Анестезиология и реаниматология
2024, №4, с. 75–82
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202404175

Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology
2024, No. 4, pp. 75–82
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202404175

Токсические эффекты кислорода и как с ними бороться в условиях критического состояния. Взгляд с позиций патофизиологии

© Ю.П. ОРЛОВ[1], А.В. БУТРОВ[2], С.В. СВИРИДОВ[3], В.В. АФАНАСЬЕВ[4], Н.В. ГОВОРОВА[1], А.И. КОНДРАТЬЕВ[1]

[1]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Минобрнауки России, Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[4]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Гипоксия как типовой патофизиологический процесс лежит в основе развития большого числа критических состояний и является главной причиной, приводящей к полиорганной недостаточности и фатальному исходу у пациентов в отделениях интенсивной терапии вследствие острой дыхательной недостаточности. Безусловно, исторически сложился механистический подход к лечению острой дыхательной недостаточности с применением кислорода, невзирая на наличие токсических эффектов кислорода, особенно при использовании высоких концентраций, потенцирующих развитие окислительного стресса с характерной антиоксидантной недостаточностью в условиях гипероксемии.

Цель исследования. Осуществить поиск материалов, подтверждающих гипотезу, что использование природного механизма функционирования комплекса «сукцинатдегидрогеназа — сукцинат» позволяет нивелировать токсические эффекты кислорода в условиях его высоких концентраций за счет реализации антиоксидантных и антигипоксических свойств, характерных для функционирования уникального II участка дыхательной цепи митохондрий.

Материал и методы. Поиск источников литературы проведен в электронных ресурсах российской научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru с использованием ключевых слов «антиоксиданты, антигипоксанты, гипероксемия, токсические эффекты кислорода, цикл Кребса, сукцинат, сукцинатдегидрогеназа, критические состояния» и в англоязычной текстовой базе медицинских и биологических публикаций PubMed с использованием аналогичных ключевых слов «antioxidants, antihypoxants, hyperoxemia, toxic effects of oxygen, Krebs cycle, succinate, succinate dehydrogenase, critical conditions».

Результаты. Анализ литературы позволил сгенерировать гипотезу об общебиологическом феномене II участка дыхательной цепи митохондрий, в соответствии с которой композиция сукцинатдегидрогеназы и сукцината позволяет реализовать антиоксидантный и антигипоксантный защитный механизм в условиях гипероксемии, что позволяет избежать токсических эффектов кислорода в условиях его высоких концентраций.

Заключение. Представленный материал указывает на факты, подтверждающие гипотезу, что при гипоксии и активации процессов избыточного синтеза свободных радикалов, несущих катастрофу для клеток в условиях избыточного поступления кислорода и развивающегося дефицита антиоксидантной защиты, использование сукцината является решенной задачей. Представленная гипотеза подтверждена на уровне не только фундаментальных, но и клинических исследований, и спорить с этим фактом сегодня крайне сложно.

Ключевые слова: *гипоксия, гипероксия, сукцинатдегидрогеназа, сукцинат, токсические эффекты кислорода.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Орлов Ю.П. — https://orcid.org/0000-0002-6747-998X
Бутров А.В. — https://orcid.org/0000-0002-0033-783X
Свиридов С.В. — https://orcid.org/0000-0002-9976-8903
Афанасьев В.В. — https://orcid.org/0000-0001-6504-8169
Говорова Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-0495-902X
Кондратьев А.И. — https://orcid.org/0000-0001-9761-5957
Автор, ответственный за переписку: Орлов Ю.П. — e-mail: orlov-up@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Орлов Ю.П., Бутров А.В., Свиридов С.В., Афанасьев В.В., Говорова Н.В., Кондратьев А.И. Токсические эффекты кислорода и как с ними бороться в условиях критического состояния. Взгляд с позиций патофизиологии. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;4:75–82. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202404175

Toxic effects of oxygen and how to deal with them in a critical condition. A view from the standpoint of pathophysiology

© YU.P. ORLOV[1], A.V. BUTROV[2], S.V. SVIRIDOV[3], V.V. AFANASYEV[4], N.V. GOVOROVA[1], A.I. KONDRATIEV[1]

[1]Omsk State Medical University, Omsk, Russia;
[2]Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[3]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[4]Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hypoxia, as a typical pathophysiological process, lies in the structure of the development of a large number of critical conditions and is the main cause leading to multiple organ failure, causing fatal outcome of patients in intensive care units due to acute respiratory failure. Of course, historically there has been a mechanistic approach to the treatment of acute respiratory failure using oxygen, despite the presence of toxic effects of oxygen, especially when using high concentrations that potentiate the development of oxidative stress with characteristic antioxidant deficiency in hyperoxemia conditions.

Objective. The search for materials confirming the hypothesis that the use of the natural mechanism of functioning of the succinate dehydrogenase-succinate complex makes it possible to neutralize the toxic effects of oxygen in conditions of its high concentrations due to the realization of antioxidant and antihypoxic properties characteristic of the functioning of the unique II section of the mitochondrial respiratory chain.

Material and methods. The search for literature sources was carried out using the electronic resources of the Russian scientific electronic library eLIBRARY.ru, where the following keywords were used «антиоксиданты, антигипоксанты, гипероксемия, токсические эффекты кислорода, цикл Кребса, сукцинат, сукцинатдегидрогеназа, критические состояния» and in the English-language text database of medical and biological publications PubMed, where similar keywords «antioxidants, antihypoxants, hyperoxemia, toxic effects of oxygen, Krebs cycle, succinate, succinate dehydrogenase, critical conditions».

Results. A literature search allowed us to generate a hypothesis and a general biological phenomenon of the II section of the mitochondrial respiratory chain, where the composition of succinate dehydrogenase and succinate allows the implementation of an antioxidant and antihypoxant protective mechanism in hyperoxemia conditions, which avoids the toxic effects of oxygen in conditions of its high concentrations.

Conclusion. The presented material indicates facts confirming the hypothesis that in hypoxia and activation of the processes of excessive synthesis of free radicals, which are catastrophic for cells in conditions of excessive oxygen supply and developing deficiency of antioxidant protection, the use of succinate is already a solved task. The presented hypothesis has been confirmed not only at the level of fundamental, but also clinical studies, and it is extremely difficult to argue with this fact today.

Key words: *hypoxia, hyperoxia, succinate dehydrogenase, succinate, toxic effects of oxygen.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Orlov Yu.P. — https://orcid.org/0000-0002-6747-998X
Butrov A.V. — https://orcid.org/0000-0002-0033-783X
Sviridov S.V. — https://orcid.org/0000-0002-9976-8903
Afanasyev V.V. — https://orcid.org/0000-0001-6504-8169
Govorova N.V. — https://orcid.org/0000-0002-0495-902X
Kondratiev A.I. — https://orcid.org/0000-0001-9761-5957
Corresponding author: Orlov Yu.P. — e-mail: orlov-up@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Orlov YuP, Butrov AV, Sviridov SV, Afanasyev VV, Govorova NV, Kondratiev AI. Toxic effects of oxygen and how to deal with them in a critical condition. A view from the standpoint of pathophysiology. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;4:75–82. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202404175

Введение

Сегодня можно утверждать, что любое критическое состояние начинается и завершается в условиях гипоксии, типового патологического процесса, для которого характерны стереотипность, универсальность, относительный полиэтиологизм и аутохтонность (аутохтонность в той или иной мере свойство всех типовых патологических процессов, основные элементы которых запрограммированы природой и не изменяются с течением времени), а также эквифинальность [1]. Заметьте, что эквифинальность — это переход при разных начальных условиях (полиэтиологизм) в одно и то же финальное состояние, наличие различных путей и разных начальных условий при достижении одного и того же конечного состояния.

Поэтому, говоря об этиологии гипоксии и путях ее патогенеза, а также с учетом путей доставки кислорода от верхних дыхательных путей, альвеол, сосудистой артериальной сети, капилляров, клетки и митохондрий можно выделить ключевое звено, в котором начинается реализация гипоксического эквивалента. Этим звеном всегда будет являться микроциркуляция.

Одной из наиболее важных особенностей дисфункции микроциркуляции является неоднородность регионарной перфузии в пределах нескольких микрон, где создаются условия для ишемии, гипоксии и окислительного стресса [2]. Поэтому тканевая гипоксия не обязательно улучшается в условиях нормального или повышенного транспорта кислорода [3]. Основной причиной этого явления может быть

не столько неадекватный системный транспорт кислорода, сколько недостаточное его потребление из-за нарушений микроциркуляторной перфузии, вызванное функциональным шунтированием в микроциркуляции [3]. Нарушения микроциркуляции в критическом состоянии могут сохраняться даже при улучшении перфузии макроциркуляторного русла, подтверждая потерю гемодинамической согласованности между макроциркуляцией и микроциркуляцией.

Действительно, лечение с учетом микроциркуляции может улучшить прогноз у пациентов в критическом состоянии. Безусловно, развитие гипоксии, независимо от первоначальной причины (недостаток кислорода в воздушной среде, потеря носителей кислорода в виде эритроцитов, расстройства микроциркуляции и другие), в конечном счете приведет к недостатку кислорода в конечном звене — на уровне митохондрий, где будет нарушен синтез аденозинтрифосфата (АТФ) — энергетического потенциала клетки [4]. Поэтому уповать на улучшение доставки кислорода путем устранения расстройств микроциркуляции — значит противоречить канонам физиологии и патофизиологии.

Поэтому в критическом состоянии, например при шоке, гипоксия со свойственной ей гипоксемией будет играть ведущую роль в танатогенезе [3], приводя к развитию митохондриальной дисфункции. Не случайно микроциркуляцию и митохондрии объединили в концепцию под названием «критическая единица», которая является ключевым звеном в возникновении и развитии критических состояний [5].

Концепция «критической единицы» позволяет несколько по-другому посмотреть на роль эндотелиальных клеток и митохондрий в их структуре с учетом громадной площади эндотелия, тем более что эндотелиальные клетки являются наиболее важными функциональными клетками в микроциркуляции. Эндотелиальные клетки есть во всех кровеносных сосудах, они опосредуют и регулируют многие важные физиологические функции микроциркуляции, включая перфузию, проницаемость, местную коагуляцию и иммунный ответ [6]. Многими исследованиями подтверждено, что повреждение эндотелиальных клеток является основным патогенетическим фактором микроциркуляторной дисфункции у критически больных пациентов. Гибель эндотелиальных клеток, как и повреждение эндотелиального барьера, является важным патогенетическим фактором многих воспалительных заболеваний, включая острое повреждение легких и ишемическое реперфузионное повреждение миокарда [7]. Следовательно, сохранение функции эндотелия также должно быть целью реанимации. Эндотелиальная дисфункция включает в себя не только нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, но и повреждение гликокаликса, увеличение количества активных форм кислорода (АФК) [8], что может привести к апоптозу эндотелиальных клеток, при этом ключевую роль играет опять же гипоксия, приводящая к потере целостности сосудов [9].

Таким образом, гипоксия в конечном итоге является основным патогенетическим фактором критических состояний. Не случайно дыхательная недостаточность является первичной и наиболее распространенной причиной заболеваний и смерти. Смертность от дыхательной недостаточности составляет почти 20% и обходится примерно в 54 млн долларов [10].

Совершенно обоснованным в данном случае будет назначение такому пациенту дополнительного кислорода с различными вариантами его доставки, начиная от банальных носовых канюль, маски и заканчивая искусственной вентиляцией легких и экстракорпоральной мембранной оксигенацией. Однако применение кислородных добавок без показаний превышает даже чрезмерное применение антибиотиков! Это часто не осознается и считается полезным. Ежегодная потребность в кислородных добавках, по прогнозам, скоро будет составлять около 800 тыс. человек в год, что обойдется в 1,8 млрд долларов [11]. Выбор концентрации подаваемого кислорода в данном случае будет зависеть от тяжести гипоксемии, интерпретируемой нами по данным анализа газов крови и показателям пульсоксиметрии (SpO_2), отражающим не только обеспечение организма кислородом, но и тяжесть гипоксии как типового патологического процесса. И в этом контексте следует отметить, что кислород не просто «палочка-выручалочка», а химический элемент с присущей ему и давно известной токсичностью, которая может проявляться при его высоких концентрациях на различных уровнях, от органного до клеточного [12].

Цель исследования — осуществить поиск материалов, подтверждающих гипотезу, что использование природного механизма функционирования комплекса «сукцинатдегидрогеназа — сукцинат» позволяет нивелировать токсические эффекты кислорода в условиях его высоких концентраций за счет реализации антиоксидантных и антигипоксических свойств, характерных для функционирования уникального II участка дыхательной цепи митохондрий.

Материал и методы

Поиск источников литературы проведен в электронных ресурсах российской научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru с использованием ключевых слов «антиоксиданты, антигипоксанты, гипероксемия, токсические эффекты кислорода, цикл Кребса, сукцинат, сукцинатдегидрогеназа, критические состояния» и в англоязычной текстовой базе медицинских и биологических публикаций PubMed с использованием аналогичных ключевых слов «antioxidants, antihypoxants, hyperoxemia, toxic effects of oxygen, Krebs cycle, succinate, succinatedehydrogenase, critical conditions».

Результаты

Гипероксия как один из патогенетических факторов активации окислительного стресса

Гипероксия (hyperoxia; греч. hyper сверх + лат. ox[ygenium] кислород) — комплекс физиологических реакций и патологических изменений, развивающихся при повышенном давлении (напряжении) кислорода в тканях организма вследствие увеличения его содержания во вдыхаемой газовой смеси или в окружающей газовой среде [13]. Вспомните свое состояние, когда вы оказались в сосновом бору!

С точки зрения W.J. Mach и соавт. (2011), гипероксия — это состояние избыточного поступления O_2 в ткани и органы при нормальном (нормобарическая гипероксия) атмосферном давлении [11]. Механизмы гипероксического повреждения понятны. Это повышенный уровень O_2, который вызывает образование супероксидного радикала с последующей дисмутацией в H_2O_2 под действием супероксиддисмутазы. В присутствии Fe^{2+} H_2O_2 катализируется в высокореактивный гидроксильный свободный радикал посредством реакции Фентона и служит проницаемой

для мембраны сигнальной молекулой [14]. Окислительный стресс может привести к перекисному окислению липидов клеточных мембран, дисфункции белков и инактивации важнейших клеточных ферментов, причем все они способствуют клеточной дисфункции, аутофагии и гибели клеток [15, 16]. Концепция окислительного стресса введена для исследований в области окислительно-восстановительной биологии и медицины в 1985 г. в книге под названием «Окислительный стресс» (Oxidative Stress) [2], где впервые были представлены знания о прооксидантах и антиоксидантах, их эндогенных и экзогенных источниках и метаболических поглотителях. С тех пор окислительно-восстановительная биология как область исследований получила бурное развитие в широком спектре дисциплин, начиная с химии и радиационной биологии, через биохимию и клеточную физиологию, вплоть до общей биологии и медицины. Сегодня под окислительным стрессом подразумевают «нарушение баланса прооксидантов и антиоксидантов в пользу первых», а причиной дисбаланса может быть как гипоксия, так и гипероксемия.

Кислородная токсичность (как проявление гипероксемии) может проявляться в центральной нервной системе, легких и глазах, особенно у недоношенных детей. Начало и степень токсичности варьируют в зависимости от концентрации кислорода и продолжительности введения кислорода. Для профилактики и при раннем выявлении кислородной токсичности требуется симптоматическое лечение [17]. Во внутриклеточных и внеклеточных системах повышение уровня АФК происходит из-за чрезмерного воздействия O_2, тем самым нарушается баланс между оксидантами и антиоксидантами. Это нарушение гомеостаза может привести к повреждению клеток и тканей [18]. Значит, основа симптоматической терапии, направленной против гипероксических состояний, должна быть представлена антиоксидантами.

Реальность практической медицины

Однако сегодня в практической медицине критических состояний отсутствуют как критерии оценки токсичности кислорода, так и конкретные показатели напряжения кислорода в крови, превышение которых будет сопряжено с развитием токсических эффектов. Более того, как показывают отдельные публикации, у медицинского персонала нет «страха» перед кислородом в высоких концентрациях, а также понимания гипероксии и гипероксемии. Многие респонденты, по данным аналитического обзора Perceptions of Hyperoxemia and Conservative Oxygen Therapy in the Management of Acute Respiratory Failure, не признавали термин «гипероксемия», другие проявили плохое его понимание, а некоторые вообще утверждали, что они никогда не сталкивались с гипероксемией в клинике [19]. Безусловно, при этом будет страдать и мониторинг проводимой терапии, что отражено в исследовании O. Joean и соавт. (2022). Из 343 пациентов, включенных в это исследование, 20% получали терапию O_2. Из них 29% пациентов подвергались повышенному риску гиперкапнии, так как полный мониторинг жизненно важных параметров проведен только у 41% пациентов, получавших O_2-терапию. При этом у 64% пациентов выявлена нормоксемия, у 17% — гипероксемия и у 19% пациентов — гипоксемия, несмотря на дополнительный O_2 [20]. В ретроспективном исследовании A.E. de Graaff и соавт. (2011) обнаружили, что гипероксия (определяемая как PaO_2 >16 кПа или 120 мм рт. ст.) часто набюдалась у пациентов, но в большинстве случаев не приводила к изменению настроек аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Если FiO_2 составляла 0,4 или ниже, то гипероксия принималась в большинстве случаев как данность [21]. Вполне разумно, что E.P. Gomes и соавт. (2023) предложили протокол ведения пациентов в условиях ИВЛ, в соответствии с которым уровень SpO_2 каждый час оценивался медсестрой, корректировавшей FiO_2 на основе SpO_2. Если SpO_2 превышала 96%, FiO_2 снижали на 10% (абсолютное значение). Если SpO_2 составляла от 93% до 96%, FiO_2 сохраняли, а если SpO_2 была ниже 93%, то вызывали лечащего врача [22]. Дополнительное введение кислорода может увеличить доставку кислорода у пациентов с гипоксемией, тем самым поддерживая функцию клеток и метаболизм и ограничивая дисфункцию органов, но у пациентов без гипоксемии дополнительное введение кислорода увеличивает концентрацию кислорода до нефизиологических уровней гипероксемии и может быть связано с вредными последствиями, которые давно известны.

Суть токсических эффектов кислорода

Токсические эффекты кислорода были известны еще задолго до его использования в практической медицине. Со времен Джона Пристли, Поля Берта, Юстуса фон Либиха, Джеймса Лоррейна Смита известны клинические токсические проявления кислорода, суть которых выражается в «общем протоплазматическом» эффекте, описанном П. Бертом в 1878 г., существенно сокращающем период жизнедеятельности организма в целом. В 1899 г. Дж. Лоррейн Смит, пытаясь воспроизвести «эффект Берта», заметил смертельную пневмонию у крыс после 4 дней воздействия 73%-м кислородом при 1 АТ. Это ознаменовало открытие легочной токсичности кислорода, «эффекта Смита» [18].

Во всеобъемлющем обзоре в 70-х годах XX века перечислено более 50 лабораторных исследований с участием 9 видов животных (мышей, крыс, цыплят, морских свинок, кроликов, кошек, собак, обезьян, бабуинов) и более 1300 отдельных животных, которые вдыхали кислород (FiO_2 от 0,9 до 1,0) до смерти [23]. В целом у этих животных развивался прогрессирующий респираторный дистресс, и они обычно умирали от дыхательной недостаточности в период от 3 до 6 дней. Эти исследования проводились в основном в 50-х и 60-х годах прошлого века, полученные результаты соответствовали данным других многочисленных исследований XIX и начала XX веков, описанным в более ранних всеобъемлющих обзорах [24, 25]. Но биохимическая сущность токсичности кислорода была выяснена только в конце XX века, когда была сформулирована свободнорадикальная теория, объяснившая роль свободных радикалов кислорода и дальнейшую активацию перекисного окисления липидов при участии свободных ионов железа в реакциях Фентона, Хабера—Вайса и других. В дальнейшем было выяснено, что «родина» свободных радикалов — это дыхательная цепь электронов, где до 5% поступающего кислорода реализуется в свободный супероксидный радикал (O^{2-}) и далее в перекись водорода. При избытке кислорода и недостатке антиоксидантов в виде супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионредуктазы продукция O^{2-} становится крайне чрезмерной, что при наличии свободного железа создает условия для продукции гидроксильного радикала (OH^-), от которого защиты на уровне клетки нет [14].

Какие есть перспективы для купирования токсических эффектов кислорода?

Складывается впечатление, что активация процессов избыточного синтеза свободных радикалов, несущих катастрофу для клеток, в условиях избыточного поступления кислорода и дефицита антиоксидантной защиты, является задачей, решить которую сегодня невозможно. Вместе с тем ряд фундаментальных и клинических исследований дает небольшую, но перспективу. Сегодня является фактом утверждение, что процессы развития воспаления тесным образом связаны именно с гипоксией и активацией синтеза АФК на фоне недостаточности антиоксидантной системы, истощение которой является следствием прогрессивного синтеза радикалов [26]. Оксигенотерапия, проводимая в данном случае с использованием избытка кислорода, является фактором, подтверждающим «двуликость кислорода», особенно в период реперфузии в сочетании с реоксигенацией, когда разрешается воспаление и восстанавливается кровоток после периода гипоперфузии, что приводит к избыточному поступлению кислорода в «изголодашиеся» по нему ткани. Неужели в процессе эволюции в организме не отработана система адаптации и защиты?

Упомянутая ранее антиоксидантная система, представленная ферментативными и неферментативными молекулами, изношенная в период воспаления, будет лишена возможности полностью реализовать свои функции в период реперфузии и реоксигенации — в более агрессивный периоде синтеза АФК. Использование при критических состояниях известных антиоксидантов в виде витаминов C, E и D вполне закономерно, но пресловутые рандомизированные исследования не подтверждают обоснованность их использования при критических состояниях [27]. Странно!

Предпринимаемые нами усилия по повышению оксигенации тканей, например во время тяжелого сепсиса, оказались неэффективными, и появляется все больше доказательств того, что митохондрии вносят значительный вклад в патогенез сепсис-индуцированных органных расстройств. В дополнение к дисрегуляции метаболизма кислорода сепсис-индуцированная митохондриальная дисфункция обусловливает травму органа за счет ускоренного производства окислителей и гибели клеток. Прогресс в нашем понимании механизмов повреждения митохондрий может революционизировать управление этой разрушительной болезнью [28]. Но если обратиться за помощью к структуре, синтезирующей АФК, оказывается, можно найти «слабое» звено и попытаться решить проблему токсичности кислорода с помощью самих органелл, митохондрий или, говоря более точно, дыхательной цепи, а именно II участка, где сукцинатдегидрогеназа (СДГ) окисляет сукцинат **(рис. 1).**

Сегодня в ряде фундаментальных экспериментальных исследований доказано, что конкретным местом синтеза O^{2-} при гипоксии и тем более при гипероксии являются I и III участки дыхательной цепи митохондрий, а II участок обеспечивает раннюю адаптацию в условиях гипоксии за счет активности СДГ при участии янтарной кислоты (сукцината) [29]. Природная сущность защитного действия СДГ в большей степени реализуется, во-первых, за счет того, что активное окисление сукцината способно поддерживать высокую степень восстановленности коэнзима Q, предупреждая накопление его семихинонной (полувосстановленной) формы, которая является генератором O^{2-},

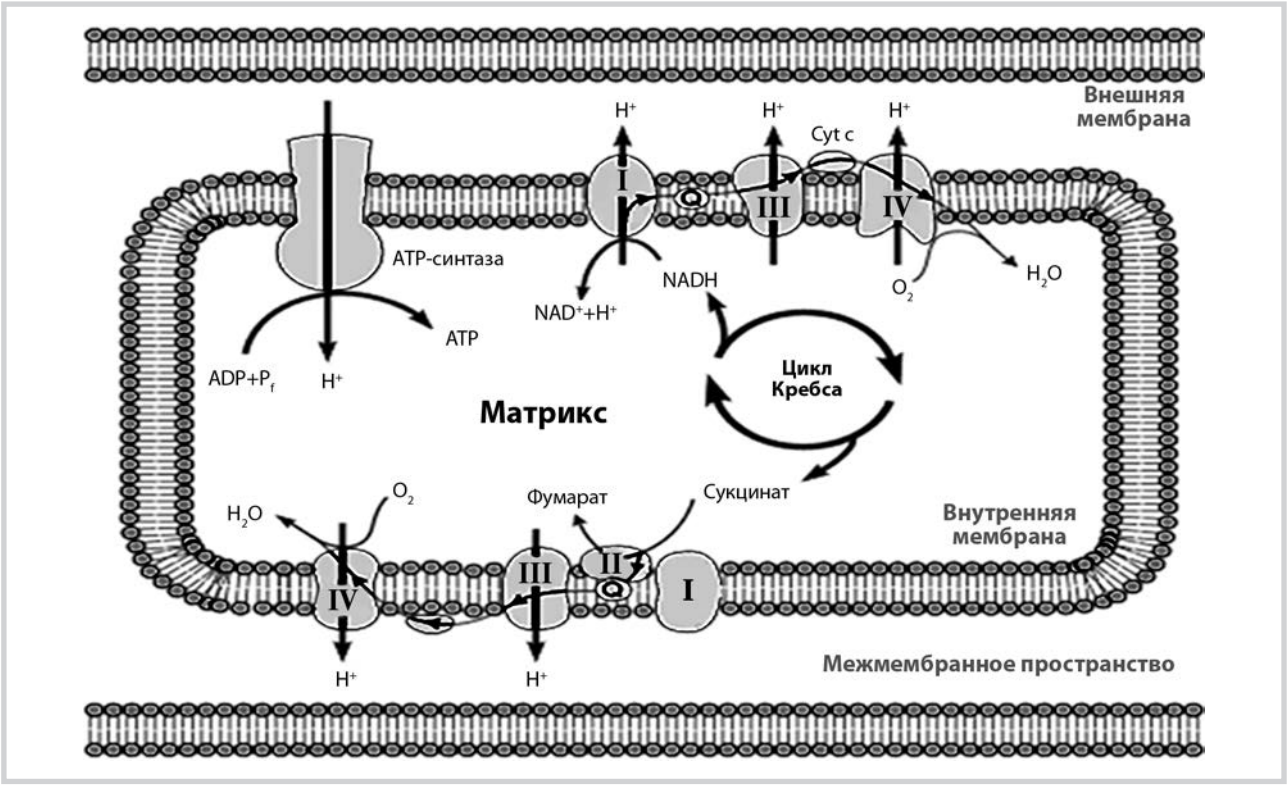


Рис. 1. **Структура дыхательной цепи митохондрий.**

Fig. 1. **Structure of the mitochondrial respiratory chain.**

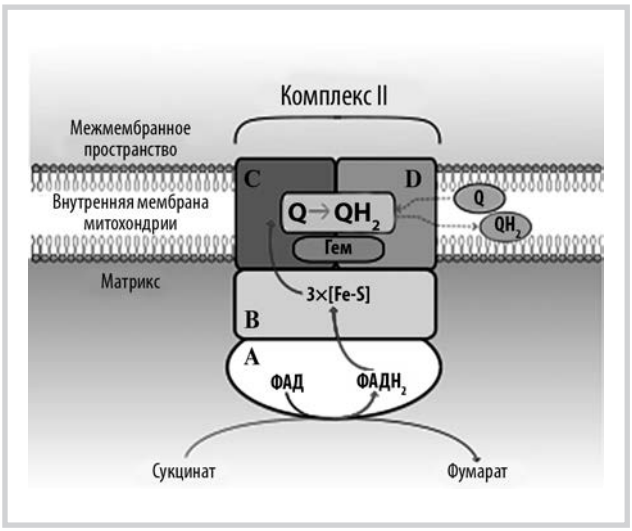


Рис. 2. **Структура фермента сукцинатдегидрогеназы.**
Fig. 2. **Structure of succinate dehydrogenase enzyme.**

а во-вторых, за счет включенных в структуру фермента трех кластеров железа в виде гема [30] **(рис. 2)**.

Первый электрон, поступающий к убихинону через [3Fe-4S], может быстро перемещаться вперед и назад между гемом и связанным убихиноном. Таким образом, гем играет роль стока электронов, предотвращая взаимодействие железа с молекулярным кислородом, которое привело бы к образованию АФК. К этому следует добавить, что СДГ всегда находится в железодефицитном состоянии, а делеция генов этого фермента из генома вообще летальна [30]!

СДГ — II комплекс дыхательной цепи, является единственным комплексом, который связан с циклом Кребса и встроен во внутреннею мембрану митохондрий. Ни один субстрат цикла Кребса, кроме СДГ, не используется в работе дыхательной цепи! Управляемый поток электронов II комплекса является единственным средством, с помощью которого митохондриальная мембрана поляризуется (создает митохондриальный мембранный потенциал $\Delta\Psi m$) в условиях гипоксии. $\Delta\Psi m$ является ключевым показателем активности митохондрий, поскольку он отражает процесс переноса электронов и окислительного фосфорилирования, движущей силы производства АТФ [31].

Оказывается, что метаболиты, которые раньше рассматривались исключительно как участвующие в катаболизме или анаболизме, обладают ключевыми регуляторными функциями. Сукцинат эволюционировал как сигнальный механизм, поскольку его концентрация отражает окислительно-восстановительное состояние пула кофермента Q (CoQ), центральной окислительно-восстановительной пары, ограниченной внутренней мембраной митохондрий. Сукцинат обладает уникальной способностью действовать как мобильный датчик поступления электронов в митохондрии и спроса на них в процессе окислительного фосфорилирования. Сукцинат действует как вездесущий страж клеточной биоэнергетики, способный интегрировать основные метаболические параметры для контроля локальной и системной адаптации посредством различных эффекторных механизмов [32].

Очень показателен результат эксперимента, в котором у новорожденных поросят в условиях асфиксии определяли уровни метаболитов митохондрий (лактата, альфа-кетоглутарата, сукцината и фумарата), увеличение которых составило соответственно 850%, 266%, 8000% и 587%. Но в условиях реанимации 100%-м кислородом наиболее высокий уровень концентрации отмечался со стороны сукцината, а при реанимации 21%-м кислородом сукцинат имел наибольший уровень снижения из всех исследуемых метаболитов. Но более интересен факт уровней концентрации исследуемых метаболитов после реанимации, то есть в период реперфузии, когда выявлен факт быстрого снижения концентрации сукцината в условиях реанимации 100%-м кислородом и практически не измененный уровень субстрата в условиях реанимации 21%-м кислородом [33]. Данный эксперимент подтверждает ранее проведенный опыт использования сукцината для купирования токсических эффектов кислорода, в частности в исследовании G.B. Hill, в котором продемонстрированы защитные эффекты сукцината при использовании гипербарической оксигенации при экспериментальной гангрене [34]. Приведенные примеры позволяют предположить, что механизм работы II участка дыхательной цепи, где работает «союз» СДГ и сукцината, является эволюционно созданным механизмом, когда-то защищавшим организмы на Земле от избыточного влияния кислорода, он, по всей видимости, носит антиоксидантный характер и защищает нас до сих пор.

Сегодня перевязка и пункция слепой кишки — «золотая» стандартная модель полимикробного сепсиса. Например, доказано, что во время экспериментального сепсиса большая часть АФК вырабатывается в митохондриях, и считается, что это связано с потерей электронов, которая имеет место при их передаче от комплекса I к комплексу III митохондриальной цепи. Вместе с тем, по мнению A. Protti и соавт., разобщение цепи также происходит между комплексом I и комплексом II [35]. Электроны, которые восстанавливают комплекс I, поступают из восстановленных коферментов, никотинамидадениндинуклеотида, в то время как дигидрофлавинадениндинуклеотид, который образуется в результате окисления сукцината в цикле Кребса, окисляется в комплексе II, причем электроны поступают через указанный комплекс [35]. В этом эксперименте у крыс, подвергшихся пункции слепой кишки, но получавших сукцинат в условиях абдоминального сепсиса, системный уровень АФК был ниже, чем у крыс без лечения сукцинатом, при высоком уровне статистической значимости (p=0,007). В различных исследованиях продемонстрировано, что сукцинат улучшал потребление кислорода мышцами у крыс с сепсисом [35], продлевая выживаемость указанных животных с сепсисом [36] и улучшая метаболический профиль печени [37], что говорит о наличии антиоксидантного эффекта и параллельно антигипоксантного, поскольку улучшалось потребление кислорода.

Факт адекватного потребления кислорода на уровне клетки недавно подтвержден и в клинических исследованиях. В частности, использование сукцината в программе лечения пациентов с COVID-19 позволило в короткие сроки устранить индуцированную гипоксией эндотелиальную дисфункцию [38]. Например, купирование ацидоза вследствие тяжелой гипоксии или кетоацидоза на фоне сахарного диабета эффективно решалось с использованием опять же растворов, включающих в свою структуру сукцинат [39, 40]. По данным другого исследования, включение 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината в состав терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 позволяет сократить продолжительность метаболических нарушений, что оказало положительное влияние на степень респираторной дисфункции, депрессии экскурсии диафрагмы

и сроки лечения после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии [41].

Заключение

Представленный материал указывает на факты, подтверждающие гипотезу, что при гипоксии и активации процессов избыточного синтеза свободных радикалов, несущих катастрофу для клеток в условиях избыточного поступления кислорода и развивающегося дефицита антиоксидантной защиты, использование сукцината является решенной задачей. Представленная гипотеза подтверждена на уровне не только фундаментальных, но и клинических исследований, и спорить с этим фактом сегодня крайне сложно.

Конфликт интересов. *Статья подготовлена при поддержке ООО «НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Левицкий П.Ф. *Патофизиология. Учебник*. В 2 т. 2-е изд., испр. и доп. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003.
Levitsky PF. *Patofiziologiya. Uchebnik*. V 2 t. 2-e izd., ispr. i dop. T. 1. M.: GEOTAR-Media; 2003. (In Russ.).
2. Sies H, ed. *Oxidative Stress*. Academic Press, London; 1985.
3. Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *Journal of Applied Physiology*. 2016;120:226-235. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00298.2015
4. Preau S, Vodovar D, Jung B, Lancel S, Zafrani L, Flatres A, Oualha M, Voiriot G, Jouan Y, Joffre J, Uhel F, De Prost N, Silva S, Azabou E, Radermacher P. Energetic dysfunction in sepsis: A narrative review. *Annals of Intensive Care*. 2021;11(1):104. https://doi.org/10.1186/s13613-021-00893-7
5. Damiani E, Carsetti A, Casarotta E, Domizi R, Scorcella C, Donati A, Adrario E. Microcirculation-guided resuscitation in sepsis: The next frontier? Frontiers in Medicine. 2023;10:1212321. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1212321
6. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, Benito-Vicente A, Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:3346. https://doi.org/10.3390/ijms23063346
7. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: A neglected therapeutic target. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123:92-100. https://doi.org/10.1172/JCI62874
8. Machin DR, Bloom SI, Campbell RA, Phuong TT, Gates PE, Lesniewski LA, Rondina MT, Donato AJ. Advanced age results in a diminished endothelial glycocalyx. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. 2018;315:H531-H539. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00104.2018
9. Cheng KT, Xiong S, Ye Z, Hong Z, Di A, Tsang KM, Gao X, An S, Mittal M, Vogel SM, Miao EA, Rehman J, Malik AB. Caspase-11-mediated endothelial pyroptosis underlies endotoxemia-induced lung injury. *Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(11):4124-4135. https://doi.org/10.1172/JCI94495
10. Suh E-S, Hart N. Respiratory failure. *Medicine*. 2012;40(6):293-297. https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2012.03.012
11. Mach WJ, Thimmesch AR, Pierce JT, Pierce JD. Consequences of hyperoxia and the toxicity of oxygen in the lung. *Nursing Research and Practice*. 2011;2011:260482. https://doi.org/10.1155/2011/260482
12. Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010;15(4):186-90. https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.04.003
13. Lius EE, Syafaah I. Hyperoxia in the management of respiratory failure: A literature review. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022;81:104393. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104393
14. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 1998;7:43-51.
Vladimirov YuA. Svobodnye radikaly i antioksidanty. *Vestnik Rossijskoj Akademii meditsinskikh nauk*. 1998;7:43-51. (In Russ.).
15. Dubreuil MM, Morgens DW, Okumoto K, Honsho M, Contrepois K, Lee-McMullen B, Traber GM, Sood RS, Dixon SJ, Snyder MP, Fujiki Y, Bassik MC. Systematic identification of regulators of oxidative stress reveals non-canonical roles for peroxisomal import and the pentose phosphate pathway. *Cell Repors*. 2020;30(5):1417-1433. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.013
16. Page D, Ablordeppey E, Wessman BT, Mohr NM, Trzeciak S, Kollef MH, Roberts BW, Fuller BM. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study. *Critical Care*. 2018;22(1):9. https://doi.org/10.1186/s13054-017-1926-4
17. David-João PG, Guedes MH, Réa-Neto Á, Chaiben VBO, Baena CP. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*. 2019;49:84-91. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.10.012
18. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Respiratory Care*. 2013;58(1):123-141. https://doi.org/10.4187/respcare.01963
19. Curtis BR, Rak KJ, Richardson A, Linstrum K, Kahn JM, Girard TD. Perceptions of Hyperoxemia and Conservative Oxygen Therapy in the Management of Acute Respiratory Failure. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;18(8):1369-1379. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202007-802OC
20. Joean O, Van't Klooster MP, Kayser MZ, Valtin C, Ewen R, Golpon H, Führer T, Gottlieb J. [A cross-sectional study in three German hospitals regarding oxygen therapy characteristics]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2022;147(14):62-69. https://doi.org/10.1055/a-1821-5994
21. de Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, de Jonge E. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO_2. *Intensive Care Medicine*. 2011;37(1):46-51. https://doi.org/10.1007/s00134-010-2025-z
22. Gomes EP, Reboredo MM, Costa GB, Barros FS, Carvalho EV, Pinheiro BV. Impacts of a fraction of inspired oxygen adjustment protocol in COVID-19 patients under mechanical ventilation: A prospective cohort study. *Medica Intensiva*. 2023;47(4):212-220. https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.04.004
23. Clark JM, Lambertsen CJ. Pulmonary O_2 toxicity: a review. Pharmacological Reviews. 1971;23(2):37-133.
24. Bean JW. Effects of O_2 at increased pressure. *Physiological Reviews*. 1945;25(1):1-147.
25. Ohlsson WTL. A study on oxygen toxicity at atmospheric pressure: with special reference to the pathogenesis of pulmonary damage and clinical oxygen therapy. *Acta Medica Scandinavica*. 1947;128(Suppl 190):1-93.
26. Roy Z, Bansal R, Siddiqui L, Chaudhary N. Understanding the Role of Free Radicals and Antioxidant Enzymes in Human Diseases. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2023;24(10):1265-1276. https://doi.org/10.2174/1389201024666221121160822
27. Wen C, Li Y, Hu Q, Liu H, Xu X, Lü M. IV Vitamin C in Sepsis: A Latest Systematic Review and Meta-Analysis. International Journal of Clinical Practice. 2023;2023:6733465. https://doi.org/10.1155/2023/6733465
28. Crouser ED. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Mitochondrion*. 2004;4(5-6):729-741.
29. Lukyanova L, Germanova E, Khmil N, Pavlik L, Mikheeva I, Shigaeva M, Mironova G. Signaling role of mitochondrial enzymes and ultrastructure in the formation of molecular mechanisms of adaptation to hypoxia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22 (16):8636. https://doi.org/10.3390/ijms22168636
30. Goetzman E, Gong Z, Zhang B, Muzumdar R. Complex II Biology in Aging, Health, and Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(7):1477. https://doi.org/10.3390/antiox12071477

31. Hawkins BJ, Levin MD, Doonan PJ, Petrenko NB, Davis CW, Patel VV, Madesh M. Mitochondrial complex II prevents hypoxic but not calcium- and proapoptotic Bcl-2 protein-induced mitochondrial membrane potential loss. *The Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(34):26494-26505. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.143164

32. Murphy MP, Chouchani ET. Why succinate? Physiological regulation by a mitochondrial coenzyme Q sentinel. *Nature Chemical Biology*. 2022;18(5): 461-469. https://doi.org/10.1038/s41589-022-01004-8

33. Solberg R, Enot D, Deigner HP, Koal T, Scholl-Bürgi S, Saugstad OD, Keller M. Metabolomic analyses of plasma reveals new insights into asphyxia and resuscitation in pigs. *PLoS One.* 2010;5(3):e9606. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009606

34. Hill GB. Hyperbaric oxygen exposures at 3 and 4 atmospheres absolute pressure for experimental gas gangrene: succinate protection against oxygen toxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1972;2(5):384-389. https://doi.org/10.1128/AAC.2.5.384

35. Protti A, Carré J, Frost M T, Taylor V, Stidwill R, Rudiger A, Singer M. Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. *Critical Care Medicine.* 2007;35(9):2150-2155. https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000281448.00095.4d

36. Ferreira FL, Ladrière L, Vincent JL, Malaisse WJ. Prolongation of survival time by infusion of succinic acid dimethyl ester in a caecal ligation and perforation model of sepsis. *Hormone and Metabolic Research*. 2000;32(8):335-336. https://doi.org/10.1055/s-2007-978647

37. Malaisse WJ, Nadi AB, Ladriere L, Zhang TM. Protective effects of succinic acid dimethyl ester infusion in experimental endotoxemia. *Nutrition*. 1997;13(4):330-341.

38. Коротаев А.С., Ратников В.А., Симутис И.С., Бояринов Г.А., Сапегин А.А., Гайковая Л.Б., Иванова Г.Г., Замятина К.Н. Поражение эндотелия при тяжелой форме новой коронавирусной инфекции (COVID-19) как мотив выбора инфузионной терапии. *Анестезиология и реаниматология.* 2022;6:83-90.
Korotaev AS, Ratnikov VA, Simutis IS, Boyarinov GA, Sapegin AA, Gaikovaya LB, Ivanova GG, Zamyatina KN. Endothelial injury in severe COVID-19 as a reason for infusion therapy choice. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2022;6:83-90. (In Russ.).

39. Орлова О.В., Афончиков В.С., Крылов П.К. Нарушения кислотно-основного состояния и методы их коррекции у пострадавших с тяжелой ожоговой травмой. *Анестезиология и реаниматология.* 2024;1:46-50.
Orlova OV, Afonchikov VS, Krylov PK. Acid-base disorders and their correction in victims with severe burn trauma. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2024;1:46-50. (In Russ.).

40. Неймарк М.И., Клостер Е.А., Булганин А.А. Пути оптимизации лечения диабетического кетоацидоза. *Анестезиология и реаниматология.* 2024;2:67-77.
Neymark MI, Kloster EA, Bulganin AA. Optimizing the treatment of diabetic ketoacidosis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2024;2:67-77. (In Russ.).

41. Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Дудорова М.В., Ильин Ю.В., Белоус М.С. Метаболическая терапия и ее влияние на респираторную функцию легких у пациентов с тяжелым течением COVID-19. *Казанский медицинский журнал.* 2022;103(3):364-372.
Yakovlev AYu, Pevnev AA, Dudorova MV, Ilyin YuV, Belous MS. Metabolic therapy and its effect on respiratory lung function in patients with severe COVID-19. *Kazanskij meditsinskij zhurnal.* 2022;103(3):364-372. (In Russ.).

Поступила 29.05.2024
Received 29.05.2024
Принята к печати 13.06.2024
Accepted 13.06.2024