

МЕХАНИЗМ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ ГИПОКСИИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ ФУМАРАТСОДЕРЖАЩИМИ РАСТВОРАМИ

Л.В.Слепнева, Г.А.Хмылова

ФГБУ «Российский НИИ гематологи трансфузиологии ФМБА России», г. Санкт-Петербург

Резюме

Статья посвящена вопросам механизма действия препаратов, влияющих на процессы энергообразования в организме. Показаны пути коррекции нарушений энергетического обмена и преимущества фумаратсодержащих инфузионных растворов.

Ключевые слова: гипоксия, цикл Кребса, сукцинат, фумарат, фумаратсодержащие инфузионные растворы, мафусол, полиоксифумарин, конфумин.

Введение

В настоящее время нарушения энергетического обмена рассматриваются как один из ведущих патологических процессов, приводящих к необратимым последствиям и гибели организма, что обуславливает исключительную важность рассматриваемой проблемы. Коррекция или устранение энергодефицита является обязательным компонентом в лечении большинства патологических состояний, и в связи с этим, понимание механизма действия препаратов, способных влиять на различные звенья энергообмена, для практикующих врачей приобретают особую ценность.

Жизнедеятельность организма с многообразием всех физиологических функций и биохимических процессов возможна лишь при условии его постоянного энергообеспечения. В настоящее время имеется значительный экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о том, что различные экстремальные воздействия на организм (тяжелая кровопотеря, ожог, травма, сердечная недостаточность, острое отравление и др.) вызывают однотипные повреждения в клеточной системе энергообразования. Это явление обусловлено тем, что результирующим эффектом различных по своей природе экстремальных факторов является развитие острого кислородного голодания тканей. Дефицит кислорода - акцептора электронов в митохондриальной дыхательной цепи, приводит к глубокому подавлению биоэнергетической функции митохондрий. Выходит из строя основная энергетическая система клетки, энергопродукция клетками резко снижается, и, как следствие, нарушается течение многочисленных энергозависимых процессов в организме [2, 6, 11, 13, 24, 34, 36, 37, 43].

Недостаточность систем энергообразования в клетке составляет существенный элемент патогенеза многих заболеваний. По мнению ряда авторов, поддержание жизни в экстремальных

условиях возможно до тех пор, пока дефицит энергии не достигнет критических величин. Истощение клеточных энергетических резервов ниже допустимого уровня сопровождается развитием в клетке необратимых процессов и гибелью организма.

Прежде чем перейти к рассмотрению вопросов, связанных с нарушением энергетического обмена в клетке при патологических состояниях и его коррекции применением различных лекарственных средств, кратко остановимся на описании процессов энергообразования в нормально функционирующей клетке [16, 41].

На рис. 1 схематически представлен сложный процесс распада питательных веществ, который обеспечивает ступенчатое постепенное освобождение энергии и аккумуляцию ее в виде макроэнергетической фосфатной связи аденозинтрифосфата (АТФ).

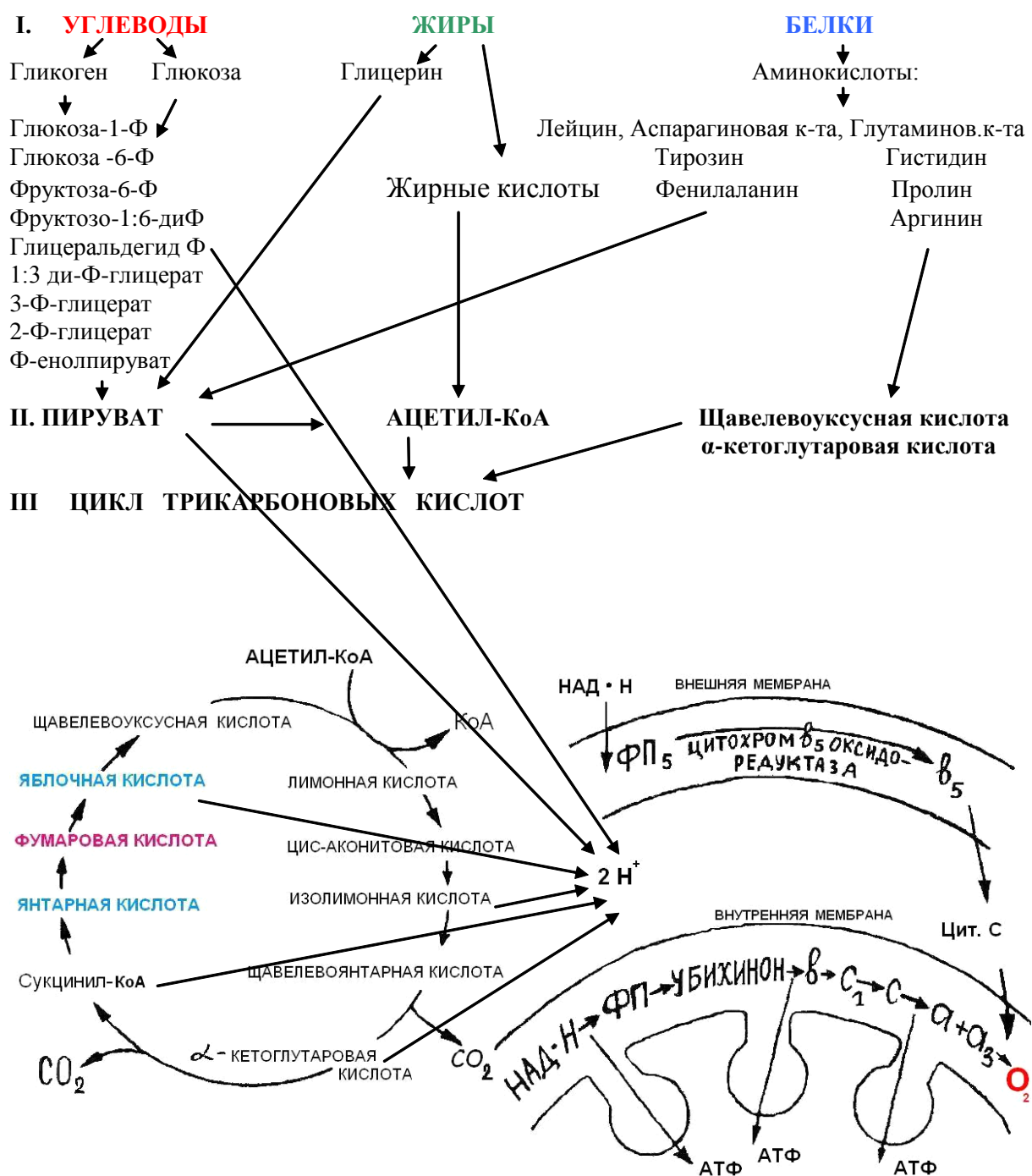


Рисунок 1. Основные пути метаболизма

Распад сложных питательных веществ на более простые является необходимым условием для дальнейшего использования их в клетке в качестве источников энергии и пластического материала. В катаболизме основных питательных веществ (углеводов, белков и жиров) можно выделить три основные стадии.

На первой стадии крупные молекулы под влиянием сложных ферментативных систем расщепляются на более простые. В результате действия этих ферментативных систем углеводы расщепляются до гексоз и пентоз, липиды - до глицерина и жирных кислот, из белков образуется около 20 аминокислот. **На второй стадии** происходит дальнейшее расщепление образовавшихся соединений. Из 20 различных аминокислот образуется лишь несколько конечных продуктов, а именно, ацетил-коэнзим А, α -кетоглутаровая и щавелевоуксусная кислоты. Жирные кислоты в процессе β -окисления превращаются в ацетил-КоА. Гексозы под действием ферментативных систем гликолиза расщепляются до пировиноградной кислоты, которая затем в процессе окислительного декарбоксилирования превращается также в ацетил-КоА.

Гликолиз является тем механизмом, посредством которого многие организмы получают химическую энергию из глюкозы и других субстратов в отсутствие молекулярного кислорода. У большинства аэробных организмов процесс гликолиза является предварительной ступенью для дальнейшего окисления продуктов брожения кислородом в процессе дыхания.

Метаболиты, образовавшиеся на второй стадии распада питательных веществ (ацетил-КоА, α -кетоглутаровая, щавелевоуксусная кислоты) вступают в третью стадию, которая для них является общей и на которой они в конечном итоге окисляются до CO_2 и H_2O .

Третья стадия - стадия терминального окисления питательных веществ, во время которой освобождается основная масса энергии, осуществляется в митохондриях через цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) и митохондриальную дыхательную цепь. ЦТК - общий конечный путь окислительного катаболизма всех видов клеточного топлива в аэробных условиях. В этом цикле под действием специфических дегидрогеназ протекают процессы дегидрирования субстратов, восстановительные эквиваленты от которых (протоны и электроны) поступают на митохондриальную дыхательную цепь. Дегидрирование - отщепление молекул H_2 от интермедиатов цикла Кребса происходит, в основном, при помощи дегидрогеназ, простетической группой которых является никотинамид-аденин-динуклеотид (НАД), и лишь дегидрирование янтарной кислоты осуществляется ФАД-зависимой дегидрогеназой (сукцинатдегидрогеназой). Дыхательная цепь, состоящая из серии переносчиков электронов, передает восстановительные эквиваленты конечному акцептору электронов - молекулярному кислороду. Дыхательная цепь - это полиферментная система, локализованная во внутренней мембране митохондрий, основными компонентами которой являются НАД-зависимые дегидрогеназы, флавопротеиды и цитохромы (рис.1).

Сопряженно с транспортом электронов протекает процесс окислительного фосфорилирования, в котором значительная часть свободной энергии электронов, передаваемых редокс-цепью на кислород, аккумулируется и трансформируется в специфическую макроэнергетическую связь АТФ. Таким образом, необходимая для нужд организма энергия образуется благодаря функционированию взаимосвязанных процессов гликолиза и дыхания. В процессе гликолиза высвобождается лишь незначительная часть той химической энергии, которая потенциально может быть извлечена из молекулы глюкозы. Полное окисление глюкозы до CO_2 и H_2O , осуществляемое в процессе дыхания, приводит к синтезу значительно большего количества макроэргов. При окислении одной молекулы глюкозы в гликолитическом цикле образуется 2 молекулы АТФ, тогда как дальнейшее расщепление продуктов гликолиза в цикле Кребса сопровождается синтезом 38 молекул АТФ.

Таким образом, митохондриальная дыхательная цепь является основным местом приложения и утилизации кислорода в клетке.

При дефиците кислорода - конечного акцептора электронов в редокс-цепи митохондрий - отмечается выраженная гиперредукция всех компонентов терминального звена окисления. Прекращаются транспорт электронов по дыхательной цепи и сопряженный с ним процесс образования макроэнергетических фосфатов.

Известно, что в условиях нормоксии НАД-звено дыхательной цепи митохондрий принимает восстановительные эквиваленты из различных источников:

1. от субстратов цикла Кребса при участии специфических дегидрогеназ;
2. оксиацил-КоА-дегидрогеназы поставляют ионы водорода на НАД-звено при окислении жирных кислот;
3. сложная система пируват-дегидрогеназы, отщепляя ионы водорода в реакциях окислительного декарбоксилирования, передает их на НАД-звено редокс-цепи;
4. немитохондриальный НАД-Н, образованный в центральной реакции гликолитической оксидоредукции, также отдает свои протоны на митохондриальную дыхательную цепь (рис. 1).

Мощный поток восстановительных эквивалентов в условиях кислородной недостаточности не может реализоваться из-за гипертрофической НАД-зависимости участка дыхательной цепи. Выключается из функционирования основная энергетическая система клетки, резко снижается продукция АТФ.

В анаэробных условиях клетка стремится восполнить энергетический дефицит за счёт активации гликолиза. Несмотря на то, что при анаэробном гликолизе продуцируется почти в 20 раз меньше АТФ, чем при полном сгорании глюкозы в цикле Кребса, потенциальная скорость процесса в основном может обеспечить энергозатраты организма. Однако для осуществления гликолитических реакций необходим постоянный приток окисленной формы НАД, который при нормоксии обеспечивается работой специфических челночных механизмов.

Гликолитический НАД-Н проникает через митохондриальные мембраны посредством функционирования α -глицерофосфатного, β -оксибутиратного и других механизмов переноса восстановительных эквивалентов.

Оксибутиратный и глицерофосфатные шунты являются основными конкурентами лактатдегидрогеназного механизма окисления гликолитического НАД-Н, деятельность которого при нормальной концентрации кислорода в клетке подавлена более активными вышеназванными механизмами.

При нарушении электронтранспортной функции редокс-цепи и гиперредукции ее НАД-звена клетка вынуждена изыскивать другие пути реокисления цитоплазматического НАД-Н. В условиях острой гипоксии конечный продукт гликолиза - пируват - не подвергается декарбоксилированию и не вовлекается в цикл Кребса, а, принимая восстановительные эквиваленты от цитоплазматического НАД-Н, превращается в лактат с освобождением новых порций окисленной формы НАД (рис. 2).

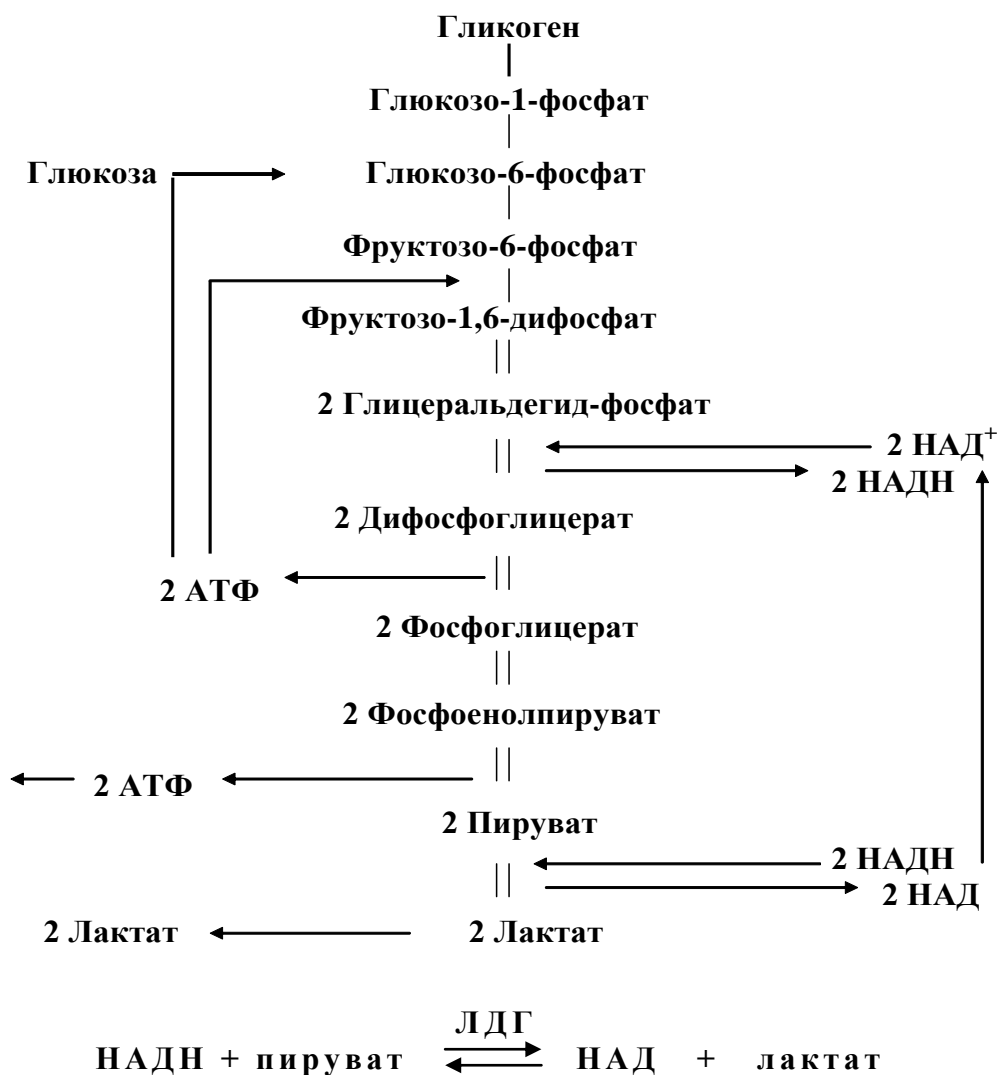


Рисунок 2. Цепь реакций анаэробного гликолиза с образованием НАД

Активация лактатдегидрогеназного механизма поставки НАД для гликолиза в конечном итоге приводит к истощению запасов гликогена и тканевому ацидозу вследствие накопления кислых продуктов метаболизма (лактата, пирувата, оксibuтирата, глицерофосфата и др.).

Избыточные концентрации конечного субстрата анаэробного гликолиза - лактата - тормозят последнюю реакцию гликолитического цикла. Регенерация НАД прекращается, и, именно, дефицит пиридиннуклеотида останавливает гликолиз и анаэробную продукцию АТФ. Клеточный ацидоз способствует нарушению проницаемости мембран, вплоть до разрушения лизосом. В цитоплазму поступают аутолитические ферменты. Развивается процесс аутолиза клеток, сопровождающийся повреждением тканей и органов. В организме формируются необратимые изменения.

Таким образом, степень повреждения митохондриального метаболизма в условиях тяжелой кислородной недостаточности определяет тяжесть многих патологических состояний. Накопленный опыт лечения шока и кровопотери показывает, что существующие инфузионно-трансфузионные среды, проявляя лечебное действие в стадиях легкой и средней тяжести, оказываются недостаточными на поздних стадиях процесса. Особенности течения поздних стадий геморрагического шока связывают главным образом с генерализованными нарушениями метаболизма и возникающими в результате этого расстройствами энергообмена. В связи с этим применение совместно с кровезаменителями препаратов, способных повысить энергетический потенциал клетки в условиях гипоксии, рассматривается как один из путей повышения эффективности инфузионной терапии гиповолемических состояний.

В ликвидации энергетического дефицита большое значение придается антигипоксантами. К настоящему времени не выработано единого общепринятого определения антигипоксантов и их классификации, так как в ответ на гипоксическое воздействие вовлекаются самые разные системы организма. Препараты биоэнергетического действия можно разделить на несколько групп.

К первой группе следует отнести препараты, являющиеся источником энергетического сырья (глюкоза, сорбит, АТФ, фосфорилированные гексозы и др.). Использование их показано при патологических состояниях, сопровождающихся истощением энергетических ресурсов в клетке. Включение в состав протившоковых кровезаменителей 5-10% глюкозы или фосфорилированных гексоз [1, 42] для поддержания гликолиза в клетках не позволяет существенно повысить эффективность инфузионной терапии из-за неизбежно возникающего накопления кислых продуктов метаболизма и дефицита окисленной формы пиридиннуклеотида (НАД). Отсюда понятно, что введение таких субстратов окисления, как глюкоза или гексозы, при гипоксии целесообразно лишь с препаратами, ускоряющими утилизацию лактата. Таким свойством обладают соединения группы гутимина. В эксперименте показан антигипоксический эффект гутимина и амтизола при геморрагическом шоке [8].

Ко второй группе препаратов можно отнести средства, которые, не являясь энергетически богатыми соединениями, способны активно воздействовать на энергетический обмен посредством коррекции отдельных звеньев многоступенчатого процесса аккумуляции энергии в клетке. Данные о нарушении транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий при шоке и кровопотери [28] являются теоретической предпосылкой для применения антигипоксантов с электрон-акцепторными свойствами. В литературе имеются довольно обширные сведения о применении естественных и искусственных антигипоксантов – переносчиков электронов. К числу первых относится цитохром С, который, как известно, является одним из компонентов дыхательной цепи митохондрий и служит мобильным переносчиком электронов. Играя важную роль в энергетическом метаболизме клетки, цитохром С показал высокую лечебную эффективность в клинической практике при терапии шока, кровопотери и постишемической гипоксии [12, 32].

Разработке и исследованию искусственных переносчиков электронов, посвящено значительное количество работ. Эти соединения способны модифицировать дыхательную цепь митохондрий так, чтобы осуществлять «сброс» восстановительных эквивалентов непосредственно на кислород, минуя заблокированные участки дыхательной цепи. К числу таких веществ относится ряд соединений из класса хинонов (орто- парабензохиноны, нафтохиноны, гексогидрохиноны). Высокий редокс-потенциал этих препаратов определяет их способность к транспорту электронов [30]. При проведении экспериментов на животных многие из этих соединений оказались токсичными, что не позволило рекомендовать их в качестве лечебных средств. Из всех средств, формирующих искусственные редокс-системы, в медицинскую практику внедрен препарат «Гипоксен», представляющий собой синтетический полихинон [9].

Известно, что антигипоксанты группы хинонов осуществляют перенос электронов с НАДН-звена на кислород, минуя все 3 пункта фосфорилирования в дыхательной цепи и, следовательно, устранение дефицита энергии при введении этих препаратов может происходить лишь за счет активации гликолитической выработки АТФ. Однако для полноценного проявления антигипоксических свойств этих соединений необходим акцептор электронов – кислород.

Наибольший интерес для включения в состав новых комплексных кровезаменителей представляют, так называемые, истинные антигипоксанты или антигипоксанты прямого действия, непосредственно влияющие на митохондриальный метаболизм при гипоксии.

Согласно теоретическим предпосылкам, одна из возможностей поддержания биоэнергетики клетки может быть реализована посредством стимуляции адаптационных механизмов к гипоксии, работающих на последних этапах цикла Кребса. Из всех субстратов цикла Кребса только влияние сукцината на энергетический обмен подробно изучено в эксперименте на животных. Исследование

механизма действия сукцината при гипоксических состояниях проведено в работах М.Н.Кондрашовой с соавторами [5, 6]. Исследователи считают, что в условиях гипоксии сукцинат, не являясь НАД-зависимым субстратом, "монополизирует" дыхательную цепь и активно в ней окисляется. Высокая скорость реакции окисления сукцината, поставляющей 2 молекулы АТФ, позволяет компенсировать выработку 3-х молекул АТФ, образующихся при окислении НАД-зависимых субстратов. Однако в условиях прогрессирующей гипоксии дефицит кислорода, лимитирующий скорость окисления всех субстратов, снижает ценность сукцината и ставит его в один ряд с другими субстратами окисления. Поэтому применение сукцината в качестве антигипоксанта должно быть особенно эффективно в комплексе с препаратами, улучшающими кислородообеспечение организма.

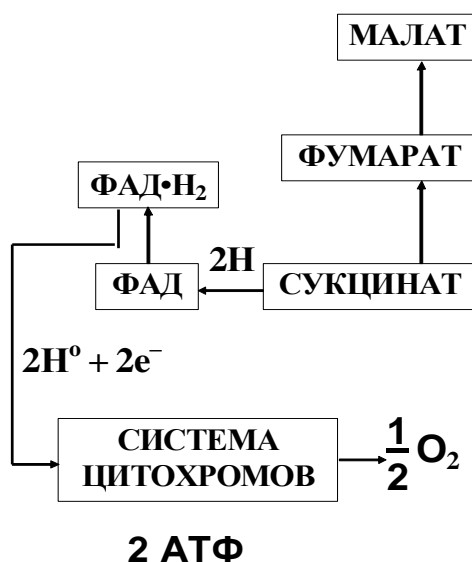
Преимущественное использование сукцината - естественная защита клетки против гипоксии. При этом пополнение фонда субстрата может происходить за счет реакций цикла Кребса, идущих как в прямом, так и в обратном направлениях (рис. 3). При обратном течении реакций имеющийся запас малата по мере необходимости превращается в фумарат, который восстанавливается в сукцинат. Восстановление фумарата сопровождается выработкой АТФ, и поэтому реакции обращения в системе «малат-фумарат-сукцинат» способны поддерживать окислительное фосфорилирование даже при аноксии. В условиях же гипоксии инверсивные превращения фумарата выполняют роль триггера, который, в зависимости от концентрации кислорода регулирует течение конечных реакций цикла Кребса в прямом либо в обратном направлениях, и эти реакции сопровождаются синтезом АТФ.

Механизм инверсивных превращений фумарата в цикле Кребса объясняет эффективность применения фумаратсодержащих инфузионных сред, таких как кристаллоидный раствор - мафусол, коллоидный кровезаменитель - полиоксифумарин и концентрированный раствор фумарата натрия - конфумин. Эти препараты разработаны и основательно изучены в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии. Лечебная эффективность была изучена на моделях геморрагического и ожогового шока, а также при экспериментальном перитоните [17-20, 23, 25, 45]. Оценку эффективности инфузионных растворов определяли по совокупности показателей системной гемодинамики, кислородного режима, кислотно-основного состояния (КОС), перекисного окисления липидов и митохондриального метаболизма в печени и сердце животных. Полярографическое исследование митохондрий, выделенных из печени и сердца животных, леченных фумаратсодержащими растворами, свидетельствовало о полном восстановлении энергопродуцирующих функций этих органелл. Следует отметить, что летальность животных в контрольной группе (тяжелый шок) составляло 100%, при лечении мафусолом или полиоксифумарином – 17-20%.

Результаты исследования митохондриального метаболизма позволяют предположить, что парентеральное введение фумарата индуцирует суперкомпенсацию адаптационного механизма к гипоксии, функционирующих на последних этапах цикла Кребса. Фумарат в системе «малат-фумарат-сукцинат» способен **поддерживать синтез АТФ как в аэробных, так и в анаэробных**

условиях. При дефиците кислорода фумарат, восстанавливаясь ФАД·Н₂-группой сукцинатдегидрогеназой, превращается в сукцинат и освобождает новые порции окисленной формы ФАД. Принимая восстановительные эквиваленты от НАД-Н, ФАД способствует снятию гиперовосстановленности НАД-звена дыхательной цепи и синтезу АТФ в бескислородной среде. При поступлении кислорода в клетку сукцинат, синтезируемый из фумарата, монополизирует дыхательную цепь и, активно окисляясь в ней, продуцирует АТФ (рис. 3). К тому же, образование в этих реакциях окисленной формы НАД запускает также и механизм гликолитической продукции АТФ.

Прямая реакция :



Обратная реакция :

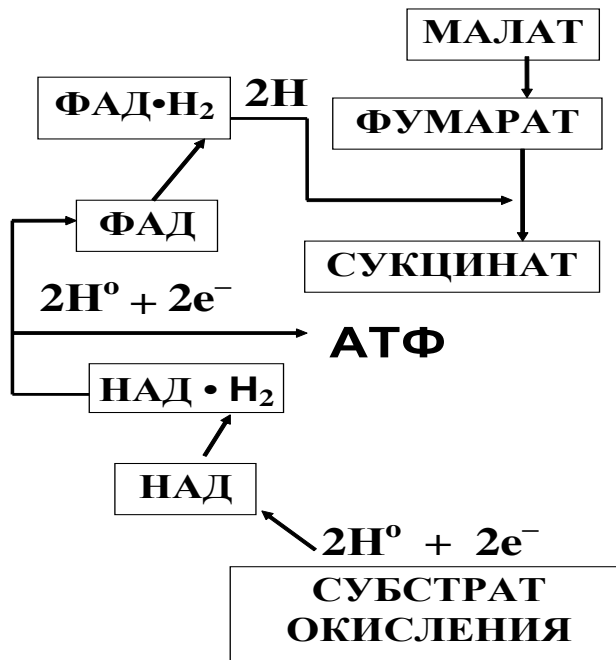


Рисунок 3. Схема образования АТФ в системе : «сукцинат - фумарат – малат»

Поддержание энергетического потенциала клетки при инфузиях фумарата способствует удлинению периода обратимых изменений в организме и предотвращает развитие «необратимости» при патологических состояниях, отягощенных глубокой гипоксией.

Парентеральное введение фумаратсодержащих растворов наряду с восстановлением биоэнергетики клетки, сопровождается «мягким» ощелачивающим действием препаратов на кислотно-основное состояние крови при ацидозе. Это действие обусловлено тем, что такие органические соли, как фумарат-, ацетат-, лактат-, сукцинат- и малат натрия являются соединениями, образованными сильным основанием (NaOH) и слабой кислотой. При гидролизе подобных солей в кровеносном русле освобождается соответствующая кислота и NaOH, который расходуется на нейтрализацию кислых продуктов метаболизма. Реакция гидролиза смещена вправо, так как постоянно происходит потребление продукта гидролитической реакции – NaOH (рис. 4).

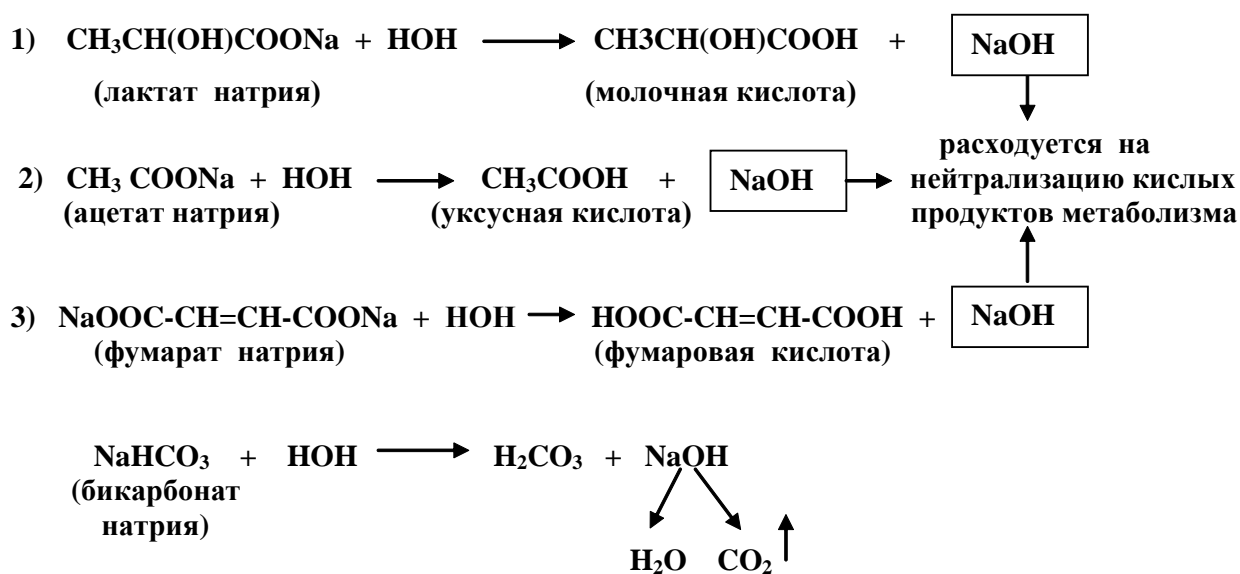


Рисунок 4. Механизм ощелачивающего действия органических солей, входящих в состав инфузионных растворов

Следует отметить, что вышеназванные соли оказывают мягкое ощелачивающее действие по сравнению с бикарбонатом натрия, широко используемым в клинической практике для ликвидации ацидоза. Реакция гидролиза NaHCO_3 протекает значительно быстрее, так как в ходе реакции удаляются оба ее продукта: NaOH расходуется на нейтрализацию метаболитов, а второй продукт реакции – угольная кислота, неустойчив и разлагается на H_2O и CO_2 . Образованная в избыточном количестве щелочь может способствовать развитию алкалоза, что имеет место в клинических условиях при передозировке бикарбоната натрия.

Все вышеперечисленные соли входят в состав различных инфузионных растворов (мафусол, полиоксифумарин, конфумин, лактасол, Рингер-лактат, ацесоль, реамберин, стерофундин и

др.). Однако оказывая ощелачивающее действие при ацидозе, далеко не все эти препараты способны поддерживать энергетический обмен при гипоксии. Восстановление показателей КОС «химическим путем» является недостаточным для успешной терапии шока.

Следует к тому же учитывать, что при гидролизе лактата натрия выделяется молочная кислота, которая в сумме с эндогенной молочной кислотой, возникающей в больших концентрациях при гипоксии, могут способствовать подавлению реакций гликолиза, что, в свою очередь, вызывает снижение продукции гликолитической АТФ. Существуют также исследования, указывающие, что лактат может вызвать интерстициальный отек головного мозга и повышать агрегацию тромбоцитов и эритроцитов [14, 39, 44]. Лактатсодержащие инфузионные растворы нельзя использовать при печеночной недостаточности [35, 38, 40], а также в случаях шока, сопровождающегося гиперлактатемией или лактатным ацидозом [33].

Ацетат натрия, в отличие от лактата, не проявляет токсического действия при тяжелом шоке. Однако утилизация уксусной кислоты, образованной при гидролизе ацетата натрия, в условиях кислородной недостаточности затруднена вследствие постгипоксического дефекта в функционировании митохондриальной дыхательной цепи.

Лечебное действие фумарата натрия в сравнении с лактатом и ацетатом представляется более физиологичным, так как при его введении наряду с ощелачивающим эффектом проявляется и его влияние на восстановление процессов генерации энергии в митохондриях, а, следовательно, устраняется причина возникновения метаболического ацидоза.

Сукцинатсодержащие растворы, в частности «Реамберин», способствуют поддержанию энергетического обмена, однако, в условиях острого дефицита кислорода подавляется окисление сукцината и существенно снижается его энергопродуцирующая функция.

Окисление малата в цикле Кребса осуществляется НАД-зависимой малатдегидрогеназой, и эта реакция тормозится из-за гиперовосстановленности НАД-звена редокс-цепи митохондрий при гипоксии. Следовательно, в этих условиях субстрат не способен повысить энергетический потенциал клетки. К тому же, в инфузионном малатсодержащем растворе «Стерофундин» концентрация малата очень низкая, чтобы обеспечить достаточную продукцию АТФ. В условиях гипоксии повышение концентрации малата могло бы создать условия для обращения реакций в цикле Кребса с увеличением фонда фумарата, способного принимать восстановительные эквиваленты (H_2) и синтезировать АТФ. Однако концентрация малата в стерофундине (5 ммоль/л) незначительна для запуска реакций в цикле Кребса в обратном направлении.

Фумаратсодержащие растворы (мафусол, полиоксифумарин) содержат высокие концентрации фумарата (86 ммоль/л), обеспечивающие как выработку АТФ, так и накопление сукцината, который активно окисляется при поступлении кислорода.

Введение субстратов в организм при гипоксии показано еще и вследствие того, что

кислородная недостаточность сопровождается значительным субстратным голодом клетки. Препараты «Мафусол» и «Полиоксифумарин» с высокой концентрацией фумарата и возможностью инфузий больших объемов этих растворов без побочных эффектов являются высокоэффективными средствами терапии шока различного генеза. Это подтверждено клинически. Так, кристаллоидный кровезаменитель «Мафусол» разрешен к медицинскому применению уже более 20 лет и широко используется в разных областях медицины (хирургия, неврология, кардиология, реаниматология, педиатрия, акушерство и гинекология, комбустиология, токсикология и др.) [3, 15, 22, 27, 29, 31]. Отличительной особенностью этого препарата является то, что его можно переливать в больших количествах, не только внутривенно, но и внутриартериально, а также в смеси для заполнения контура АИК при открытых операциях на сердце. Ни один из существующих сейчас на фармацевтическом рынке инфузионных антигипоксических препаратов не обладает этими свойствами. Полифункциональный коллоидный плазмозаменитель «Полиоксифумарин» с 1999 года успешно применяется у взрослых и детей в клинической практике гиповолемических состояний различной степени тяжести [10, 21, 22]. Аналогов ему нет ни в России, ни зарубежом.

Применение концентрированного раствора фумарата натрия (препарата «Конфумин») в качестве антигипоксического компонента в схемах инфузионно-трансфузионной терапии существенно увеличивает уровень субстратов окисления в кровеносном русле и позволяет повысить лечебную эффективность общепринятых в клинической практике плазмозаменителей [3, 4, 22, 25-27]. Конфумин разрешен к широкому медицинскому применению у взрослых, промышленный выпуск препарата освоен в ОАО «Фирма Медполимер».

ЛИТЕРАТУРА

1. Баскович Г.А. Получение препарата гексозофосфат, его состав и свойства. // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М. – 1973. – 17 с.
2. Виноградов В.М. Поддержание жизни в экстремальных условиях. // В кн.: Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. Кишнев. – Штеница. – 1973. – С. 105-126.
3. Гипарович М.А., Карасева Н.А., Гунят Р.Н. Применение фумаратсодержащих растворов в послеоперационной терапии больных раком пищевода и кардии. // Трансфузиология. – СПб. – 2009. – Т. 10. – №1-2. – С. 22-23.
4. Горбачева И.А., Сычева Ю.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Малоземова В.А., Попов Д.А. Возможности антигипоксикантной терапии в лечении больных ишемической болезнью сердца. // Профилактическая и клиническая медицина (Вестник Санкт-

- Петербургской государственной медицинской Академии им. И.И.Мечникова). – 2010. – № 2 (35) . – С. 166-176.
5. Кондрашова М.Н., Каминский Ю.Г., Маевский Е.И. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. – Пушино, 1996. – С. 300.
 6. Кондрашова М.Н. Митохондрии, клетки и активные формы кислорода. – Пушино, 2000. – С. 71-74.
 7. Костюченко А.Ф. Современная инфузионная терапия. Достижения и возможности. // Спутник медицины. – 2000. – № 1-2.
 8. Кочетыгов Н.И. Кровезаменители при кровопотери и шоке. – Л.: Медицина. – 1984. – 158 с.
 9. Кравцова Л.А., Школьникова М.А., Калинин Л.А. Антигипоксантаы в практике детского кардиолога-аритмолога. – М. – 2008. – 24 с.
 10. Лекманов А.У., Астамиров М.К., Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А. Применение полиоксифумарина для лечения детей раннего возраста с термическими поражениями. // Трансфузиология. – 2010. – Т. 11 – №2 – С. 36-44.
 11. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. // Пат. физ. и эксп. тер. – 2011. - № 1. – С. 2-18.
 12. Пашковский Э.В., Рачинский Л.Ф., Гогложа Р.Л. и др. Использование цитохрома С при лечении острой массивной кровопотери. // Вестн. хирургии. – 1973. – №4. – С. 42-45.
 13. Писаренко О.И. Участие аминокислот в регуляции энергетического обмена мышцы сердца при ишемии и гипоксии. // Автореф. дисс. докт. мед. наук. – М. – 1991. – 391 с.
 14. Решетников С.Г., Бабаянц А.В., Проценко Д.Н., Гельфанд Б.Р. Инфузионная терапия в периоперационном периоде (обзор литературы) // Медицина неотложных состояний. – 2009 – 5(24) – С. 1-31.
 15. Розанов В. Е., Кудрявцев Б.П., Акинъшин А. В. Интенсивная терапия при политравме // Методические рекомендации. – М.: ВЦМК "ЗАЩИТА", – 2000. – 52 с.
 16. Северин Е.С. Биохимия . – 2003. – 779с. ISBN 5-9231-0254-4.
 17. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А. Кислородтранспортная функция крови и тканевое дыхание при геморрагическом шоке и его инфузионной терапии. / Сб. "Вопросы клинической и экспериментальной гематологии". – М. – 1992. – С. 9-19.
 18. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А. Экспериментальная оценка антигипоксических и антиоксидантных свойств кровезаменителя полифункционального действия – «Полиоксифумарин». // Мат. научно-практ. конф. "Применение инфузионных антигипоксантаов и искусственных переносчиков кислорода в хирургии". – СПб. – 1999. – С. 62-67.

19. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Герасимова М.Л. Эффективность применения фумаратсодержащих препаратов полифункционального действия в инфузионной терапии неотложных состояний // Вестник СПбГМА им. И.И.Мечникова. – СПб. – 2006. – №2 (7) – С. 150-153.
20. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Гербут К.А. и др. Использование препарата «Конфумин» для лечения ишемии миокарда в эксперименте. // Медицинский академический журнал. – СПб. – 2008. – Т. 8 – № 2 – С. 62-68.
21. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Баиндурашвили А.Г., Г.Э.Ульрих, О.И.Юркевич. Опыт применения полиоксифумарина для лечения гиповолемии у детей. // Биомедицинский журнал [Medline.ru](http://www.medline.ru). – 2010. – Т. 11. – Педиатрия. – С. 1-11. <http://www.medline.ru/public/art/tom11/art001pdf.phtml>
22. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Герасимова М.Л. Фумаратсодержащие инфузионные растворы как средство выбора при оказании неотложной медицинской помощи // Журнал "Медицина экстремальных ситуаций". – Москва. – 2012. – №1 (39). – С. 85-94.
23. Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А. Коррекция метаболических нарушений различными антигипоксантами при экспериментальном геморрагическом шоке. // Тез. II Всесоюзная конф. "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний". – Гродно. – 1991. – С. 331-332.
24. Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н. Инфузионные растворы антигипоксического действия на основе фумарата натрия // Сб. научн. трудов «Применение инфузионных антигипоксантов и искусственных переносчиков кислорода в хирургии»: СПб. – 1999. – С. 53-62.
25. Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Беляева И.С. «Конфумин» – новый препарат антигипоксического действия // Тез. научно практ. конф. «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». – СПб. – 2000. – С. 306.
26. Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Герасимова М.Л., Селиванов Е.А. Конфумин – инфузионный антигипоксический раствор для использования в схемах инфузионно-трансфузионной терапии гиповолемических состояний // Тез. юбилейной конф. «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», Трансфузиология. – СПб. – 2012. – Т. 13. – №3. – С. 95-96.
27. Софронов Г. А., Селиванов Е. А., Ханевич М. Д., Фадеев Р. В., Гипарович М. А. и др. Использование антигипоксантных инфузионных растворов в хирургии // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. – 2011. – Т. 6. – № 1, – С. 87-91.

28. Тремасова Г.Я. Изменения электрон-транспортной функции митохондрий печени при геморрагическом шоке и их коррекция // Автореф. дисс. канд. биол. наук. – Ташкент – 1984. – 24 с.
29. Фадеев Р.В., Вашкуров С.М., Анисимова А.В., Пресняков В.Н., Столяров И.К. Использование фумаратсодержащих растворов для профилактики послеоперационного панкреатита у больных с опухолью поджелудочной железы // Трансфузиология. – 2009. Т. 10. – № 1-2. – С. 65.
30. Федоров В.В. Роль убихинона в регуляции окислительных процессов в гипоксии. / В кн.: Кислородный гомеостазис и кислородная недостаточность. – Киев. – 1978. – С. 99-105.
31. Ханевич М.Д., Селиванов Е.А., Староконь П.М. Перитонит: Инфузионно-трансфузионная и детоксикационная терапия / М.: МедЭкспертПресс. – 2004. – 205 с.
32. Цитохром С и его клиническое применение. / В сб. научн. трудов.: – Л. – 1990. – 90 с.
33. Abramson D., Scalea T.M., Hitchcock R., Trooskin S.Z., Henry S.M., Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury // J. Trauma. — 1993. — 35. — P. 584-589. (106)
34. Baker C.H. Protection against irreversible hemorrhagic shock by allopurinol // Proc. soc. exp. biol. and med. – 1972 – Vol. 141. – №2. – P. 694-698.
35. Buchalter S.E., Crain M.R., Kreisberg R. Regulation of lactate metabolism in vivo // Diabetes Metab. Rev. – 1989. – 5. – P. 379-391. (101)
36. Carvalho C., Correia S.C., Cardoso S. et al. Role of mitochondrial-mediated signaling pathways in Alzheimer disease and hypoxia // J. Bioenerg Biomembr. – 2009. – Oct. 15. - PMID 19830532
37. Chick W.L., Weiner R., Cascareno J., Zweifach B.W. Influence of Krebs-cycle intermediates on survival in hemorrhagic shock. // Am. J. Physiol. – 1968. – 215:1107–1110.
38. De Jonghe B., Cheval C., Misset B., Timsit J.F., Garrouste M., Montuclard L., Carlet J. Relationship between blood lactate and early hepatic dysfunction in acute circulatory failure // J. Crit. Care. – 1999. – 14. – P. 7-11 (103)
39. Hennes H.-J. Schadel-Hirn-Trauma // Neuro-anasthesie / Ed. by J.-P. Jantzen, W. Loffler. — Stuttgart: Thieme. – 2001. (99)
40. Kreisberg R.A. Pathogenesis and management of lactic acidosis // Ann. Rev. Med. – 1984. – 35. – P. 181-193.
41. Lehninger A.L. Biochemistry The molecular basis of cell structure and function // New York. – 1972. – 958 с.
42. Matilla M.A. Balanced salt solution in blood loss replacement // Ann. of Clinical Research. – 1981. – Vol. 33. – P. 18-20.
43. Mensen de Silva E., Carorla Alberto. Lactate and Krebs cycle in sea-level and high-altitude native guinea pigs. // Amer. J. Physiol. – 1973. – Vol. 224. – №3. – P. 669-672.

44. Siegal G., Agranoff B., Albers R. // Basic Neurochemistry. - New York, - 1994. - P. 1080. (114)
45. Slepneva L., Selivanov E., Khmylova G., Beliaeva I., Khanevich M. Blood substitutes of antihypoxant action. // 5-th Regional (4th European) Congress of ISBT. - Venezia. - 1995. - P. 115.

Failure mechanism of energy metabolism during hypoxia and possible ways to correction of fumaratecontaining solutions

L.V.Slepneva, G.A. Khmylova

FSBI Russian research institute of haematology and transfusion, St.-Petersburg

The article deals with the mechanism of action of drugs that affect the processes of energy production in the body. The ways of the correction of energy metabolism and the benefits fumaratecontaining infusion solutions.

Key words: *hypoxia, cycle Krebs, succinate, fumarate, fumaratecontaining solutions, mafusol, polyoxifumarin, konfumin.*

Адрес для корреспонденции

Слепнева Людмила Васильевна

к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ФГБУ РосНИИ

гематологии и трансфузиологии ФМБА России

191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская, 16. НИИ гематологии и трансфузиологии.

Тел.(812) 717-10-80,

E-mail: rniht@mail.ru