F., Roy O. et al. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014 Feb; 34 (2): 285–293. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302131. Epub 2013 Nov 27.

23. *McGettrick A.F., O'Neill L.A.* How metabolism generates signals during innate immunity and inflammation. *J Biol Chem* 2013 Aug 9; 288 (32): 22893—22898. doi: 10.1074/jbc.R113.486464. Epub 2013 Jun 24.
24. *Winslow R.M.* Oxygen: the poison is in the dose. *Transfusion* 2013 Feb; 53 (2): 424—437. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03774.x. Epub 2012 Jul 15.
25. *Qutub A.A., Popel A.S.* Three autocrine feedback loops determine HIF1 alpha expression in chronic hypoxia. *Biochim Biophys Acta* 2007 Oct; 1773 (10): 1511—1525. Epub 2007 Jul 20.
26. *Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H.* The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012 Feb 16; 3: 22. doi: 10.3389/fendo.2012.00022. eCollection 2012.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Орлов Юрий Петрович — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ДПО ФГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет», Омск

Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа

Н.К. МАЗИНА, П.В. МАЗИН, Д.С. СУХАНОВ

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; ООО «Медицинская компания», Москва; ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

The clinical efficacy of a succinate-containing infusion drug during pharmacotherapy for hepatic lesions of varying genesis: results of meta-analysis

N.K. MAZINA, P.V. MAZIN, D.S. SUKHANOV

Kirov State Medical Academy; Medical Company, Moscow; I.I. Mechnikov North-Western Medical University, S. Petersburg

Резюме

Цель исследования. Объединение опубликованных результатов исследований нового инфузионного гепатопротектора ремаксола для интегральной количественной оценки величины его клинической эффективности.

Материалы и методы. Проведен систематизированный обзор опубликованных результатов рандомизированных клинических исследований сукцинатсодержащего инфузионного гепатопротектора ремаксола при заболеваниях, сопряженных с поражениями печени (хронический гепатит В и С, тяжелое отравление этанолом на фоне алкогольной зависимости, лекарственное поражение печени при лечении туберкулеза, метаболический синдром). В обобщенную базу данных вошла информация по 935 пациентам. Объединенная группа контроля ($n=447$) получала препараты традиционной фармакотерапии (активное плацебо), группа лечения ($n=628$) дополнительно — ремаксол.

Результаты. Метаанализ частотных характеристик позитивных исходов (процент исчезновения основных клинических симптомов и осложнений) и диапазона активности ферментов, характеризующих цитоллиз гепатоцитов (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) и холестаза (щелочной фосфатазы и γ -глутаматтранспептидазы) в сравниваемых группах позволил дать интегральную оценку клинической эффективности ремаксола, которая составила 1,57 по ферментативной активности и 1,78 по частотным характеристикам исходов. Отношение шансов положительных исходов составило 2,9 (от 1,9 до 3,9), а число больных, которых необходимо лечить ремаксолом в течение времени наблюдения, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного, — 6 (от 4 до 8).

Заключение. Инфузионный гепатопротектор ремаксол на основе янтарной кислоты обеспечивает статистически и клинически значимый высокий терапевтический эффект при медикаментозной коррекции поражений печени разного генеза.

Ключевые слова: ремаксол, метаанализ, гепатопротектор, янтарная кислота, лекарственные поражения печени, клиническая эффективность, отношение шансов, метаболический синдром, острое отравление этанолом, хронический гепатит, антигипоксическое действие, антиоксидант.

Aim. To pool the published results of trials of the new infusion hepatoprotector remaxol for the integral quantification of the magnitude of its clinical efficacy.

Subjects and methods. The authors made a systematized review of the published results of randomized clinical trials of the succinate-containing infusion hepatoprotector remaxol in diseases associated with hepatic lesions (chronic hepatitis B and C, severe ethanol intoxication in the presence of alcohol dependence, drug-induced liver lesion during treatment of tuberculosis, and metabolic syndrome). The pooled database included information on 935 patients. The combined control group ($n=447$) received traditional pharmacotherapy drugs (active placebo), the treatment group ($n=628$) additionally took remaxol.

Results. Meta-analysis of the frequency characteristics of positive outcomes (the rate of disappearance of major clinical symptoms and complications) and the activity range for the enzymes characterizing hepatocyte cytolysis (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase) and cholestasis (alkaline phosphatase and γ -glutamate transpeptidase) in the compared groups could provide an integral evaluation of the clinical efficacy of remaxol, which was 1.57 for enzymatic activity and 1.78 for the frequency characteristics of outcomes. The odds ratio of positive outcomes was 2.9 (range 1.9 to 3.9) and the number of patients who needed to be treated with remaxol during the follow-up to prevent a poor outcome in one patient was 6 (range 4 to 8).

Conclusion. The succinic acid-based infusion hepatoprotector remaxol provides a statistically and clinically significant therapeutic effect in the drug correction of hepatic lesions of varying genesis.

Key words: remaxol, meta-analysis, hepatoprotector, succinic acid, drug-induced hepatic lesions, clinical efficacy, odds ratio, metabolic syndrome, acute ethanol intoxication, chronic hepatitis, antihypoxic activity, antioxidant.

АЛТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспартатаминотрансфераза
ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза
ДИ — доверительный интервал
Ме — медиана
ОШ — отношение шансов
ПАП — повышение абсолютной пользы
ПОП — повышение относительной пользы

ПТФ — препараты для традиционной фармакотерапии
РКИ — рандомизированные клинические исследования
ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить ремаксолом в течение времени наблюдения, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного
ЧИК — частота благоприятных исходов в группе контроля
ЧИЛ — частота благоприятных исходов в группе ремаксола
ЩФ — щелочная фосфатаза

Токсические и лекарственные поражения печени — главная проблема гепатологии. По эпидемиологическим данным [1—5], их распространенность имеет устойчивую тенденцию роста, что обусловлено высокими ксенобиотическими нагрузками на организм человека в современном индустриальном мире. Последствия таких поражений, как правило, необратимы и ведут к снижению качества жизни и развитию хронических гепатитов, цирроза и рака печени — заболеваний, увеличивающих смертность населения [2, 4—6].

В патогенезе гепатопатий разного происхождения имеются общие звенья, включающие гипоксию, дезэнергизацию (дефицит выработки и утилизации АТФ), повреждение мембран гепатоцитов (цитоплазматических и митохондриальных), активизацию свободнорадикального окисления и угнетение антиоксидантной защиты [1, 2, 5, 6]. Исходя из этого патогенетическая фармакотерапия и профилактика поражений печени опираются на препараты с механизмом действия, направленным на устранение одного или нескольких звеньев патогенеза [7, 8—12].

Среди современных высокоэффективных лекарственных средств, оказывающих гепатопротекторное действие, выделяют антиоксиданты-антигипоксанты метаболитного типа, в состав которых входят естественные метаболиты, субстраты и кофакторы, участвующие в энергетическом обмене [8—11, 13—19]. В их число входит новый препарат ремаксол.

Фармакодинамика ремаксола, позиционируемого как многокомпонентный инфузионный гепатопротектор, включает антиоксидантные, антигипоксантные и мембраностабилизирующие свойства [15], которые обеспечиваются его составом. В состав ремаксола входят естественные метаболиты, оказывающие гепатотропный эффект (янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин) и компоненты (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cl^- и N-метилглюкамин), необходимые для обеспечения определенной осмолярности и буферной емкости инфузионного препарата [8].

Согласно опубликованным данным клинические проявления благоприятного действия ремаксола при гепатопатиях весьма разнообразны и превосходят эффекты традиционной фармакотерапии: сопровождаются повышением качества жизни пациентов (исчезновение астеновегетативного синдрома, признаков интоксикации, диспепсии), нормализацией углеводного, липидного и пигментного обмена, восстановлением синтетической функции печени, исчезновением признаков цитолиза и холестаза [8, 11, 13—20].

Количественная оценка диапазона и направленности сдвигов различных показателей, используемых в качестве критериев оценки эффективности препарата, однозначно свидетельствует, что под действием ремаксола по сравнению с действием препаратов для традиционной фармакотерапии (ПТФ) темпы восстановления метаболической и детоксицирующей функции печени статистически и клинически значимо увеличиваются. Однако при сопоставле-

нии опубликованных результатов оригинальных исследований можно выявить различия, обусловленные гетерогенностью заболеваний, используемых в качестве критериев оценки показателей и исходов, изучаемых выборок, вариабельностью характеристик больных, вмешательств и другими случайными факторами.

Одной из современных методик системной интеграции данных клинических исследований является метаанализ [21—24]. Он позволяет объединять результаты разных исследований одного и того же вмешательства по качественному (полнота данных, единство структуры исследования и т.д.) и количественному (возможность обработки имеющихся данных после перевода их в унифицированную форму и приведения в единую шкалу измерения) признакам. Количественный анализ объединенных результатов обеспечивает статистическую мощьность большую, чем в каждом отдельном случае, за счет увеличения размера выборки. Результаты многих испытаний формализуются и представляются в обобщенной форме, что повышает их доказательность и убедительность.

Цель настоящего исследования состояла в объединении опубликованных результатов исследований нового инфузионного гепатопротектора ремаксола для интегральной количественной оценки величины его клинической эффективности.

Материалы и методы

В основу метаанализа положены результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) по применению ремаксола в составе комплексной фармакотерапии различных заболеваний, которые неизменно сопровождались тяжелыми нарушениями функций печени. Источником данных были публикации в рецензируемых медицинских научных журналах [11, 13, 14, 16, 20] (табл. 1).

Клиническую эффективность ремаксола при патологии печени изучали после скрининга и систематизированного обзора опубликованных данных с учетом уровня доказательности, гетерогенности и возможности включения результатов в единый массив для дальнейшей статистической обработки по методологии метаанализа [21, 23, 24]. Во всех публикациях исследования были сходными по структуре. Поражения печени верифицированы и подтверждены биохимическим анализом крови, включающим оценку активности печеночных ферментов как отражения глубины поражения печени — наличия цитолитического (аланинаминотрансферазы — АлАТ, аспартатаминотрансферазы — АсАТ) и холестатического (щелочной фосфатазы — ЩФ и γ -глутамилтранспептидазы — ГГТП) синдромов.

Возраст больных колебался от 18 до 65 лет. Влияние возрастного и полового факторов на клиническую эффективность ремаксола в публикациях и нашем исследовании не учитывалось. Курсовая доза препарата в соответствии с рекомендациями производителя составила 4640 ± 902 мл, а общая длительность его введения — 10 ± 3 сут.

Согласно опубликованным данным контролируемые рандомизированные проспективные исследования проводились в параллельных симметричных подгруппах, одна из которых (контроль) получала ПТФ, действие которых рассматривали как «активное плацебо», другая дополнительно к ПТФ — ремаксол. Общее число пациентов, участвовавших в РКИ, объединенное в

Сведения об авторах:

Мазина Надежда Константиновна — д.м.н., проф., зав. каф. фармакологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; e-mail: espmaz@kirovgma.ru

Мазин Павел Владимирович — в.с. ООО «Медицинская компания»; e-mail: mazinpv@medicalcompany.ru

Контактная информация:

Суханов Дмитрий Сергеевич — к.м.н., доц. каф. фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; тел.: +7(812)710-8225; e-mail: dmitriysukhanov@mail.ru

Таблица 1. Типы поражений печени, описанные в публикациях, включенных в систематический обзор для вычисления обобщенных показателей клинической эффективности ремаксола

Источник	Наименование верифицированной патологии печени в публикациях	Число пациентов в РКИ	Курсовая доза, мл	Длительность применения, сут
[20]	Алкогольная патология печени на фоне острого отравления этанолом и зависимости от алкоголя	130	5600	7
[16]	Лекарственное поражение печени при базисной фармакотерапии туберкулеза органов дыхания	146	4000	10
[13]	Хронический гепатит С	100	4000	8
[11]	Хронический гепатит В и С	494	5200	13
[14]	Неалкогольный стеатогепатит на фоне метаболического синдрома	65	4400	11

Таблица 2. Влияние ремаксола на унифицированные параметры клинической эффективности при коррекции поражений печени разного генеза

Источник данных о типах поражения печени	Параметр позитивного исхода	ЧИЛ, %	ЧИК, %	ПАП, %	ПОП, %	ОШ (95% ДИ)	ЧБНЛ
[20]	1. Отсутствие алкогольного делирия	85	66	19	29	2,8 (2,1–3,5)	5
	2. Отсутствие вторичной пневмонии	97	82	15	18	4,9 (3,7–5,9)	6
[16]	3. Нормализация уровня АлАТ	59	40	19	48	2,3 (2,3–2,4)	5
	4. Нормализация уровня АсАТ	85	67	18	27	2,8 (2,6–3,0)	5
[11]	5. Исчезновение астеновегетативного синдрома	50	32	18	56	2,1 (2,0–2,2)	5
	6. Исчезновение диспепсии	37	32	5	16	1,3 (1,2–1,4)	20
	7. Исчезновение желтухи	10	7	3	2	1,45 (1,4–1,5)	33
[14]	8. Исчезновение гепатомегалии	14	4	10	40	4,0 (3,6–4,2)	10
	9. Исчезновение диспепсии	53	19	34	179	4,4 (2,8–6,1)	3

базу данных для статистической обработки, составило 935 (группа ремаксола — 628, группа контроля — 447). Это позволило оценивать эффекты применения ремаксолом с точки зрения баланса положительных (полезных) исходов, которые важны для пациентов и отрицательных (бесполезных).

Для уменьшения гетерогенности групп с разными нозологиями и перевода обобщенных параметров клинической эффективности в единую шкалу измерения выбрали бинарные данные, одинаково представленные во всех публикациях, — частотные характеристики положительных исходов в симметричных подгруппах сравнения «контроль» — «ремаксол» (число пациентов с исчезновением основных клинических симптомов в процентах, уменьшение числа осложнений за фиксированный период наблюдения в процентах и др., частоту благоприятных исходов в группе ремаксола — ЧИЛ, частоту благоприятных исходов в группе контроля — ЧИК). Это позволило оценить эффективность биоэнергетической коррекции ремаксолом количественно путем представления унифицированных параметров эффекта вмешательства: повышение относительной пользы (ПОП), повышение абсолютной пользы (ПАП), отношение шансов (ОШ) положительного исхода, число больных, которых необходимо лечить ремаксолом в течение времени наблюдения, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного (ЧБНЛ) [21–24]. Кроме того, использовали непрерывные данные — нестандартизованную разницу взвешенных средних значений показателей, характеризующих активность маркерных ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТП) в крови пациентов в сравниваемых группах, поскольку эти исходы оценивались во всех исследованиях сходным образом. Это позволило оценить диапазон (Δ) и направлен-

ность (уменьшение «–» или увеличение «+») терапевтического эффекта ремаксола. В дальнейшем использовали обобщенные бинарные и непрерывные данные для вычисления интегральной клинической эффективности ремаксола и проверки полученной оценки на устойчивость [21, 23].

Статистическую обработку объединенных данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 [25]. Поскольку тип распределения обобщенных групповых значений показателей в публикациях не определялся, то описательные статистики представляли в формате Ме (95% ДИ), где Ме — медиана, а ДИ — доверительный интервал, который вычисляли отдельно для унифицированных показателей клинической эффективности. Статистическую значимость различий оценивали по z-тесту для средних.

Результаты и обсуждение

Введение ремаксола в схемы фармакотерапии заболеваний, сопровождающихся или связанных с поражением печени, неизменно приводило к увеличению 9 унифицированных частотных характеристик положительных исходов в сравниваемых группах (табл. 2): значения ЧИЛ превосходили значения ЧИК. Следовательно, ремаксол, с одной стороны, усиливал действие комплекса ПТФ («активного плацебо»), что отражено во всех публикациях более быстрым выздоровлением пациентов — уменьшением сроков пребывания больных в стационаре (включая отде-

Таблица 3. Значения унифицированных бинарных параметров клинической эффективности ремаксола при гепатопатиях разного генеза

Унифицированный параметр клинической эффективности	Me	95% ДИ
ЧИЛ, %	54	30–78
ЧИК, %	39	18–60
ПАП, %	16	9–23
ПОП, %	46	6–86
ОШ	2,9	1,9–3,9
ЧБНЛ	6	4–8

ление реанимации), с другой — корректировал проявление неблагоприятных эффектов базисной терапии, т.е. реализовалась его гепатопротекторная [15] и универсальная энергопротекторная фармакодинамика сукцинатсодержащего препарата [9, 12].

Значения унифицированных показателей клинической эффективности ПАП и ПОП колебались по большинству параметров положительного исхода (7 из 9) в пределах 10–34 и 16–179%, что отражало величину и значимость клинического эффекта в каждом конкретном примере. ОШ наступления положительного эффекта под действием ремаксола во всех случаях, включая вариации значений, превышало 1,0. Это соответствует сообщениям о низкой частоте и легкой степени побочных эффектов ремаксола, величина которых значительно ниже, чем частота побочных эффектов в контрольных группах, получавших только базисную терапию как «активное плацебо» [14].

Применение ремаксола в составе традиционной фармакотерапии заболеваний, сопряженных с поражением печени, можно отнести к эффективной медикаментозной технологии, так как ЧБНЛ, характеризующее качество медицинского вмешательства [21–23], по 7 унифицированным параметрам из 9 колебалось в нормированном [21] диапазоне $10 \geq \text{ЧБНЛ} \geq 1$.

Таким образом, в отдельных исследованиях были представлены сопоставимые данные, которые можно объединять после формализованного перевода в унифицированные параметры клинической эффективности. Интегральные оценки клинического эффекта ремаксола, основанные на объединении частотных характеристик, представлены в табл. 3 и могут быть интерпретированы как количественная оценка терапевтического эффекта с учетом нормированных диапазонов значений.

Обобщенное значение Me подтвердило повышение ЧИЛ по отношению к ЧИК, значение ПОП приближалось к нормированному пределу 50%. Интегральные значения ОШ $>1,0$ и ЧБНЛ $10 \geq \text{ЧБНЛ} \geq 1$ свидетельствовали не только о наличии эффекта ремаксола, но и его клинической значимости и повышении качества медицинского вмешательства. Следующий этап касался определения интегральной величины терапевтического эффекта исследуемого препарата на основании объединенных значений бинарного параметра ПАП.

Обобщенную абсолютную величину эффекта ремаксола вычисляли как частное от разницы в частоте развития клинических исходов к разбросу данных в группах [23, 24, 26]. Разница в частоте развития клинических исходов между группами вмешательства и контроля (ПАП) равна 16. Величина стандартного отклонения составляет 9, а ис-

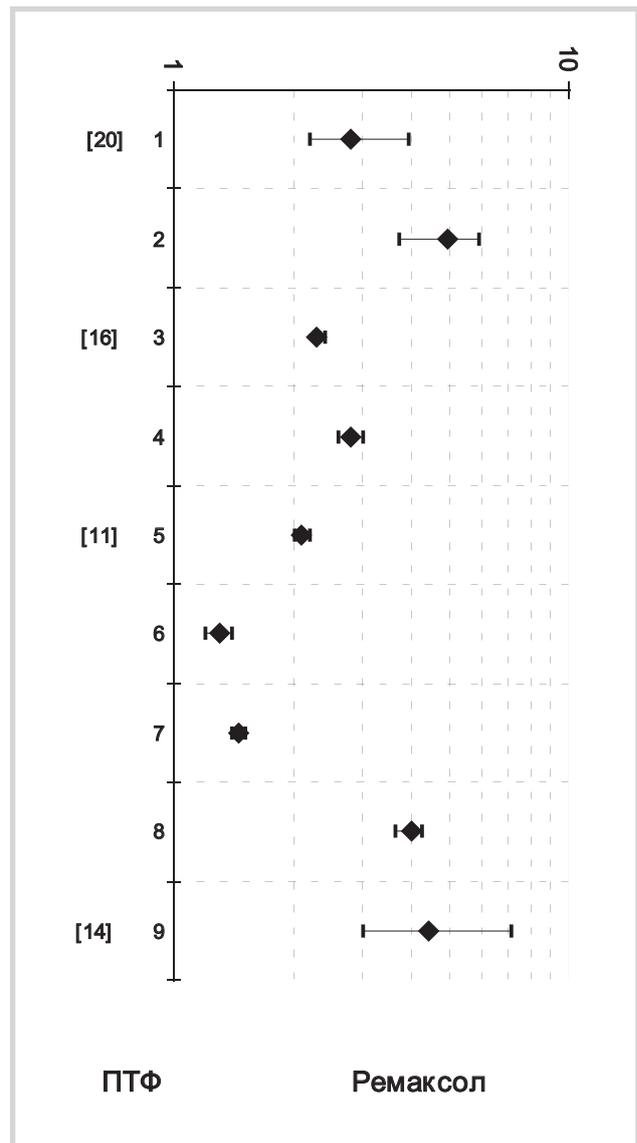


Рис. 1. Диапазон изменений ОШ положительного исхода при использовании ремаксола в составе фармакотерапии различных заболеваний, сопряженных с поражением печени.

Изменчивость ОШ с 95% ДИ представлена в логарифмическом исчислении: 1 — нулевой эффект по сравнению с «активным плацебо»; ось абсцисс — значения десятичного логарифма 95% ДИ ОШ; ось ординат — поражения печени и показатели клинического эффекта пронумерованы, как в табл. 1.

комая величина эффекта ремаксола — $16/9=1,78$. Это значение интерпретируется как высокая эффективность. Исходя из [26], если размер эффекта не превышает 0,2, констатируют слабый эффект терапии, если он оказывается равным 0,5 — эффект средней силы и если он превышает 0,8 — большой эффект препарата.

Формализованное графическое представление изменчивости показателя ОШ (точечные и интервальные оценки величин эффектов каждого из включенных в метаанализ исследований) в логарифмической шкале (рис. 1) позволило выявить, что во всех случаях использования унифицированных параметров эффективности не наблюдалось пересечения логарифма 95% ДИ со значением 1,0,

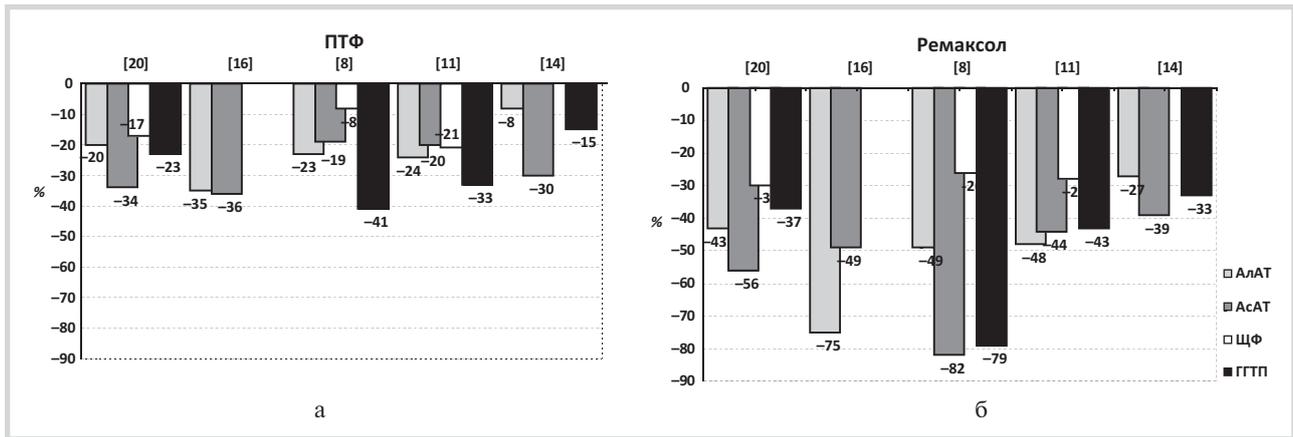


Рис. 2. Влияние ПТФ (а) и ремаксола (б) на диапазон (в %) и направленность изменений показателей цитолиза и холестаза при поражениях печени разного генеза. Ось ординат — величина эффекта после лечения (% от исходного).

т.е. с нулевым эффектом. Это указывает на устойчивость интегральной оценки эффективности ремаксола при фармакотерапии поражений печени разного генеза.

Во всех публикациях [11, 13, 14, 16, 20], отобранных нами для систематического обзора и проведения метаанализа, в качестве оценки клинической эффективности ремаксола как гепатопротектора применяли еще одну группу показателей в единой шкале измерения, характеризующих выраженность гепатотоксических реакций (по активности ферментов АлАТ и АсАТ) и холестатического синдрома (по активности ферментов ЩФ и ГГТП). В группах сравнения каждого оригинального РКИ авторы наблюдали существенное снижение активности оцениваемых ферментов и на фоне традиционной терапии, и под действием ремаксола, что свидетельствовало о восстановлении структурно-функциональной организации гепатоцитов и функции печени в целом (рис. 2).

Однако в группах, получавших дополнительно гепатопротектор, диапазон снижения оцениваемых активности ферментов был гораздо выше. Это вполне очевидно, несмотря на разную чувствительность исследованных ферментных систем к воздействию и обусловленную этим вариабельность абсолютных значений различий, указанных внизу диаграмм.

Для вычисления другой независимой интегральной оценки клинического эффекта ремаксола использовали средневзвешенные разности (Δ) диапазонов изменений активности оцениваемых ферментов (непрерывных показателей) в объединенных группах сравнения (табл. 4).

Следует отметить, что активность АлАТ и АсАТ служит весьма чувствительным маркером гепатопротекторной эффективности ремаксола, поскольку и диапазон, и уровень статистической значимости межгрупповых различий является очень высокими, тогда как в случае ЩФ и ГГТП различия невелики и не достигают статистической значимости [25].

Обобщенная разница диапазонов снижения активности оцениваемых ферментов между группами сравнения оказалась равной 22, а стандартное отклонение — 14, тогда величина интегрального клинического эффекта составила 1,57; согласно классификации силы эффектов [23] он может быть отнесен к терапевтическому эффекту большой силы.

Таблица 4. Обобщение значений унифицированных непрерывных параметров клинической эффективности ремаксола при гепатопатиях разного генеза

Унифицированный параметр клинической эффективности	Me (95% ДИ)	<i>p</i> *
Δ АлАТ (ремаксол), %	-48 (от -69 до -27)	0,002 «+»
Δ АлАТ (ПТФ), %	-22 (от -34 до -10)	
Δ АсАТ (ремаксол), %	-54 (от -74 до -34)	0,001 «+»
Δ АсАТ (ПТФ), %	-28 (от -37 до -18)	
Δ ЩФ (ремаксол), %	-17 (от -35 до 3)	0,099 «+»
Δ ЩФ (ПТФ), %	-9 (от -20 до 2)	
Δ ГГТП (ремаксол), %	-38 (от -72 до -4)	0,052 «+»
Δ ГГТП (ПТФ), %	-22 (от -42 до -2)	

Примечание. Δ — диапазон изменений средних групповых значений активности маркерных ферментов до и после корректирующей фармакотерапии ремаксомом. Снижение ферментативной активности оценивается как позитивный эффект терапии. * — для различий между объединенными группами сравнения по диапазонам изменений средних значений оцениваемых показателей цитолиза и холестаза; статистическую значимость различий оценивали по *z*-тесту для средних.

Заключение

Обе интегральные оценки клинической эффективности ремаксола как гепатопротектора, полученные на основе метаанализа объединенных результатов систематического обзора 5 независимых публикаций, в которых описаны РКИ сходной структуры и использовались бинарные и непрерывные показатели исхода, оказались весьма близкими по абсолютному значению: 1,57 и 1,78. По нашему мнению, это указывает на устойчивость оценки клинической эффективности ремаксола при поражениях печени и позволяет прогнозировать столь же высокий и качественный терапевтический эффект при использовании данного инфузионного препарата в условиях других клинических баз при более гетерогенных поражениях печени у более многочисленных групп пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэдрей У.С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания. Пер с англ под ред Н.А. Мухина. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 480.
2. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин Е.И. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. СПб: СпецЛит 2011; 241—269.
3. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. Под ред В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М: М-ВЕСТИ 2005; 193—224.
4. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. М: Медицина 2003; 544.
5. Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М 2007; 136.
6. Belentani S., Scaglioni F., Marino M. et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis 2010; 28: 155—161.
7. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печеночная недостаточность: современные методы лечения. М: МИА 2009; 232.
8. Романцов М.Г., Суханов Д.С., Петров А.Ю. и др. Применение субстратов энергетического обмена при хроническом поражении печени для коррекции метаболических нарушений (экспериментально-клинические исследования). Фундаментал исслед 2011; 3: 131—142.
9. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Горячева Л.Г. Современный подход к адекватной терапии хронических гепатитов. СПб 2010; 64.
10. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Горячева Л.Г. и др. Патогенетически обоснованная, с оценкой качества жизни, расчетом риска исхода заболевания, терапия больных вирусным гепатитом С (клинический обзор). Антибиот и химиотер 2010; 3—4: 3—13.
11. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С. и др. Гепатопротективная активность ремаксоло при хронических поражениях печени. Клин мед 2010; 1: 62—66.
12. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С., Романцов М.Г. Изучение фармакотерапевтической эффективности, безопасности с оценкой риска неблагоприятных исходов, включения ремаксоло в терапию хронических поражений печени. Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова 2009; 2: 112—116.
13. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г. Гепатопротективная активность ремаксоло при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). Вестн СПбГМА им. И.И. Мечникова 2009; 2: 1—8.
14. Стельмах В.В., Козлов В.К., Радченко В.Г., Некрасова А.С. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органических поражений. Клин мед 2012; 6: 66—70.
15. Стельмах В.В., Радченко В.Г., Козлов В.К. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах. Тер арх 2011; 2: 67—71.
16. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сульфаниламидными препаратами. Рос мед журнал 2012; 6: 22—25.
17. Суханов Д.С., Саватеева Т.Н., Коваленко А.Л. и др. Антиоксидантная активность ремаксоло на модели лекарственного поражения печени. Вестн СПбГМА им. И.И. Мечникова 2008; 4: 127—132.
18. Ушкалова Е.А. Лекарственные поражения печени. Врач 2007; 3: 22—26.
19. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. Экспер и клин фармакол 2009; 4: 61—64.
20. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А. и др. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом Журн неврол и психиатр 2012; 1: 45—48.
21. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd. ed. Lawrence Erlbaum Assoc. NJ: Hillsdale 1988; 567.
22. Guzman G., Brunt E.M., Petrovic L.M. et al. Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 1761—1766.
23. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. М: ГЭОТАР-Медиа 2004; 240.
24. Бащинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. М: Медиа Сфера 2004; 135.
25. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М: Медиа Сфера 2002; 312.
26. Strauss E., Dias Teixeira M.C. Quality of life in hepatitis C. Liver Int 2006; 26 (7): 755—765.

Поступила 16.05.2012

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ТОКСИКОЗА

© **И.В.Зарубина**

УДК 616.36/.61-008.6]-001]+ 615.03

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

травматический токсикоз; полиорганная недостаточность; метаболическая коррекция.

Резюме

В обзоре рассматривается развитие гепаторенального синдрома и эндотоксикоза при тяжелой компрессионной травме. Особое внимание уделено предупреждению развития органопатологии при травматическом токсикозе с помощью антигипоксических фармакологических средств. Изложены перспективы применения сукцинатсодержащих антигипоксантов для коррекции функционально-метаболической активности печени при травматическом токсикозе.

Патофизиологический подход к проблеме травматической болезни в целом, и травматического токсикоза в частности, позволил сформулировать концепцию полиорганной или полисистемной недостаточности. Под полиорганной недостаточностью понимают неспецифические нарушения в жизненно важных органах и системах вследствие тяжелых травм и имеющие определенную клиническую манифестацию [14, 25, 103, 123, 127, 121]. Выраженность полиорганной недостаточности определяется исходным функциональным состоянием и различной способностью органов переносить кислородную недостаточность [114, 115]. Некоторые авторы рассматривают синдром полиорганной недостаточности как клинически конечную стадию системного метаболического ответа организма на травму с развитием почечной и печеночной дисфункции [44, 51]. Острая печеночно-почечная недостаточность при тяжелых травмах по частоте возникновения занимает второе место после дыхательной недостаточности [37].

Особенностью травматического токсикоза является одновременное повреждение почек и печени, что в клинике представляют как гепаторенальный синдром или полиорганную недостаточность. Гепаторенальный синдром — это особое патофизиологическое состояние, возникающее вследствие изменения соотношения в системной гемодинамике и выделительной функции почек с развитием вазоконстрикции и вазодилатации на уровне почечного циркуляторного русла [24]. Тяжесть гепаторенального синдрома во многом определяет течение и исход тяжелой компрессионной травмы [55]. При развитии гепаторенального синдрома прогноз выживания

неблагоприятный в связи с минимальными шансами на восстановление функции почек. При прогрессирующем гепаторенальном синдроме в течение первых 2,5 месяцев умирает 90% пациентов [128].

Острая почечная недостаточность часто становится причиной гибели пострадавших с тяжелой компрессионной травмой [133]. Летальность при данной форме острой почечной недостаточности варьирует от 50% до 70%, а при присоединении полиорганной недостаточности — до 85–95% [102, 73]. Нарушения функции почек наблюдаются еще в компрессионном периоде вследствие длительного спазма клубочковых сосудов почек и рассматриваются с позиций страдания всего организма — централизации кровообращения, плазмопотери и уменьшения ОЦП и ОЦК, сгущения крови, ухудшения работы сердца, легких, изменений метаболизма [72]. Кроме того, в раннем посткомпрессионном периоде значительную роль играет токсемия, которая вызывает повреждения различных клеточных элементов нефрона. Таким образом, острая почечная недостаточность является не осложнением, а характерным клиническим проявлением травматического токсикоза, обусловленным нарушением клубочковой фильтрации, обтурацией канальцев глобулами дезэмульгированного жира и гематином.

По данным Г.Г. Савицкого и др. (1990), у животных (собак) уже в периоде компрессии часовой диурез уменьшается вдвое вследствие воздействия катехоламинов, выделяющихся в большом количестве корой надпочечников под влиянием боли, на систему микроциркуляции почек [80]. Подтверждена закономерность: чем тяжелее травма и интоксикация, тем ниже диурез. Другими авторами показано, что уремический синдром у пострадавших развивается в первые сутки после травмы [105, 132]. Так, у пострадавших с травматическим токсикозом почечная дисфункция обнаруживается у 47,8%, острая почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести у 27% [23]. Острая почечная недостаточность развивается в основном на 5–7-е сутки после компрессии и основными ее причинами становятся жировая эмболия, тромбоэмболия клубочковых сосудов почек и разрушение сосудов клубочковой системы, базальной мембраны канальцев почек поступающими эндотоксинами [77, 129]. По данным E. Ereik et al. [117], у пострадавших при землетрясении в 1999 г. в Турции наблюдалась в 53% оли-

гурия, в 94% уремия, у 42% гиперкалиемия, у 83% гипокальциемия, у 87% высокое содержание в моче креатинина.

Полагают, что основной причиной развития острой почечной недостаточности при травматическом токсикозе является явление рабдомиолиза, вызванного повреждением сарколеммы мышц и выходом в сосудистое русло клеточных компонентов и метаболитов, что сопровождается миоглобинурией [118, 122, 124]. При кислой реакции мочи миоглобин трансформируется в солянокислый гематин, выпадает в осадок, закупоривает извитые канальцы и оказывает выраженное нефротоксическое действие [98, 125]. Повышается проницаемость капилляров почек и в моче появляются белок, цилиндры, эритроциты [99].

Почки не относятся к органам с преимущественной циркуляцией при шоке и это очень быстро приводит к изменениям в их метаболизме и функции. У пострадавших с компрессионной травмой резко повышается активность креатинфосфокиназы [126]. Полагают, что активность сывороточной креатинфосфокиназы может служить эффективным маркером тяжести острой почечной недостаточности в условиях рабдомиолиза [113]. Рабдомиолиз сопровождается усилением свободнорадикальных процессов и снижением активности супероксиддисмутазы [112].

С увеличением длительности повреждения мягких тканей уменьшается скорость окисления малата и увеличивается отношение цитрата к малату, что свидетельствует об усилении процессов глюконеогенеза и анаэробного гликолиза в почках [62]. Снижаются скорость переноса электронов на кислород и образование макроэргических фосфатов в компрессионном периоде. Авторы относят найденные изменения в почках к первым двум фазам острой почечной недостаточности — гипоксического и олигурического повреждений.

Развивающаяся острая почечная недостаточность тем тяжелее, чем обширнее зона повреждения мышц и чем длительнее было их раздавливание [130]. По данным Sever M. S. et al. [129], во время землетрясения в 1999 г. в Турции у 61,4% пострадавших с травматическим токсикозом наблюдалась олигоанурия в течение 10–17 дней посттравматического периода.

Изменения электролитного баланса при травматическом токсикозе отягощают нарушения выделительной способности почек [84]. При повреждении опорно-двигательного аппарата с размождением конечностей в первые трое суток у пострадавших нарушается выделительная функция почек, преобладает гипокальциемия, гипонатриемия, гипомagneмиемия гиперфосфатаземия [89, 111]. Авторы полагают, что в генезе возникновения изменений концентраций электролитов играют роль перемещение ионов в интерстициальное пространство и усиление выведения их из организма почками.

Нарушение электролитного баланса, появление большого количества токсических продуктов поврежденных тканей и нарушенного метаболизма являются причиной развивающейся в декомпрессионном периоде токсемии. Показано, что губительными для организма последствиями неадекватной реперфузии ишемизированных тканей, являются цитолиз и эндотоксикоз [28, 77].

Наряду с нарушениями почек при травматическом токсикозе повреждаются и функции печени [68]. У больных с миоренальным синдромом обнаруживаются поражения печени в 100% случаев, выражающиеся в массивных коагуляционных некрозах, жировой и белковой дистрофии гепатоцитов [36]. Выявлены морфологические изменения в печени и при экспериментальной почечной недостаточности [64]. Увеличение и болезненность печени обнаруживается при почечной недостаточности наиболее постоянно. Исследование белков плазмы больных с острой почечной недостаточностью выявили гипопроотеинемию и диспротеинемию, в том числе гипоглобулинемию, зависящие от функционального состояния печени. Обнаружены также снижение содержания сывороточного железа, уменьшение насыщения трансферина железом, изменения порфиринового обмена, что указывает на нарушение деятельности печени. Часто при поражениях почек в крови больных наблюдают повышенное содержание печеночно-специфических ферментов: аргиназы, аланин- и аспартаттрансфераз; снижение уровня экскреционных холинэстераз, щелочной фосфатазы, что свидетельствует об изменении ферментообразующей функции печени при почечной недостаточности [105]. Нейрогуморальные расстройства, нарушения кровообращения, билирубинемия, гиперферментемия ведут к одновременному повреждению почек и печени [119]. Это подтверждает положение, что между почками и печенью существуют тесные функциональные связи, обеспечивающие их сопряженное участие.

Описывая клиническую картину травматического токсикоза, А. Я. Пытель [75] большое значение придавал нарушениям функции печени, на которую возрастает нагрузка по обезвреживанию токсических продуктов, поступающих в избыточном количестве. Одним из триггеров эндотоксикоза является гиперметаболизм, возникающий в ответ на тяжелую компрессионную травму.

Эндотоксикоз — звено, замыкающее «порочный круг» травматической болезни. С одной стороны, именно эндотоксикоз является причиной нарушения функции большинства органов и систем и формирования полиорганной недостаточности, и с другой стороны, именно нарушение функции жизненно важных органов (печень, почки и др.) приводит к нарушению процессов детоксикации с развитием явлений интоксикации [48]. Кроме того, именно

эндотоксикоз является причиной системного воспалительного ответа при компрессионной травме [49] и одним из важных факторов, который определяет ход и тяжесть травматической болезни [6, 7, 61, 97]. Эндотоксикоз, метаболический и иммунный дистресс являются составными частями синдрома полиорганной недостаточности и его главными проявлениями [29, 110].

Тяжелая компрессионная травма вызывает нарушения кровообращения в печени. Существенной особенностью печеночного кровотока является его большая интенсивность, связанная с высоким уровнем метаболических процессов в печени. Однако в компрессионном периоде и после декомпрессии наблюдается относительное уменьшение кровенаполнения печени. В позднем декомпрессионном периоде развивается анемизация печени [81]. Одновременно изменяется и микроциркуляция в печени. Так, по периферии долек преобладают участки полнокровия, экстравазации крови. Функционируют лишь прямые синусоиды, четко видны только крупные разветвления центральных венул [31]. В центре долек ткань печени ишемична, портальные венулы и артериолы не обнаруживаются [90]. Спустя 6 ч после более длительной компрессии в течение 3 ч интенсивность локального кровотока в печени снижается на 10%, а спустя 12 ч — на 16%. Наиболее значительные изменения кровотока в печени наблюдаются при компрессии в течение 6 ч. Уже спустя 1 ч после декомпрессии интенсивность локального кровотока в печени уменьшается на 30%, а спустя 12 ч значения интенсивности локального кровотока остаются на 23% ниже исходных величин. Таким образом, при тяжелой компрессионной травме наблюдается уменьшение кровоснабжения печени и эти изменения углубляются по мере удлинения периода компрессии и декомпрессии. Тяжелая степень компрессии влечет значительные изменения кровоснабжения печени вследствие истощения адаптационных возможностей организма.

Следствием недостаточности кровоснабжения печени является тяжелая гипоксия органа [20]. Печень в норме отличается высоким потреблением кислорода, но в силу преимущественного кровоснабжения из системы воротной вены около 20% гепатоцитов имеют низкое (0–10 мм рт. ст.) напряжение кислорода и в печени существуют гипоксические микроучастки. Печень может нормально функционировать практически в анаэробных условиях в течение часа. Но при травматическом токсикозе вследствие глубокой гипоксии органа в печени развиваются метаболические нарушения.

Метаболическая и функциональная активность печени хорошо изучена при геморрагическом, эндотоксиновом, ожоговом, травматическом шоке [39, 22, 63]. Комплекс возникающих при этом структурных и функциональных нарушений получил название «шоковой клетки», одним из основных факторов па-

тогенеза которой является гипоксия. С учетом этого положения можно с уверенностью полагать, что предупреждению развития органопатологии при травматическом токсикозе будет способствовать раннее применение антигипоксических фармакологических средств.

Наиболее перспективными цитопротекторами являются метаболические препараты, которые благодаря своим клинико-фармакологическим свойствам широко вошли в практическую медицину [47]. Они отличаются высокой лечебной эффективностью и безопасностью, незначительной токсичностью, позитивным взаимодействием с другими медикаментами [91, 92]. Среди подобных препаратов следует выделить субстратные антигипоксиканты [32, 34]. Клиническое применение антигипоксикантов при травматическом токсикозе определяется представлениями о направлении их основного действия при сопутствующей органопатологии и их доступностью для практических врачей, которая формируется научными разработками и промышленным производством таких препаратов.

ПРИМЕНЕНИЕ СУБСТРАТНЫХ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ АНТИГИПОКСАНТОВ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ТОКСИКОЗЕ

С позиций молекулярной фармакологии применение субстратных антигипоксикантов при тяжелой компрессионной травме и сопутствующей тканевой гипоксии обусловлено возникновением субстратного «голода» вследствие нарушения поступления пирувата в цикл трикарбоновых кислот [33]. Возрастает потеря интермедиаторов цикла Кребса и нарушается пополнение пула кислот [10]. В связи с этим для повышения энергетического потенциала клетки следует использовать субстраты цикла трикарбоновых кислот и в первую очередь сукцинат и его соли [87, 88]. Сукцинат — субстрат цикла трикарбоновых кислот, окисляющийся ферментом II митохондриального комплекса сукцинатдегидрогеназой. Известный феномен быстрого окисления сукцината при внесении во внутреннюю среду его избытка, получил название — монополизация сукцинатом дыхательной цепи окисления. Это явление имеет важное биологическое значение, поскольку сопровождается быстрым восстановлением пула динуклеотидов и АТФ. Термодинамические преимущества сукцината в скорости окисления над другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражены в условиях тканевой гипоксии, когда НАД-зависимый транспорт электронов в дыхательной цепи тормозится, а активность сукцинатдегидрогеназы и продукция эндогенного сукцината возрастает [46]. Это позволяет сукцинату выигрывать конкуренцию в работе дыхательной цепи митохондрий перед НАД-зависимыми субстратами, например, альфа-кетоглутаратом. В условиях тканевой гипоксии эффекты сукцината сопровожда-

ются уменьшением или полной компенсацией посттравматического метаболического ацидоза. Такой эффект связывают прежде всего с энергодающим воздействием сукцината, в результате чего увеличивается синтез АТФ, ингибируется гликолиз и усиливается глюконеогенез [59]. Энерготропные и антигипоксические свойства сукцината разнообразны [56, 57]. Сукцинат стимулирует синтез восстановительных факторов в клетке, обладает антиоксидантным действием, участвует в липидном обмене [70]. Кроме того, сукцинат положительно влияет на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизирует структуру и функцию митохондрий, является индуктором синтеза некоторых белков, влияет на ионный обмен в клетке [40]. Эффект экзогенного сукцината связан с восстановлением активности ключевого фермента окислительно-восстановительной активности митохондрий — цитохромоксидазы. В условиях гипоксии органов и тканей при травме и шоке образование сукцината возможно в реакции окислительного дезаминирования α -кетоглутаровой кислоты в печени. Дополнительное образование сукцината возможно в цикле Робертсона с образованием таких субстратов, как ГАМК, ГОМК и янтарный полуальдегид.

В последние годы выявлена регуляторная связь сукцината с симпатической системой и уровнем моноаминов [104]. Наряду с этим установлено, что сукцинат является лигандом рецепторов семейства G-белок-сопряженных рецепторов и экспрессирует их [120]. Следовательно, сукцинат выполняет регуляторную функцию сигнальных молекул, участвующих в поддержании метаболического гомеостаза на системном уровне [60, 116]. Эти свойства сукцината как фармакологического средства для лечения травматического токсикоза весьма перспективны, поскольку G-сукцинат сопряженный рецептор GPR91 (orphan G-protein-coupled receptor) выполняет регуляторную роль в сосудисто-почечной гипертензии и почечной недостаточности. Таким образом, правомочность применения сукцината для метаболической коррекции нарушенных функций организма не вызывает сомнения.

Клинические исследования показали высокий терапевтический эффект сукцината при гипоксических нарушениях различного генеза и широкую перспективность его лечебного применения, в том числе при поражениях печени различной этиологии, в качестве стимулятора посттравматической регенерации, для коррекции иммунодепрессии, для повышения устойчивости организма к эндотоксикозу и, наконец, как антистрессорного средства [42]. Антистрессорный эффект янтарной кислоты обусловлен ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот и способностью увеличивать через шунт Робертса содержание g-аминомасляной кислоты. Включение в рецептуры противошоковых плазмозамещающих растворов сукцината позволяет повысить их гемодинамические эффекты и лечебное действие при шоке [83].

Однако экзогенный сукцинат становится малоэффективным при действии экстремальных факторов. Отчасти это обусловлено его невысокой проницаемостью через биологические мембраны, но в условиях гипоксии при увеличении проницаемости клеточных мембран биодоступность сукцината возрастает. Повышения биодоступности сукцината добиваются комбинированным его введением с различными метаболитами (лимонной, яблочной кислотами). Соли янтарной кислоты и смеси (лимонтар — сукцинат натрия и лимонная кислота) становятся доступными митохондриям и окисляются в них [41].

Высокая антигипоксическая и антиоксидантная активность сукцината нашла реализацию в инфузионной среде «реамберин 1,5% для инфузий», в состав которого входит активное вещество — смешанная натрий N-метилглутаминовая соль янтарной кислоты, электролиты в оптимальных для солевого кровезаменителя концентрациях (N-(1-дезоксид-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцината). Опыт применения реамберина у пациентов с тяжелой механической желтухой, при токсических поражениях печени, у больных с критическими состояниями различного генеза обуславливают широкое применение реамберина как лекарственного средства в медицине критических состояний [100]. Эффективно использование реамберина у больных с острой почечной недостаточностью, о чем свидетельствует быстрый переход из стадии олигурии в полиурию и увеличение суточного диуреза [43]. Высокие детоксицирующие свойства реамберина позволяют применять его в токсикологической практике [53, 54, 69]. Имеется опыт применения реамберина в педиатрической практике и в восстановительной медицине в качестве базисной инфузионной терапии при состояниях, требующих активного восстановления функций органов и систем организма [76, 79].

Нами установлено, что при травматическом токсикозе животных наблюдаются нарушения экскреторной функции, которые регистрировали по задержке выведения из крови красителя бромсульфалеина. Введение животным сразу после декompрессии реамберина в дозе 10 мл/кг приводило к снижению коэффициента ретенции бромсульфалеина в крови спустя 24 ч после травмы на 54% и через 72 ч — на 62% (табл. 1).

■ Таблица 1. Влияние реамберина на ретенцию бромсульфалеина в крови животных при травматическом токсикозе ($M \pm m$, $n = 20$)

Группы животных	Коэффициент ретенции	
	24 ч	72 ч
Травма (контроль)	184 ± 14	186 ± 16
Травма + реамберин	85 ± 15*	71 ± 13*

* — достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контролем

■ Таблица 2. Влияние реамберина на содержание токсических продуктов в крови крыс при травматическом токсикозе

Группы животных	Мочевина, ммоль/л	Мочевая кислота, мг/100 мл	Креатинин, мкмоль/л	Калий, ммоль/л
Контроль	7,1±6,0	3,2±0,5	57,21±12	4,2±0,8
Травма	21,8±11,0*	15,2±1,2*	178,4±15*	18,2±1,3*
Травма+ реамберин	15,4±12,0#	7,6±1,4*#	121,3±13*#	8,7±1,2*#

* — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # — $p < 0,05$ в сравнении с травмой

Введение реамберина также сопровождалось уменьшением проявлений эндотоксикоза через 12 ч после декомпрессии. На фоне действия реамберина содержание мочевины в крови травмированных животных снижалось на 29 %, мочевины на 50 %, креатинина на 32 % и калия на 52 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Введение травмированным животным реамберина приводило к снижению интенсивности гиперферментемии: активность АлТ в крови животных достоверно уменьшалась на 26 %, АсТ — на 24 % (табл. 3).

Высокими энерготропными и антигипоксическими свойствами обладает проксипин, представляющий собой сукцинатный комплекс карбамоилпроизводного оксипиридина [21].

Отечественные биологически активные добавки с янтарной кислотой (янтавит, митомин и др.), среди которых шипучие таблетки «Яна» с содержанием 0,4 г янтарной кислоты широко используются при послеоперационной кишечной недостаточности в программах энтерального искусственного питания.

С активацией образования сукцината связывают антигипоксическое действие фумарата, глютаминовой кислоты, оксibuтирата натрия. Установлено, парентеральным применением фумарата можно стимулировать анаэробные энергодающие процессы. Проведенные исследования свидетельствуют о субстратном характере действия препарата в условиях органной гипоксии [71]. Фумарат является активным компонентом отечественного солевого инфузионного раствора «мафусол» (14 г в 1 л) и комбинированного синтетического коллоидного кровезаменителя на основе полиэтиленоксида полиоксифумарина. Оба препарата в настоящее время успешно используются в клинике для борьбы с постгипоксическими нарушениями, возникающими при гиповолемических состояниях различного генеза [82, 87, 108]. Однако при гипоксическом состоянии, развившемся на фоне нормоволемии, противопоказано введение больших объемов жидкости и использование антигипоксанта фумарата натрия в виде инфузионных растворов в составе мафусола и полиоксифумарина затруднено. В этом

случае внутривенно применяют препарат конфумин, содержащий 15%-й раствор фумарата, что в 10 раз больше, чем в мафусоле [86]. Такая лекарственная форма фумарата натрия позволяет применять его как антигипоксический компонент в схемах инфузионно-трансфузионной терапии при гиповолемии различного генеза, а также как самостоятельное лекарственное средство при гипоксии в условиях нормоволемии [83].

В последние годы внедрен в клиническую практику препарат цитофлавин, фармакологические эффекты которого обусловлены комплексным воздействием входящих в его состав инозина (20 мг), никотинамида (10 мг), рибофлавина (2 мг) и сукцината (100 мг). Эффекты цитофлавина обусловлены метаболическими свойствами его компонентов и в целом заключаются в стимулировании клеточного дыхания, процессов энергообразования и синтеза белка, утилизации глюкозы и жирных кислот, улучшении утилизации кислорода тканями, регуляции свободнорадикальных процессов [2, 4, 5].

На системном уровне эффекты цитофлавина проявляются в противогипоксическом, антиоксидантном, нейротропном, антигипоксическом действии [5, 109]. Цитофлавин применяют для лечения нарушений мозгового кровообращения ишемического и травматического генеза [8, 9, 85]. Так, при черепно-мозговой травме применение цитофлавина снижало продолжительность комы, на 45% увеличивало потребление тканями кислорода, восстанавливало показатели гемодинамики и сокращало время пребывания пострадавших в стационаре [106].

Эффективность цитофлавина доказана в комплексном лечении больных с токсической и гипоксической энцефалопатией, при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, газовой гангренозной интоксикации [53, 101]. Использование цитофлавина в ранней фазе острых тяжелых отравлений нейротропными ядами восстанавливает основные звенья иммунитета: Т-системы, В-системы и фагоцитарной системы у больных в критических состояниях.

■ Таблица 3. Влияние реамберина на активность аланин- и аспаратаминотрансфераз в крови крыс при травматическом токсикозе

Группы животных	АлАТ, мкмоль/мл ч	АсАТ, мкмоль/мл ч
Контроль	1,58±0,34	1,48±0,35
Травма	3,88±0,36*	2,96±0,33*
Травма+ реамберин	2,84±0,32*#	2,25±0,27*#

* — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # — $p < 0,05$ в сравнении с травмой

■ Таблица 4. Влияние цитофлавина на содержание лактата и пирувата в крови крыс при травматическом токсикозе ($M \pm m, n = 10-15$)

Время после травмы, ч	Воздействие	Лактат, ммоль/л	ПВК, ммоль/л
12	Иммобилизация	2,7±0,6	2,6±0,5
	Травма	9,6±0,6*	0,8±0,5*
	Травма + цитофлавин	6,5±0,7**	1,9±0,3**

* — достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с иммобилизованными животными, ** — по сравнению с травмированными крысами

Известные механизмы действия цитофлавина и накопленные сведения о позитивных свойствах препарата при гипоксических состояниях различного генеза позволяют расширить показания к его назначению в качестве субстратного антигипоксанта при травматическом токсикозе.

Нами показано, что введение перед декомпрессией животным цитофлавина в дозе 1,5 мл/кг достоверно увеличивало через 12 ч после травмы у них частоту дыхания, артериальное давление и частоту сердечных сокращений в среднем на 35%, ректальная температура увеличивалась с $33,80 \pm 0,1$ до $37,20 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Потребление кислорода крысами на фоне действия цитофлавина достоверно увеличивалось на 48%. На фоне действия цитофлавина через 12 ч после декомпрессии в крови животных снижалось содержание лактата на 32% и увеличивалось в 2,4 раза содержание пирувата (табл. 4).

Антиацидотический эффект цитофлавина может быть обусловлен входящим в его состав сукцинатом. Известно, что в условиях тканевой гипоксии эффекты сукцината сопровождаются уменьшением или полной компенсацией посттравматического метаболического ацидоза. Такой эффект связывают, прежде всего, с энергодающим воздействием сукцината, в результате чего увеличивается синтез АТФ, ингиби-

руется гликолиз и усиливается глюконеогенез. Кроме того, сукцинат положительно влияет на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизирует структуру и функцию митохондрий, является индуктором синтеза некоторых белков, влияет на ионный обмен в клетке. Полагают, что эффект экзогенного сукцината связан с восстановлением активности ключевого фермента окислительно-восстановительной активности митохондрий — цитохромоксидазы. Действительно, применение цитофлавина в дозе 1,5 мл/кг при травматическом токсикозе способствует восстановлению основных функциональных систем и кислотно-основного состояния через 12 ч после декомпрессии. На фоне действия цитофлавина через 12 ч после декомпрессии увеличивался рН крови с $7,17 \pm 0,02$ до $7,22 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Увеличивалось на 32% напряжение кислорода в крови и величина актуального бикарбоната на 66% на фоне снижения напряжения углекислого газа на 41% и уменьшения дефицита буферных оснований на 46% ($p < 0,05$).

Неполноценность системы окислительного фосфорилирования при травматическом токсикозе, интенсификация катаболических реакций и снижение анаболических приводит к субстратному и энергетическому истощению. Прогрессивное снижение макроэргических фосфатов в печени при тяжелой ком-

■ Таблица 5. Влияние цитофлавина на содержание адениловых нуклеотидов в печени крыс после тяжелой компрессионной травмы ($M \pm m, n = 10$)

Время после воздействия, ч	Воздействие	АТФ, мкмоль/г	АДФ, мкмоль/г	АМФ, мкмоль/г	Энергетический заряд адениловой системы	цАМФ, нмоль/г
Интактные животные	—	3,28±0,12	0,52±0,02	0,32±0,02	0,859±0,007	985±35
0	Иммобилизация	2,85±0,11	0,67±0,05	0,41±0,03	0,810±0,007	900±37
	Травма	2,00±0,09 ^{аb}	0,89±0,06 ^{аb}	0,56±0,01 ^{аb}	0,709±0,007 ^{аb}	783±34 ^{аb}
	Травма + цитофлавин	1,88±0,05 ^{аb}	0,95±0,05 ^а	0,48±0,05 ^{аb}	0,711±0,007 ^а	810±42 ^а
6	Иммобилизация	1,88±0,12 ^а	0,84±0,07 ^а	0,63±0,13 ^а	0,687±0,007 ^а	825±24 ^а
	Травма	1,12±0,14 ^{аb}	1,19±0,11 ^{аb}	1,15±0,13 ^{аb}	0,496±0,007 ^{аb}	565±35 ^{аb}
	Травма + цитофлавин	1,54±0,15 ^{аb}	0,98±0,05 ^а	0,88±0,08 ^а	0,597±0,007 ^{аb}	678±26 ^{аb}
12	Иммобилизация	2,27±0,11 ^а	0,62±0,08 ^а	0,59±0,07 ^а	0,739±0,007 ^а	886±28 ^а
	Травма	1,57±0,12 ^{аb}	1,00±0,07 ^{аb}	0,87±0,09 ^{аb}	0,585±0,007 ^{аb}	671±32 ^{аb}
	Травма + цитофлавин	1,74±0,09 ^{аb}	0,79±0,05 ^{аb}	0,71±0,05 ^а	0,659±0,007 ^{аb}	745±28 ^{аb}
24	Иммобилизация	2,77±0,14 ^а	0,62±0,17	0,42±0,09	0,808±0,007	885±25
	Травма	1,99±0,25 ^{аb}	0,78±0,16 ^{аb}	0,59±0,08 ^{аb}	0,708±0,007 ^{аb}	705±32 ^{аb}
	Травма + цитофлавин	2,57±0,05 ^в	0,66±0,11 ^в	0,48±0,05 ^в	0,782±0,007 ^в	800±27 ^в
72	Иммобилизация	2,85±0,05	0,66±0,15	0,40±0,08	0,813±0,007	946±34
	Травма	2,20±0,07 ^а	0,71±0,13 ^а	0,52±0,07 ^а	0,745±0,007 ^а	817±32 ^{аb}
	Травма + цитофлавин	3,18±0,05 ^в	0,51±0,10 ^в	0,35±0,05 ^в	0,842±0,007 ^в	910±38 ^в

^а — $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными; ^б — $p < 0,05$ в сравнении с иммобилизацией, ^в — $p < 0,05$ в сравнении с травмой

пресссионной травме свидетельствует о нарушении митохондриальной выработки АТФ и ингибировании гликолитического пути освобождения энергии. Наиболее выраженные изменения адениннуклеотидного пула обнаружены через 6 ч после травмы, а к третьим суткам энергетический заряд адениловой системы оставался ниже, чем у интактных животных [35]. Системное введение крысам цитофлавина (1,5 мл/кг) повышает энергетический потенциал печени и восстанавливает его на третьи сутки посттравматического периода, что свидетельствует о его выраженных энергостабилизирующих свойствах (табл. 5).

Перспективным сукцинатсодержащим препаратом, разработанным на основе 3-оксипиридина, является мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат). В присутствии мексидола происходит активация сукцинатаоксидазного пути окисления, что сопровождается восстановлением пиридиннуклеотидов и флавопротеидов. В присутствии мексидола митохондрии находятся в более энергизированном состоянии, чем при окислении одного эндогенного сукцината натрия. Мексидол удачно сочетает антиоксидантные свойства, присущие оксипиридину, с антигипоксической активностью сукцината [17, 18]. Механизм действия мексидола в основном обусловлен его антиоксидантным и мембранопротекторным действием [58, 94]. Мексидол реагирует с перекисными радикалами липидов и пептидов, повышает активность супероксиддисмутазы и других ферментов антиоксидантной защиты [16]. Показана способность мексидола защищать железосерные центры дыхательной цепи митохондрий, цитохром Р-450 эндоплазматического ретикулула от окисления и регулировать образование NO в тканях печени мышей [3]. Мексидол способен модулировать атромбогенные свойства эндотелия сосудистой стенки, что продемонстрировано у пациентов с нарушениями в системе гемореологии, у которых мексидол способствовал улучшению перфузионных характеристик тканей при неглубоком их снижении [96].

Спектр эффектов мексидола позволяет применять его в различных областях медицины при широком круге патологий [67]. В хирургии и травматологии для местного лечения гнойных ран применяются перевязочные материалы с иммобилизованным мексидолом [30]. Показано в эксперименте, что 3-дневный курс мексидола в дозе 25 мг/кг массы животного купирует некротические процессы в коже. В качестве мишеней действия мексидола авторы рассматривают NADH-убихинон-редуктазную и сукцинат-убихинон-редуктазную системы. В основе выраженного дерматопротекторного действия мексидола лежит воздействие на системы энергетического обеспечения за счет регуляторной роли мексидола в контроле активности ферментных систем цепи транспорта электронов и обмена убихинона, а также его антиоксидантные свойства [19]. Установлено, что мексидол обладает антимикробной

активностью по отношению к большинству штаммов микроорганизмов, что при его парентеральном введении, наряду с местным использованием биологически активных раневых покрытий, содержащих мексидол с трипсином и ионами меди, ограничивает расширение вторичного некроза [66]. Эффективен мексидол в лечении асептических ран [26]. Мексидол обладает выраженным гепатопротекторным действием [27, 95, 107]. Поликомпонентность действия мексидола определяет его использование в качестве эффективного антиоксидантного средства в экстремальных ситуациях, травмах и шоке [18]. В частности, выявлены защитные свойства мексидола при длительном иммобилизационном стрессе [13, 38].

Другим перспективным сукцинатсодержащим препаратом, синтезированным на основе карбомилпиридина, является проксипин, который обладает высокой антигипоксической активностью [58]. Следует отметить, что по гипоксической активности сукцинатсодержащие производные 3-оксипиридина превосходят реамберин [15].

Показано, что сукцинатсодержащие препараты следует вводить только при отсутствии тяжелой митохондриальной патологии [52]. В сравнительном исследовании эффективности сукцинатсодержащих препаратов показано, что введение при травматическом токсикозе реамберина, цитофлавина и метапрота-сукцината способствует восстановлению экскреторной функции печени, препятствует развитию гиперферментемии, предупреждает развитие почечной недостаточности вследствие снижения в крови уровня мочевины, мочевой кислоты, креатинина и калия. По убыванию эффективности защитного действия при травматическом токсикозе препараты можно расположить в ряду: метапрот плюс > цитофлавин > реамберин [35].

Таким образом, применение субстратных сукцинатсодержащих антигипоксантов позволит устранить возникающий при тяжелой компрессионной травме «субстратный голод» клеток и защитить структуру и функции митохондрий от повреждающего воздействия тканевой гипоксии. Это приводит к разрешению ряда функциональных расстройств, которые свойственны достаточно длительной гипоксии: замедления скорости движения крови по микрососудам, уменьшения количества функционирующих кровяных капилляров, нарастания агрегации форменных элементов крови. При этом дезагрегация тромбоцитов и эритроцитов может служить доказательством антигипоксического эффекта регуляторного антигипоксанта.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИПОКСАНТОВ С ЭЛЕКТРОНАКЦЕПТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ТОКСИКОЗЕ

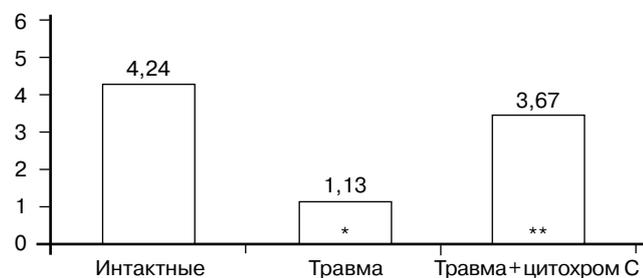
Нарушение при тяжелой компрессионной травме транспорта электронов по дыхательной цепи определяет применение средств, избирательно

■ Таблица 6. Влияние цитохрома С на содержание адениловых нуклеотидов в печени крыс при травматическом токсикозе ($M \pm m, n = 10-15$)

Группы животных	АТФ, мкмоль/г	АДФ, мкмоль/г	АМФ, мкмоль/г	Энергетический заряд адениловой системы
Интактные	3,28±0,12	0,52±0,02	0,32±0,02	0,859±0,007
Иммобилизация	2,27±0,11*	0,62±0,08*	0,59±0,07*	0,739±0,007*
Травма	1,57±0,12**	1,00±0,07**	0,87±0,09**	0,585±0,007**
Травма + цитохром С	2,22±0,08***	0,59±0,06***	0,49±0,05***	0,712±0,007***

* — $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными; ** — $p < 0,05$ в сравнении с иммобилизацией; *** — $p < 0,05$ в сравнении с травмой

действующих на окислительно-восстановительные процессы в клетке. Применение антигипоксантов с электронакцепторными свойствами позволяет устранять нарушенные функции дыхательной цепи митохондрий и восстанавливать окислительное фосфорилирование. Препараты, способные формировать окислительно-восстановительные системы, должны иметь оптимальный редокс-потенциал, обладать конформационной доступностью при взаимодействии с митохондриальными комплексами, осуществлять одно- и двухэлектронный перенос. В полной мере этим требованиям отвечает естественный переносчик электронов по дыхательной цепи цитохром С [1, 50]. Известно, что при травматическом токсикозе нарушается проницаемость митохондриальных мембран, что способствует выходу из митохондрий эндогенного цитохрома С, угнетению дыхания и окислительного фосфорилирования. Подтверждением этому служат полученные нами данные о снижении содержания цитохрома С в пе-



■ Рисунок 1. Изменение содержания цитохрома С в печени крыс при травматическом токсикозе (* — $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными, ** — $p < 0,05$ в сравнении с травмой)

■ Таблица 7. Влияние цитохрома С на содержание БСФ в крови крыс (мкмоль/100 мл) при травматическом токсикозе ($M \pm m, n = 10-15$)

Время наблюдений, мин	Группы крыс			
	интактные	иммобилизация	травма	травма + цитохром С
1	156 ± 11	170 ± 12	0**	128 ± 12***
2	174 ± 7	185 ± 8*	45 ± 11**	141 ± 14***
4	137 ± 6	155 ± 7*	108 ± 11**	127 ± 13***
8	82 ± 5	97 ± 5*	129 ± 10**	98 ± 11***
12	47 ± 6	58 ± 7*	120 ± 7**	71 ± 13***
16	20 ± 5	29 ± 7	95 ± 11**	25 ± 14***
32	2 ± 2	5 ± 2	58 ± 7**	6 ± 4***

* — $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными; ** — $p < 0,05$ в сравнении с иммобилизацией; *** — $p < 0,05$ в сравнении с травмой

чени крыс при травматическом токсикозе (рис. 1).

Введение крысам с травматическим токсикозом цитохрома С в дозе 5 мг/кг достоверно увеличивало его эндогенный пул в печени. Ранее считалось, что экзогенный цитохром С не способен проникать в клетку в силу своей относительно большой молекулярной массы, равной 13 кДа [11]. Однако работами С. Е. Манойлова и Ю. С. Манойлова показано, что при токсическом поражении печени введение цитохрома С повышает интенсивность дыхания гепатоцитов и степень его сопряженности с фосфорилированием [78]. Следовательно, можно предполагать, что восстановление в печени компонентов адениловой системы и величины их энергетического заряда при парентеральном введении крысам цитохрома С обусловлено его проникновением в печень и взаимодействием с ее ультраструктурами, и в первую очередь с митохондриями.

Действительно, парентеральное введение крысам с травматическим токсикозом цитохрома С в дозе 5 мг/кг повышает содержание АТФ и величину энергетического заряда адениловой системы (табл. 6).

Введение животным сразу после декомпрессии цитохрома С восстанавливает характер элиминации БСФ из крови крыс через 12 ч после травмы (табл. 7).

Максимум содержания красителя определяли на 2-й мин, затем его содержание плавно снижалось и на 32-й мин наблюдений определяли лишь незначительное содержание БСФ. Ретенция БСФ в крови крыс на фоне действия цитохрома С составляла 69%, что в 2 раза меньше, чем у нелеченных живот-

■ Таблица 8. Влияние цитохрома С на содержание мочевины, мочевой кислоты, креатинина и калия в крови крыс при травматическом токсикозе ($M \pm m, n = 10-15$)

Показатели	Группы крыс			
	интактные	иммобилизация	травма	травма + цитохром С
Мочевина, ммоль/л	7,1±6,0	8,2±3,5	21,8±11,0**	13,1±11,2***
Мочевая кислота, мг/100 мл	3,2±0,5	4,1±0,6	15,2±1,2**	8,2±1,6***
Креатинин, мкмоль/л	57,21±12	64,2±13	182,3±13**	110,3±14***
Калий, ммоль/л	4,2±0,8	5,3±0,6	18,2±1,3**	9,1±1,3***

* — $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными; ** — $p < 0,05$ в сравнении с иммобилизацией, *** — $p < 0,05$ в сравнении с травмой

ных. Таким образом, на фоне введения цитохрома С равномерное распределение БСФ и его удаление из крови животных отражает активную экскрецию красителя гепатоцитами и свидетельствует о восстановлении экскреторной функции печени.

Введение цитохрома С приводило к достоверному снижению уровня мочевины на 40% и мочевой кислоты на 46%, содержания креатинина на 39% и калия на 50% (табл. 8).

Имеются данные об антиоксидантном и антигипоксическом действии цитохрома С [38]. Полагают, что лечебный эффект цитохрома С обусловлен действием гемпептидов, являющихся продуктами его метаболизма [65]. Эффекты цитохрома С возрастают при использовании его липосомальной формы [45].

С увеличением длительности и тяжести тканевой гипоксии при тяжелой травме и появлением декомпенсации энергетического обмена в виде нарушения переноса электронов на участке цитохромов b—c, связанном с лабильностью мембран, положительный эффект оказывает экзогенный CoQ, способствующий восстановлению дыхательной цепи митохондрий. CoQ (убихинон) в качестве редокс-медиатора дыхательной цепи на участке между флавопротеин дегидрогеназой и комплексом b—c₁ стабилизирует внутренние мембраны митохондрий, снимает ингибирование сукцинатоксидазы и НАДН-оксидазы (Виноградов В. М., Криворучко Б. И., 2004). Убихинон оказывает позитивный эффект при ишемии печени [131].

Эффективность антигипоксической защиты тканей, органов и в целом организма возрастает при комбинированном применении цитохрома С с CoQ, или при их сочетании с другими метаболитами, что позволяет воздействовать на различные мишени поврежденного метаболизма. Примером служит смесь НАД, цитохрома С и инозина (энергостим). Эффективно использование CoQ и цитохрома С с сукцинатом [32, 34].

Высокими донорно-акцепторными свойствами, обладающей орто-бензохиноны и 1,4-нафтохиноны, взаимодействующие с митохондриальным и экзогенным фондом пиридиннуклеотидов и способные шунтировать перенос электронов на участке НАДН—CoQ. К подобным препаратам относится менадион, получивший практическое применение в качестве лечебного средства при миопатиях, связанных с недостаточностью митохондриальной НАДН-дегидрогеназы. Восстановлению функционирования дыхательных ферментов при гипоксии способствуют син-

тетические переносчики кислорода по типу убихинона. Среди препаратов из класса редокс-полимеров известность приобрел препарат олифен (2,5-дигидрооксифенилен-4-тиосульфокислоты моносодиевая соль), известная под торговой маркой как гипоксен. На системном уровне гипоксен обладает антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, проявляет антикоагулянтное, гиполипидемическое, вазодилатирующее действие, оказывает иммуно- и гемостимулирующие эффекты, связывает некоторые токсические соединения [74]. В практической медицине гипоксен в виде ампульного раствора нашел применение при травме и шоке, оперативных вмешательствах. В комплексной терапии травматической болезни гипоксен назначается непременно с другими противошоковыми средствами. При лечении больных с тяжелой механической травмой под влиянием препарата в ближайшие часы улучшаются и стабилизируются показатели центральной гемодинамики, сосудистый тонус, увеличивается периферический кровоток [93]. Гипоксен оптимизирует функции кислород-транспортной системы и метаболизма, улучшает реологические свойства крови с тенденцией к гипокоагуляции. Клинически улучшается общее состояние пострадавших, что проявляется уменьшением числа жалоб, повышением их двигательной активности, уменьшением степени цианоза, сокращением пребывания в коматозном состоянии.

Следует помнить, что совокупность патогенетических факторов травматического токсикоза приводит к значительным изменениям фармакокинетики лекарственных средств [12]. В первую очередь, вследствие нарушений общего и местного кровообращения замедляется скорость и полнота резорбции препаратов из тканей, а также их метаболизм в печени. В результате ожидаемый лечебный эффект снижается, а в ряде случаев и полностью отсутствует. При этом в тканях или полости желудка и кишечника образуется определенное депо вводимых препаратов, которое при восстановлении объема циркулирующей крови и гемодинамики может вызывать симптомы передозировки лекарственных средств, требующие дополнительной коррекции. Наряду с этим централизация кровообращения и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера усиливает выраженность центрального действия препаратов, обладающих таким дей-

ствием, и препаратов, для которых эти свойства нетипичны. При выборе доз лекарственных средств для лечения синдрома длительного раздавливания следует принимать во внимание, что сопутствующий метаболический ацидоз уменьшает связывание с белками плазмы многих препаратов, что снижает их проникновение через биологические барьеры. Характер и объем распределения препаратов при синдроме длительного раздавливания также значительно изменяется. Вследствие спазма периферических сосудов и нарушения микроциркуляции в крупных сосудах возрастает время равномерного распределения лекарств в сосудистом русле и сокращается их объем распределения. Нарушения функциональной активности печени приводят к задержке элиминации лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Апчел В. Я., Ионова Л. А., Манойлов С. Е.* К вопросу о роли цитохрома С в нормализации гипоксических состояний // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы / Мат. Рос. конф. — СПб, 1994. — Вып. 1. — С. 13.
2. *Афанасьев В. В.* Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. — СПб. — 2005. — 36 с. — С. 9–30.
3. *Белая О. Л., Байдер Л. М., Куроптева З. В.* Железосерные центры, цитохром Р-450 и образование оксида азота в тканях печени животных при действии мексидола и нитроглицерина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Т. 142, № 10. — С. 403–405.
4. *Бизенкова М. К., 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. — С. 28–29.
5. *Бизенкова М. Н., Чеснокова Н. П., Романцов М. Г.* Патогенетическое обоснование целесообразности использования цитофлавина при ишемическом повреждении миокарда // Фундаментальные исследования. — 2006. — № 4. — С. 24–26.
6. *Болгов Д. М.* Фармакокоррекция уровня миоглобина в условиях длительной компрессионной травмы // Сборник тезисов и Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Политравма — сучасна концепція надання медичинської допомоги». — Киев, 2002. — С. 141.
7. *Болгов Д. М., Савченкова Л. В., Лукьянчук В. Д.* Патогенетические основы формирования синдрома длительного раздавливания // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г. О. Можаяева. — 2001. — Т. 2, № 1. — С. 89–97.
8. *Бульон В. В., Хныченко Л. К., Сапронов Н. А.* Коррекция последствий постшемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2000. — Т. 129, № 3. — С. 149–151.
9. *Бульон В. В., Хныченко Л. К., Сапронов Н. А., Коваленко А. Л.* и соавт. Метаболические эффекты цитофлавина и пирацетама при острой экспериментальной ишемии мозга в процессе его реперфузии // Успехи современного естествознания. — 2007. — № 3. — С. 74–77.
10. *Бульон В. В., Хныченко Л. К., Сапронов Н. А.* и соавт. Оценка метаболических сдвигов при гипоксии на молекулярно-клеточном уровне и возможности их медикаментозной коррекции // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 12. — С. 29–32.
11. *Ващенко В. И., Хансон К. П., Шабанов П. Д.* Цитохром С и лекарственная терапия. Прошлое, настоящее, будущее // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 30–41.
12. *Виноградов В. М., Криворучко Б. И.* Принципы фармакологической защиты организма при травмах и шоке / Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи / Под. ред. Мазуркевича Г. С., Багненко С. Ф. СПб.: из-во Политехника. — 2004. — 539 с.
13. *Винтин Н. А.* Влияние димефосфона, мексидола и валина на гемостаз и перекисное окисление липидов при длительном иммобилизационном стрессе: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Саранск, 1999. — 22 с.
14. *Военно-полевая хирургия* / под ред. Е. К. Гуманенко. — СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2005. — 464 с.
15. *Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю.* Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к острой гипоксической гипоксии // Патогенез. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 50–51.
16. *Воронина Т. А.* Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепрессивные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. — 2001. — № 1. — С. 2–12.
17. *Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Горяйнова И. И.* Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии. — М., 2002. — 14 с.
18. *Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М.* Возможности применения мексидола в экстремальных ситуациях // Человек и лекарство. — М., 2000. — С. 483.
19. *Галенко-Ярошевский В. П., Багметова Е. Н., Фильчукова И. А.* и соавт. Антигипоксическое и антинекротическое действие мексидола при ишемии кожи // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. — 2005. — Т. 141, № 2. — С. 170–174.
20. *Гвоздев М. П., Селезнев С. А.* Общие вопросы патогенеза и клиники травматической болезни. — Омск, 1983. — С. 120–124.
21. *Германова Э. Л., Чернобаева Г. Н., Лукьянова Л. Д.* Особенности энергетического обмена в коре головного мозга крыс при глобальной ишемии мозга и возможность его коррекции с помощью производного 3-оксипиридина — проксипина // Патогенез. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 52.
22. *Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р., Багдатов В. Е.* Печечно-почечный синдром как компонент полиорганной недостаточности у больных с инфекционно-токсическим шоком // Анестезиология и реаниматология. — 1985. — № 4. — С. 3–7.
23. *Гранкин В. И., Хорошилов С. И.* Актуальные вопросы лечения острой почечной недостаточности при синдроме длительного сдавливания // Анестезиология и реаниматология. — 2005. — Т. 2. — С. 59–61.
24. *Гуляев В. А., Александрова И. В., Киселев В. В.* и др. Гепаторенальный синдром и трансплантация печени // Анналы хир. гепатологии. — 2006. — Т. 11, № 4. — С. 82–89.
25. *Гуманенко Е. К.* Актуальные проблемы сочетанных травм (клинические и патогенетические аспекты) // Клин. медицина и патофизиология. — 1995. — № 1. — С. 9–21.
26. *Густоварова Т. А., Крюковский С. Б., Иванян А. А.* и соавт. Экспериментальные данные эффективности и применения мексидола в процессе заживления асептических ран // Сб. науч. трудов «Вестник Смоленской мед. академии». — 1998. — С. 113–114.
27. *Девяткина Т. А., Луценко Р. В., Важничая Е. М.* Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени // Эксперим. и клин. фармакология. — 2003. — № 3. — С. 56–58.
28. *Ельский В. Н.* Взрывная шахтная травма. Экспериментальный анализ проблемы. — Донецк, 2002. — 172 с.
29. *Ельский В. Н., Климовицкий В. Г., Золотухин С. Е.* и соавт. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. — Донецк: Лебедь, — 2003.

30. *Жинко Ю. Н.* Применение перевязочных материалов с мексидолом, иммобилизованным методом текстильной печати, для лечения гнойных ран: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1999. — 22 с.
31. *Зайцев К. Т., Вольфсон С. Д., Сенатова И. Д.* Нарушения микроциркуляции в раннем периоде аутоксического шока. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1988. — Т. 107, № 4. — С. 405–406.
32. *Зарубина И. В.* Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами — быстродействующими корректорами метаболизма // Обзоры по клин. фарм. и лек. терапии. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 19–28.
33. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Гепатопротекторные свойства цитохрома С при травматическом токсикозе // Эксперим. и клин. фармакология. — 2011. — Т. 74, № 9. — С. 35–38.
34. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: Н-Л. — 2004. — 368 с.
35. *Зарубина И. В., Юнусов И. А., Марышева В. В., Шабанов П. Д.* Сравнительная эффективность сукцинатсодержащих антигипоксантов при травматическом токсикозе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2010. — Т. 150, № 8. — С. 176–180.
36. *Зимица Л. Н.* Патологическая анатомия миокардиального синдрома в условиях современных методов лечения // Арх. Патологии. — 1985. — Т. 87, вып. 2. — С. 44–50.
37. *Золотухин С. Е.* Травматическая болезнь у шахтеров глубоких угольных шахт Донбасса // Клиническая хирургия. — 1998. — № 10. — С. 33–36.
38. *Зорькина А. В.* Экспериментальное исследование кардиопротекторного действия некоторых отечественных антиоксидантов в условиях миокардиодистрофии // Тр. нац. научно-практ. конф. с межд. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». — Смоленск, 2001. — С. 118–119.
39. *Зорькина Т. А.* Взаимосвязь между интенсивностью субстратного окисления и кислородным режимом печени при острой кровопотере // Патолог. физиология и эксперим. терапия. — 1980. — № 3. — С. 40–43.
40. *Иваницкий Ю. Ю.* Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. — СПб., 1998. — 220 с.
41. *Иваницкий Ю. Ю., Головка А. И., Софронов Г. А.* Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. — СПб.: Лань, 1998. — 82 с.
42. *Иваницкий Ю. Ю., Головка А. И., Софронов Г. А.* Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. — СПб.: Лань, 1998. — 82 с.
43. *Исаков В. А., Сологуб Т. В., Коваленко А. Л., Романцов М. Г.* Реамберин в терапии критических состояний: руководство для врачей. — СПб., 2001. — 158 с.
44. *Калинкин О. Г., Калинкин А. О.* К патогенезу травматической болезни // Проблемы военного здравоохранения. — Киев: Янтар, 2002. — С. 34–43.
45. *Кашина Е. А.* Изыскание фармакологических препаратов, улучшающих энергетический обмен и активирующих восстановительные процессы в миокарде: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб. — 1995. — 25 с.
46. *Кондрашова М. Н., Каминский Ю. Г., Маевский Е. И.* Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / Отв. ред М. Н. Кондрашова. — Пушкино, 1996. — 300 с.
47. *Копцов С. В., Вахрушев А. Е., Павлов Ю. В.* Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний // Новые СПб. врачебные ведомости. — 2002. — № 2. — С. 54–56.
48. *Костиков Ю. П., Фесков А. Э., Гильборг Г. Н.* Анализ летальности в отделении политравмы многопрофильной больницы // Проблемы военного здравоохранения. — Киев: Янтар, 2002. — С. 170–175.
49. *Коробков А. А.* Патогенетическое обоснование фармакокоррекции синдрома длительного раздавливания пентоксифиллином: Дис... канд. мед. наук. — Луганск, 2002. — 176 л.
50. *Криворучко Б. И., Слепнева Л. В.* Механизм фармакологических эффектов цитохрома С // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. / Мат. Рос. научн. конф. — СПб., 1994. — Вып. 1. — С. 53.
51. *Лейдерман И. Н., Руднов В. А., Клейн А. В., Николаева Э. К.* Синдром гиперметаболизма — универсальное звено патогенеза критических состояний // Вестник интенсивной терапии. — 1997. — № 3. — С. 17–23.
52. *Ливанов Г. А., Александров М. В., Васильев С. А.* и соавт. Метаболическая десинхронизация при критических состояниях (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. — 2006. — Т. 2, № 1. — С. 42–46.
53. *Ливанов Г. А., Батоцыренова Х. В., Глушков С. И.* Использование метаболического антигипоксанта цитофлавина при коррекции гипоксии и ее последствий при тяжелых формах острых отравлений нейротропными ядами. // Вестник интенс. терапии. — 2005. — № 1 — С. 60.
54. *Ливанов Г. А., Мороз В. В., Батоцыренов Б. В.* и соавт. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — № 2. — С. 51–54.
55. *Лукиянова Е. С.* Морфофункциональные изменения печени и почек в различные периоды синдрома длительного сдавления и на фоне применения ксенобиотиков: Автореф. дис... докт. мед. наук. — Новосибирск, 2006. — 36 с.
56. *Лукиянова Л. Д.* Анализ действия энерготропной терапии митохондриальных дисфункций при патологиях, включающих в себя гипоксическую компоненту // Патогенез. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 40–41.
57. *Лукиянова Л. Д.* Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции // Патогенез. — 2011. — Т. 9, № 3. — С. 4–14.
58. *Лукиянова Л. Д.* Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината // Хим-фарм. журн. — 1990. — № 8. — С. 8–11.
59. *Лукиянова Л. Д.* Фармакологическая коррекция гипоксических состояний // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты / Под ред. Л. Д. Лукияновой, И. Б. Ушакова. — М., 2004. — С. 275–279.
60. *Лукиянова Л. Д., Цыбина Т. А., Дудченко А. М.* Сигнальная функция митохондриального ферментного комплекса II при гипоксии и адаптации // Патогенез. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 74.
61. *Лукиянчук В. Д., Мищенко Е. М., Коробков А. А., Болгов Д. М.* Основы патогенеза и подходы к фармакотерапии синдрома длительного раздавливания: Методические рекомендации. — Луганск, 2001. — 26 с.
62. *Лысый Л. Т.* Ранние реакции организма на тяжелую травму. — Кишинев: Из-во Штиинца, 1989. — 159 с.
63. *Магомедов А. Г.* Изменения функции печени у собак в динамике травматической болезни // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1985. — № 1. — С. 91–92.
64. *Магунов Б. А., Краковский М. Э.* Морфологические изменения в печени при экспериментальной острой почечной недостаточности // Мед. журн. Узбекистана. — 1985. — № 1. — С. 36–39.
65. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: В 2 т. Т. 2, 14-е изд. — М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. — 608 с.
66. *Муршудли Р. Ч.* Новые подходы к лечению экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей (экспериментальное исследование): Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2002. — 22 с.
67. *Новиков В. Е., Лосенкова С. О.* Фармакология производных 3-оксипиридина // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 2–14.
68. *Новикова Р. И., Шано В. П., Нестеренко А. Н., Логвиненко Л. В.* Полиорганная недостаточность при трав-

- матическом токсикозе // Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. — СПб, 1992. — С. 14–19.
69. *Оболенский С. В.* Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. Методические рекомендации. — СПб, 2001. — 19 с.
 70. *Онуфриев М. В., Лазарева Н. А., Михалев С. Л.* и др. Коррекция нарушений свободнорадикальных процессов в мозге крыс в постреанимационном периоде сукциноматом натрия // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1994. — Т. 1, № 2. — С. 214–215.
 71. *Осипов И. С., Ханевич М. Д., Слепнева Л. В., Голубева Л. А.* Роль перекисного окисления липидов в генезе острых язв желудка и возможности его коррекции мафусолом // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1995. — Т. 5, № 1. — С. 17–19.
 72. *Патаев Е.* Остра въбречна недостаточност. Пер. с болг. — София: Медицина и физкультура, 1981. — 198 с.
 73. *Подкорытова О. Л., Лосс К. Э., Ткаченко Н. Я., Брацун О. И.* и соавт. Структура причин и эффективности лечения острой почечной недостаточности по материалам отделения интенсивной нефрологии // Анестезиология и реаниматология. — 2005. — № 2. — С. 50–52.
 74. Применение гипоксена в общеклинической практике. Методические рекомендации. М.: 2006. — 12 с.
 75. *Пытель А. Я.* О синдроме размождения и травматического сжатия конечности // Клин. медицина. — 1945, № 9. — С. 3–14.
 76. Реамберин — инфузионный раствор для интенсивной терапии в педиатрической клинике / Под ред. М. Г. Романцова. СПб.: Полисан, 2002. — С. 32–41.
 77. *Рудаев В. И., Кричевский А. Л., Галеев И. К.* Острая ишемическая травма мягких тканей конечности. Кемерово, 1999. — 360 с.
 78. *Манойлов С. Е., Манойлов Ю. С.* Физико-химические основы функционирования надмолекулярных структур клетки. — М., 1974. — С. 29–30.
 79. *Савельев О. Н., Болотович А. В., Антюфьев В. Ф.* Первый опыт применения базисной инфузионной терапии реамбрином в практике восстановительной медицины // Трансфузиология. — 2002. — № 4. — С. 68–71.
 80. *Савицкий Г. Г., Нечаев Э. А., Агапов В. К.* Принципы организации медицинской помощи в зоне катастрофического землетрясения / Медицинские аспекты последствий землетрясения в Армении. — Ереван, 1990. — 28 с.
 81. *Селезнев С. А.* Печень в динамике травматического шока. — Л.: Медицина, 1971. — 118 с.
 82. *Селиванов Е. А., Слепнева Л. А., Герасимова М. Л.* и соавт. Эффективность применения фумаратсодержащих препаратов полифункционального действия в инфузионной терапии неотложных состояний // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова, СПб. — 2006. — № 2(7). — С. 150–153.
 83. *Селиванов Е. А., Слепнева Л. В., Алексеева Н. Н.* и соавт. Использование препарата «конфумин» для лечения ишемии миокарда в эксперименте // Мед. академ. журнал. — 2008. — Т. 8, № 2. — С. 62–68.
 84. *Сингалевский А. Б., Малых И. Ю.* Летальность при различных видах тяжелой сочетанной травмы. Всероссийская научная конференция. — СПб., 2001. — С. 106–107.
 85. *Скоромец А. А., Никитина В. В., Голиков К. В.* Эффективность цитофлавина в постинсультном периоде ишемического нарушения мозгового кровообращения. // Медицинский академический журнал. — 2003. — Т. 3, № 2. — С. 90–97.
 86. *Слепнева Л. А., Алексеева Н. Н., Хмылова Г. А.* и соавт. Новая лекарственная форма антигипоксанта фумарата натрия — раствор для инъекций (конфумин) // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы конф. — СПб, 2002. — С. 284.
 87. *Слепнева Л. В., Алексеева Н. Н., Герасимова М. Л.* и соавт. Применение фумаратсодержащих препаратов для лечения постгеморрагических и ишемических нарушений у хирургических больных // Актуальные вопросы грудной, сердечно-сосудистой и абдоминальной хирургии: Материалы конференции. СПб., 2001. — С. 189–190.
 88. *Слепнева Л. В., Селиванов Е. А., Алексеева Н. Н.* Использование субстратов цикла Кребса с целью повышения устойчивости организма к гипоксии // Тез. докл. VII Всесоюзн. Конф. по космич. биол. и мед. — Калуга, 1982. — С. 29.
 89. *Слепушкин В. Д.* Нарушение водно-электролитного баланса при тяжелой травме, сопровождающейся шоком // Клиника, диагностика и лечение тяжелых механических повреждений, сопровождающихся шоком. Травматический шок. — Л.: НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 1980. — С. 47–50.
 90. *Смеянов Б. А., Панченко С. Н., Бардахчян Э. А.* Ультроструктурная характеристика шоковой печени // Изв. Северо-Кавказского научного центра высшей школы. Естественные науки. — 1982. — № 4. — С. 83–85.
 91. *Смирнов А. В., Криворучко Б. И.* Антигипоксанта в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 2. — С. 50–55.
 92. *Смирнов В. С.* Антигипоксанта в терапии экстремальных состояний // Актуальные вопросы военно-полевой терапии. — 2003. — Вып. 4. — С. 72–88.
 93. *Смирнов В. С., Кузьмич М. К.* Гипоксен. — СПб. — М., 2001. — 230 с.
 94. *Виноградов В. М., Криворучко Б. И.* Принципы фармакологической защиты организма при травмах и шоке / Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи / Под Ред. Мазуркевича Г. С., Багненко С. Ф. — СПб.: из-во Политехника. — 2004. — 539 с.
 95. *Смирнов Л. Д.* Антиоксиданты гетероароматического ряда. Структура, активность, медицинское применение // Сб. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. — М., 2003. — С. 167.
 96. *Соловьев Н. А.* Применение мексидола при печеночной недостаточности больных острым панкреатитом (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис... канд. мед. наук. — Смоленск, 2003. — 19 с.
 97. *Суслина Э. А., Смирнова И. Н., Танатян М. Н.* и соавт. Мексидол при хронических формах цереброваскулярных заболеваний // Лечение нервных болезней. — 2002. — № 3(8). — С. 28–33.
 98. *Тарелкина М. Н.* Интоксикация при шокогенной механической травме и ее осложнениях: Автореф. дис... докт., 1991. — 23 с.
 99. *Теплова Н. Н.* Рабдомиолиз у хирургических больных в клинике неотложных состояний: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Пермь, 2000. — 21 с.
 100. *Тихонов В. С., Казаков И. В., Кравцов В. Н.* и др. Аминокислоты и общий белок плазмы. Выделение и их катаболизм при гемофильтрации у больных с острой почечной недостаточностью // Тер. архив. — 1993. — № 11. — С. 67–70.
 101. *Топузов Э. Г., Коваленко А. Л., Дрогомирецкая Е. И., Балашов Н. В.* и соавт. Применение реамбрина у больных с механической желтухой // Лечащий врач. — 1999. — № 7. — С. 13–17.
 102. *Трофимова С. А., Балунов О. А., Дубинина Е. Е.* и соавт. Влияние цитофлавина на динамику показателей интенсивности окислительного стресса при хронических цереброваскулярных заболеваниях. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2005. — № 1. — С. 36–42.
 103. *Батоцыренов Б. В., Ливанов Г. А., Пивоварова Л. П.* и соавт. Нарушения иммунной системы и пути коррекции у больных в критических состояниях с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными ядами // Вестник СПб ГМА им. И. И. Мечникова. — 2006. — № 1. — С. 8–12.

104. Усалева Н. Н. Интенсивная терапия гипертензии у больных острой почечной недостаточностью, развившейся на фоне компрессионной травмы // Автореф. дис... канд. мед. наук. Ростов-на Дону. — 2005. — 23 с.
105. Худайберенов Г. С., Селезнев С. А. Функциональная органопатология шока. — Ашхабад: Ылым, 1994. — 316 с.
106. Хундрякова Н. В., Захарченко М. В., Захарченко А. В. и соавт. Гиперактивация сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови новорожденных крысят // Биохимия. — 2008. — Т. 73, № 3. — С. 414–419.
107. Цибуляк Г. Н., Самохвалов И. М. Полиорганная недостаточность при механических повреждениях // Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. — СПб., 1992. — С. 8–14.
108. Цивинский А. Д., Саватеева Т. Н., Колбасов С. Е. и соавт. Эффективность цитофлавина и мексидола в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы на фоне острой интоксикации этанолом // Вестник гос. мед. академии им. И. И. Мечникова. — 2004. — № 1. — С. 120–122.
109. Цыганкова Г. М. Влияние мексидола на развитие токсического гепатита: Автореф. дис... канд. мед. наук. Новосибирск, 2000. — 21 с.
110. Зорькина А. В., Костин Я. В., Инчина В. И. и соавт. Антиокислительные и гиполипидемические свойства мексидола и эмоксипина при длительном иммобилизационном стрессе // Химико-фармацевтический журнал. — 1998. — № 5. — С. 3–5.
111. Черешнев П. М., Токарев С. С., Исаев В. Е. Применение фумаратсодержащих кровезаменителей у больных с разлитым перитонитом во время подготовки к экстренной операции // Тез. докл. конф. ВМА. — 2002. — С. 161.
112. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н., Афанасьева Г. А. Возможности использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 8. — С. 18.
113. Шано В. П., Несторенко А. Н., Джоджуа Т. В. Эндогенная интоксикация и синдром системного воспалительного ответа при критических состояниях // Боль, обезболивание и интенсивная терапия. — 2000. — № 1(Д). — С. 75–77.
114. Abassi Z. A., Hoffman A., Better O. S. Acute renal failure complicating muscle crush injury // *Semin. Nephrol.* — 1998. — Vol. 18, N 5. — P. 558–565.
115. Abe M., Saitoh Hisako, Sato Yayoi. Immunohistochemical study of the kidneys after severe muscular injury // *International Journal of Legal Medicine.* — 2001. — Vol. 114, № 4–5. — P. 232–236.
116. Arthur R. de Meijer, Bernard G., Marinus H. de Keijze, Baziol G. M. van Engelen. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey // *Intensive Care Medicine.* — 2003. — Vol. 29, N 7. — P. 1121–1125.
117. Bell R. C., Coalson J. J. Multiple, organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 1983. — Vol. 99. — P. 293–298.
118. Coris R. J., Boekhost T. P., Nuytinck J. K. et al. Multiple system organ failure. Generalised autodestructive inflammation? // *Arch. Surg.* — 1985. — Vol. 120. — P. 1109–1115.
119. Correa P. R., Kruglov E. A., Thompson M. et al. Succinate is a paracrine signal for liver damage // *J. of Hepatology.* — 2007. — Vol. 47, N 2. — P. 262–269.
120. Erek E, Sever MS, Serdengeçti K, Vanholder R. et al. An overview of morbidity and mortality in patients with acute renal failure due to crush syndrome: the Marmara earthquake experience // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17, N 1. — P. 33–40.
121. Hansen H. -C. Rhabdomyolysis // *Intensivmedizin und Notfallmedizin.* — 2003. — Vol. 40, N 4. — P. 294–300.
122. Hasset J., Border J. R. The metabolic response to trauma and sepsis // *World J. Surg.* — 1983. — Vol. 7, N 1. — P. 125–131.
123. He W., Miao F. J., Lin D. C. et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors // *Nature.* — 2004. — Vol. 429. — P. 188–193.
124. Holt S., Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: The role of myoglobin // *Exp. Nephrol.* — 2000. — Vol. 8. — P. 72–76.
125. Holt S. G., Moore K. P. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis // *Intensive Care Medicine.* — 2001. — Vol. 27, N 5. — P. 803–811.
126. Johnson D., Mayers I. Multiple organ dysfunction syndrome: a narrative review. // *Can. J. Anaesth.* — 2001. — Vol. 48, N 5. — P. 502–509.
127. Lindne A. Rhabdomyolyse und Myoglobinurie // *Der Nervenarzt.* — 2003. — Vol. 74, N 6. — P. 505–515.
128. Mrsić V., Neseek Adam V., Grizelj Stojčić E., Rasić Z., Smiljanić A., Turčić I. Acute rhabdomyolysis: a case report and literature review // *Acta Med. Croatica.* — 2008. — Vol. 62, N 3. — P. 317–322.
129. Poznanović M. R., Sulen N. Crush syndrome in severe trauma // *Lijec Vjesn.* — 2007. — Vol. 129, Suppl. 5. — P. 142–144.
130. Sauret J. M., Marinides G., Wang G. K. Rhabdomyolysis Am. Fam. Physician. — 2002. — Vol. 65, N 5. — P. 907–912.
131. Schepke M., Appenrodt B., Zielinski J., Sauerbruch T. Incidence and prognostic relevance of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and impaired kidney function: results of a prospective study // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128, Suppl. 2. — P. 735.
132. Sever M. S., Erek E., Vanholder R., Akoglu E., Yavuz M. et al. Clinical findings in the renal victims of a catastrophic disaster: the Marmara earthquake // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17, N 11. — P. 1942–1949.
133. Storgaard M., Rasmussen K., Ebskov B. Traumatic rhabdomyolysis. Physiopathology and treatment. // *Ugeskr Laeger.* — 1998. — Vol. 160, N 7. — P. 987–990.
134. Sumimoto K., Inagaki K., Marubayashi S. et al. Ischemic damage prevented by coenzyme Q10 treatment of the donor before orthotopic liver transplantation: biochemical and histologic findings // *Surgery.* — 1987. — Vol. 102, N 5. — P. 821–827.
135. Ueki M., Asaga T., Chujo K., Ono J., Iwanaga Y., Taiie S. D-allose protects against endotoxemic acute renal injury // *J. Biosci. Bioeng.* — 2008. — Vol. 105, N 5. — P. 481–485.
136. Vanholder R., Van Biesen W., Hoste E., van der Tol A., Sever M. S. The role of the Renal Disaster Relief Task Force in the prevention and treatment of Crush syndrome in mass disasters // *Acta Clin Belg Suppl.* — 2007. — N 2. — 405–407.

METABOLIC CORRECTION OF POLYORGAN FAILURE IN THE EARLY STAGE OF TRAUMATIC TOXICOSIS

Zarubina I. V.

♦ **Summary:** The development of hepatorenal syndrome and endotoxemicosis in severe compression trauma is reviewed in the article. The main attention is paid to prevention of organ pathology in traumatic toxicosis by means of antihypoxic drugs. The perspectives of succinate-containing antihypoxants for the correction of functional and metabolic activity of the liver in traumatic toxicosis are observed.

♦ **Key words:** traumatic toxicosis; polyorgan failure; metabolic correction.

♦ Информация об авторе

Зарубина Ирина Викторовна — д. м. н., профессор, старший научный сотрудник кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. E-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru.

Zarubina Irina Viktorovna — Doctor of Biological Sciences (Pharmacology), Professor, Senior Researcher, Dept. of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy. 194044, St.-Petersburg, Acad. Lebedev St., 6. E-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru.