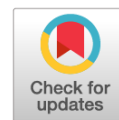


УДК 615.03: 615.275.4: 616-005.4

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626718>

Обзорная статья



Патогенетические и фармакодинамические особенности применения производных янтарной кислоты при различных заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем

А.Е. Ким¹, Е.Б. Шустов^{2,3}, В.П. Ганапольский¹¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова, Санкт-Петербург, Россия;³ Научный центр биомедицинских технологий, Московская область, Россия

АННОТАЦИЯ

Раскрываются патогенетические закономерности формирования гипоксических и ишемических нарушений в формировании различных патологических состояний, обоснованы подходы к применению препаратов с антигипоксической активностью. Показана роль рецепторного взаимодействия янтарной кислоты в составе сукцинат-содержащих антигипоксантов с сукцинатными рецепторами SUCNR1. Проведен анализ фармакодинамических особенностей комбинированного препарата янтарной кислоты, содержащего также витаминные предшественники кофакторов дегидрогеназ цикла Кребса никотинамид (предшественник НАД) и рибофлавина мононуклеотид (предшественник ФАД) и предшественник пуриновых нуклеотидов — инозин (Цитофлавин®), при внутривенном капельном и пероральном применении. Выполнен анализ литературных данных по оценке эффективности применения метаболического корректора энергозависимых и гипоксических состояний Цитофлавина® при различных патологических процессах в центральной нервной системе и сердечно-сосудистых заболеваниях. Продемонстрировано, что при ишемических нарушениях мозгового и коронарного кровотока эффекты препарата сконцентрированы на зоне пенумбры (ишемической полутени), что связано с присоединением при внутривенном введении препарата к его метаболической активности влияния на эндотелиальные клетки и восстановление микроциркуляции, усиление кислородтранспортной функции крови. Показано, что среди новых направлений применения препарата перспективным является использование Цитофлавина® в комплексной терапии черепно-мозговых травм, травматического шока, острого респираторного дистресс-синдрома, различных формах токсических поражений ЦНС, синдрома полиорганной недостаточности, постковидного синдрома.

Ключевые слова: антигипоксанты; гипоксия; ишемия; митохондриальная дисфункция; патогенез; сукцинатные рецепторы; Цитофлавин®; эндотелиальная дисфункция; янтарная кислота; COVID-19.

Как цитировать

Ким А.Е., Шустов Е.Б., Ганапольский В.П. Патогенетические и фармакодинамические особенности применения производных янтарной кислоты при различных заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 7–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626718>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626718>

Review Article

Pathogenetic and pharmacodynamic features of succinic acid derivative application for various diseases of the cardiovascular and nervous systems

Aleksey E. Kim¹, Evgeny B. Shustov^{2,3}, Vyacheslav P. Ganapolsky¹

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² The Federal State-Financed Institution Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia;

³ Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow region, Russia

ABSTRACT

This study revealed the pathogenetic patterns of the development of hypoxic and ischemic disorders in various pathological conditions and substantiated approaches to the use of drugs with antihypoxic activity. The role of the receptor interaction of succinic acid in the composition of succinate-containing antihypoxants with succinate receptor SUCNR1 has been demonstrated. The pharmacodynamic properties of the combined preparation of succinic acid that also contains vitamin precursors of the cofactors of Krebs cycle dehydrogenases nicotinamide (precursor of NAD) and riboflavin mononucleotide (precursor of FAD) and precursor of purine nucleotides (inosine) (cytoflavin) for intravenous drip and oral administration were analyzed. Literature data were also analyzed to evaluate the effectiveness of the use of the metabolic corrector of energy-dependent and hypoxic conditions (cytoflavin) in various central nervous system and cardiovascular diseases. In the case of ischemic disorders of cerebral and coronary blood flow, the effects of the drug are concentrated on the penumbra zone (ischemic penumbra), which is associated with the intravenous administration of the drug to its metabolic activity by influencing endothelial cells, restoring microcirculation, and enhancing the oxygen transport function of the blood. Among the new areas of drug use, the use of cytoflavin in the complex therapy of traumatic brain injuries, traumatic shock, acute respiratory distress syndrome, toxic lesions of the central nervous system, multiple organ failure syndrome, and post-COVID syndrome is promising.

Keywords: antihypoxants; hypoxia; ischemia; mitochondrial dysfunction; pathogenesis; succinate receptors; Cytoflavin; endothelial dysfunction; succinic acid; COVID-19.

To cite this article

Kim AE, Shustov EB, Ganapolsky VP. Pathogenetic and pharmacodynamic features of succinic acid derivative application for various diseases of the cardiovascular and nervous systems. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):7–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626718>

Received: 12.12.2023

Accepted: 20.01.2024

Published: 14.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе наиболее часто встречающихся заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем ключевую роль играет гипоксия — типовой патологический процесс, характеризующийся несоответствием фактических возможностей энергопродуцирующих систем организма его текущим энергетическим потребностям. В его основе лежат нарушения в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, в подавляющем большинстве случаев связанные со снижением поступления кислорода в митохондрии или эффективности его использования [1].

Значимость гипоксии определяется тем, что окислительные реакции с участием кислорода являются основным источником энергии для обеспечения жизнедеятельности организма, а его запасы в тканях минимальны. Так, в тканях мозга растворено около 1,5 мл кислорода при потреблении 0,65–0,85 мл/с [2].

Снижение парциального давления кислорода (pO_2) во вдыхаемом воздухе или недостаточности компенсаторных механизмов респираторной системы [3] ведет к снижению скорости масс-переноса кислорода артериальной кровью, что обуславливает падение его напряжения в тканях до уровня, при котором начинает снижаться скорость потребления кислорода в тканях и развивается вторичная тканевая гипоксия. Критический уровень pO_2 в альвеолярном воздухе составляет 33–27 мм рт. ст., в тканевых капиллярах — 7–4, в митохондриях — 5–2 мм рт. ст. Известно, что необратимые повреждения некоторых нейронов головного мозга могут происходить уже при снижении pO_2 в тканях мозга до 16 мм рт. ст., когда напряжение кислорода у венозного конца тканевого сосудистого элемента уменьшается практически до нуля [4].

Нарушение митохондриального окисления ведет к угнетению сопряженного с ним процесса синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), утечке электронов и протонов из дыхательной цепи с генерацией активных радикалов и вызванных ими каскадов перекисной и свободнорадикальной модификации липидов мембран и различных белков. Возникающий внутриклеточный дефицит АТФ вызывает в различных тканях типичную перестройку метаболизма, связанную с растормаживанием активности ключевого фермента анаэробного гликолиза — фосфофруктокиназы, что частично снижает выраженность дефицита АТФ, но ведет к образованию лактатацидоза и активации внутриклеточных протеаз и фосфолипаз, дефосфорилированию мембран и нарушениям их проницаемости, рецепторной и ферментативной функции. Из-за возникающего энергодефицита снижается активность механизмов, выкачивающих кальций из цитозоля во внеклеточную среду и внутриклеточные кальциевые депо, что ведет к его накоплению в цитоплазме и активации кальций-зависимых фосфолипаз, что усиливает гипоксический распад фосфолипидов, накопление свободных жирных кислот и их перекисное окисление [5].

Из-за снижения барьерной функции наружной митохондриальной мембраны внутрь митохондрий начинает поступать избыточное количество кальция, что вызывает активацию в них энергозависимых процессов поддержания трансмембранных градиентов ионов и транспорта протонов, что, в свою очередь, вызывает повышенный расход АТФ.

В связи с универсальностью описанных процессов нарушения энергопродукции и функциональной активности клеток различных тканей возникает насущная потребность в фармакологической коррекции энергопродуцирующих механизмов в условиях гипоксии, типичных для широкого круга заболеваний. Во многом такая задача решается (в большей или меньшей степени, в зависимости от выраженности возникшей гипоксии) применением фармакологических средств из класса антигипоксантов.

Основные направления применения фармакологических средств для повышения переносимости организмом человека гипоксии и гипоксемии достаточно подробно описаны в литературе [6–20]. К ним относятся улучшение кислородтранспортной функции крови, снижение расхода энергии в организме и потребности в кислороде, повышение эффективности использования кислорода для продукции АТФ, нормализация энергетического потенциала нервных клеток для обеспечения на приемлемом уровне высших психических функций и регуляторного контроля в условиях гипоксии, нормализация кислотно-основного состояния и проницаемости капилляров, функции клеточных мембран и обмена электролитов.

В клинической практике в качестве антигипоксантов известно применение ингибиторов окисления жирных кислот, сукцинатсодержащих и сукцинатобразующих средств, естественных компонентов дыхательной цепи, искусственных редокс-систем, макроэргических соединений [15, 16, 29–37, 21–28]. Среди указанных групп антигипоксических средств особый интерес вызывают сукцинатсодержащие средства, поддерживающие механизмы генерации АТФ в условиях некритической (не вызывающей гибели клеток) гипоксии, при функциональной сохранности ФАД-зависимого комплекса окислительного фосфорилирования. Наше внимание привлек препарат, содержащий в своем составе кроме янтарной кислоты витаминные предшественники кофакторов дегидрогеназ цикла Кребса никотинамид (предшественник НАД) и рибофлавина мононуклеотид (предшественник ФАД), а также предшественник пуриновых нуклеотидов, в том числе АТФ, инозин (далее — Цитофлавин®, ООО НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия). Такой состав ориентирован на потенцирование энергогенерирующей функции митохондрий в условиях как острой, так и хронической гипоксии различных тканей, в независимости от механизмов ее формирования. Основные показания к применению препарата — заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем, однако в литературе встречаются неоднозначные оценки эффективности Цитофлавина®

как в клинической практике, так и биомедицинских исследованиях. Вводимый извне сукцинат (сукцинат натрия, сукцинат аммония) при курсовом применении оказывает умеренное антигипоксическое действие, однако его активность при воздействии экстремальных факторов является недостаточной. Отсутствие выраженного защитного действия может быть связано с низкой проницаемостью препарата через биологические мембраны. Наиболее активно экзогенный сукцинат захватывается печенью, что сопровождается повышением ее детоксицирующей активности [38]. Биодоступность сукцината можно увеличить при комбинированном его введении с некоторыми метаболитами, способствующими лучшему его проникновению в клетку, в частности, с изолимонной, лимонной, яблочной кислотами [12].

Цель работы — патогенетическое и фармакодинамическое обоснование особенностей применения препарата Цитофлавин® при наиболее частых неврологических и сердечно-сосудистых заболеваниях.

ЦИТОФЛАВИН® КАК АНТИГИПОКСАНТ

Цитофлавин® выпускается в 2 лекарственных формах — раствора для внутривенного капельного введения в ампулах по 10 мл и таблеток для приема во внутрь. Состав лекарственных форм представлен в таблице 1.

Все компоненты препарата Цитофлавин® являются естественными метаболитами организма и стимулируют тканевое дыхание. Метаболическая энергокоррекция, антигипоксическая и антиоксидантная активность препарата, определяющие фармакологические свойства и лечебную эффективность составляющих, обусловлена взаимодополняющим действием янтарной кислоты, инозина, никотинамида и рибофлавина [39]. Цитофлавин® усиливает интенсивность аэробного гликолиза, что приводит к активации утилизации глюкозы и β -окисления жирных кислот, а также стимулирует синтез γ -аминомасляной кислоты в нейронах. Цитофлавин® увеличивает устойчивость мембран нервных и глиальных клеток к ишемии, что выражается в снижении концентрации нейроспецифических

белков, характеризующих уровень деструкции основных структурных компонентов нервной ткани. При применении Цитофлавина® в первые 12 ч от начала развития инсульта наблюдаются благоприятное течение ишемических и некротических процессов в зоне поражения (уменьшение очага), восстановление неврологического статуса и снижение уровня инвалидизации в отдаленном периоде. Цитофлавин® улучшает коронарный и мозговой кровотоки, активизирует метаболические процессы в центральной нервной системе (ЦНС), восстанавливает нарушенное сознание, способствует регрессу неврологической симптоматики и улучшению когнитивных функций мозга. Обладает быстрым пробуждающим действием при посленаркозном угнетении сознания.

В соответствии с инструкцией по применению препарата в инъекционной форме Цитофлавин® рекомендуется применять:

- у взрослых — в комплексной терапии инфаркта мозга, последствий цереброваскулярных болезней (инфаркта мозга, церебрального атеросклероза), токсической и гипоксической энцефалопатии при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, посленаркозном угнетении сознания, а также для профилактики и лечения гипоксической энцефалопатии при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения, для профилактики когнитивных расстройств после обширных хирургических вмешательств у пациентов пожилого возраста;
- у детей (в том числе недоношенных со сроком гестации 28–36 нед.) — в комплексной терапии в периоде новорожденности при церебральной ишемии.

В соответствии с инструкцией по применению препарата в таблетированной форме показаниями к применению Цитофлавина® в составе комплексной терапии у взрослых являются: последствия инфаркта мозга, цереброваскулярные заболевания (церебральный атеросклероз, гипертензивная энцефалопатия), невращения (повышенная раздражительность, утомляемость, утрата способности к длительному умственному и физическому

Таблица 1. Состав лекарственных форм препарата Цитофлавин®

Table 1. Content of cytoflavin drug forms

Компонент	Содержание в лекарственной форме, мг	
	раствор для внутривенного капельного введения, ампулы 10 мл	таблетки в кишечнорастворимой оболочке
Янтарная кислота	1000	300
Никотинамид	100	25
Рибофлавина мононуклеотид	20	5
Инозин	200	50
Номер госрегистрации	ЛП-(000973)-(РГ-RU)	ЛП-№(000923)-(РГ-RU)
Фармакотерапевтическая группа	Метаболическое средство	Другие средства для лечения заболеваний нервной системы

напряжению), диабетическая полинейропатия, профилактика когнитивных расстройств после обширных хирургических вмешательств у пациентов пожилого возраста. Прием таблетированных препаратов рекомендуется начинать на следующие сутки после завершения курса инъекционного применения препарата.

При терапии диабетической полинейропатии активные компоненты Цитофлавина® способствуют активации аэробного метаболизма клеток, что приводит к увеличению уровня утилизации глюкозы, реализуется его антиоксидантное действие.

Противоишемический эффект янтарной кислоты связан с субстратной активацией сукцинатдегидрогеназного окисления и восстановлением активности ключевого фермента дыхательной цепи — цитохромоксидазы [38]. Механизм восстановления антиоксидантной активности под воздействием препарата основан на восстановлении пула низкомолекулярных антиоксидантов, тиолдисульфидного равновесия и активности тиолзависимых ферментов антиоксидантной защиты.

Установлено, что энергопродуцирующее действие янтарной кислоты дополняется рибофлавином, способным увеличивать активность сукцинатдегидрогеназы. Входящий в состав препарата никотинамид способен умеренно активировать НАД-зависимые ферментные системы, в том числе за счет включения его в синтез НАД. Инозин обеспечивает увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов, но и вторичных мессенджеров, а также нуклеиновых кислот. Определенную роль в антиоксидантном эффекте инозина может играть его способность снижать активность ксантиноксидазы, уменьшая тем самым продукцию высокоактивных форм и соединений кислорода [16].

Основное применение Цитофлавин® нашел при гипоксических и ишемических повреждениях ЦНС, а также в комплексном лечении больных, находящихся в критическом состоянии. Применение препарата обеспечивало снижение летальности у больных с острым нарушением мозгового кровообращения до 4,8–9,6 % против 11,7–17,1 % у пациентов, не получавших препарат [40]. Цитофлавин® снижал выраженность когнитивных и неврологических расстройств у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения, восстанавливал качество сна и улучшал качество жизни [41]. Использование препарата для профилактики и лечения постгипоксических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных, уменьшало частоту и выраженность неврологических осложнений, а в остром периоде перинатального поражения ЦНС позволяло достичь более высоких индексов психического и моторного развития детей на первом году жизни [42].

Янтарная кислота реализует свои эффекты не только как интермедиат различных биохимических циклов, но и как лиганд орфанных рецепторов (SUCNR1, GPR91), расположенных на цитоплазматической мембране клеток

и сопряженных с G-белками (Gi/Go и Gq) [43, 44]. SUCNR1 локализованы в жировой ткани, печени, сердце, нейронах сетчатки, кишечнике, селезенке, дендритных клетках, почках, тромбоцитах, в костном мозге. В обычных условиях уровень циркулирующего в крови сукцината в 8–10 раз ниже порога срабатывания рецепторов. Накопление внеклеточного сукцината прежде всего связано с его утечкой из митохондрий, что встречается при глубоких степенях клеточных повреждений, гипоксии, свободнорадикальных процессах, митохондриальной дисфункции и разобщении окисления-фосфорилирования. Сукцинат накапливается внеклеточно при ишемии и гипергликемии, что позволяет при хроническом воздействии этих патологических состояний превысить уровень чувствительности рецепторов. Следовательно, SUCNR1-рецепторы могут рассматриваться как сенсоры клеточных стресс-индуцированных повреждений и гипоксии [16].

В почках рецепторы выявлены на приносящих артериолах почечных клубочков и в юктагломерулярном аппарате. Они участвуют в регуляции секреции ренина (а следовательно, запускают каскад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что может привести к повышению артериального давления) и клубочковой фильтрации [45–47]. Экспериментально показано, что при введении экзогенного сукцината может повышаться уровень артериального давления, который нормализуется блокаторами рецепторов ангиотензина. SUCNR1-рецептор в почках при возбуждении запускает механизм внутриклеточной мобилизации кальция, фосфорилирования внеклеточно регулируемой киназы (ERK)1/2, активизации каскада арахидоновой кислоты с образованием простаглицина и простагландина E2. Активация почечных рецепторов сукцинатом увеличивает реабсорбцию фосфата и глюкозы, стимулирует глюконеогенез [48].

В сетчатке сукцинатные рецепторы участвуют в гипоксия-индуцированном ангиогенезе, усиливая экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста. В дендритных клетках возбуждение SUCNR1-рецепторов активирует хемотаксис иммунных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов [44]. В связи с этим высказано предположение, что антагонисты SUCNR1 могут быть полезны для профилактики и лечения почечной гипертонии, диабетической нефропатии и диабетической ретинопатии, аутоиммунных заболеваний. В ЦНС сукцинатные рецепторы способствуют повышению нейронального постсинаптического потенциала и растормаживают NMDA-опосредованные механизмы поведения и судорожной активности [47]. В тромбоцитах сукцинатные рецепторы вызывают полноценную активацию и агрегацию независимо по цАМФ- и фосфоинозитол-3-β-киназному пути [49].

Показано [50], что в условиях острой или хронической ишемии миокарда сукцинат посредством SUCNR1-рецептора запускает фосфорилирование внеклеточного домена сигнал-регулирующей киназы (ERK)1/2, повышение внутриклеточного содержания кальция и цАМФ,

экспрессию гена кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы II δ (CaMKII δ), транслокации гистондеацетилазы 5 (HDAC5) в цитоплазму, что является внутриклеточным сигналом для запуска процессов гипертрофии миокарда. Этот эффект связан с сигнальной цепью ядерных протеинкиназ PI3K/Akt. Под влиянием сукцината повышается сердечный выброс, при ишемии миокарда рецепторы участвуют в запуске процессов апоптоза [51].

В SUCNR1-позитивных адипоцитах при гипогликемических состояниях сукцинат тормозит индуцированный глюкагоном липолиз, сохраняя пул жирных кислот для энергетического обмена. В печени и почках сукцинатные рецепторы обнаружены на звездчатых клетках, их активация сопровождается появлением маркеров фибропластических процессов [52]. В гемопоэтических прогениторных клетках сукцинатные рецепторы индуцируют клеточную пролиферацию и защиту от апоптоза. В результате у пациентов с миелодепрессией ускорился процесс восстановления уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов [43]. Сукцинат стимулирует хемотаксис дендритных клеток и развитие моноцитов, выступает синергистами в отношении провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей) В некоторых исследованиях [53] сукцинату придается ключевая роль в развитии гипертензивных и фиброзных изменений при диабете, формировании диабетической ретинопатии, различных нарушений при метаболическом синдроме. В связи с этим авторы выдвигают предположение о целесообразности разработки специфических антагонистов SUCNR1-рецепторов. Сукцинатные рецепторы участвуют в регуляции секреции эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF1- α), что обеспечивает повышение устойчивости тканей к гипоксии [54, 55].

Необходимо отметить, что вводимый внутривенно экзогенный сукцинат в первую очередь воздействует на сукцинатные рецепторы эндотелия сосудов и тромбоцитов, что поддерживает микроциркуляцию крови и отдачу кислорода в тканях. Одновременно с этим реализуются

эффекты, связанные с повышением секреции эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF1- α), что обеспечивает повышение устойчивости клеток к гипоксии в зоне ишемических поражений.

При ишемии головного мозга повреждения нейронов на внутриклеточном уровне характеризуются энергетической недостаточностью, вызванной митохондриальным оксидом азота и митохондриальной синтазой оксида азота (mtNOS) [56], свободнорадикальным повреждением, повышением уровня внутриклеточного кальция, внутриклеточными отеками и ацидозом, потерей калия, повышением проницаемости мембран, разрушением четвертичной структуры белков, патологическим апоптозом и др. [57, 58]. На тканевом уровне отмечаются эксайтотоксичность, распространяющаяся корковая депрессия, воспаление, эндотелиальная дисфункция и феномен невосстановления кровотока. На органном уровне — вазоспазм, патологическое тромбообразование, феномен обкрадывания, отек мозга.

Метаболизм кислорода и глюкозы в наибольшей мере страдает в центральной зоне ишемизированной территории, в меньшей — в демаркационной зоне (рис. 1) [59]. Область мозга с наиболее выраженным снижением кровотока очень быстро, в течение 6–8 мин с момента развития острого нарушения мозгового кровотока, становится необратимо поврежденной. В течение нескольких часов центральный «точечный» инфаркт окружен ишемизированной, но живой тканью, так называемой зоной ишемической полутени, или пенумбры (*penumbra*).

В области пенумбры в целом сохранен энергетический метаболизм и присутствуют лишь функциональные, но не структурные изменения. Нейрональная функция снижена из-за того, что не обеспечиваются метаболические запросы ткани, но клетки остаются жизнеспособными с сохраненным ионным гомеостазом. В связи с тем, что резерв локальной перфузии исчерпан, нейроны в области пенумбры становятся чувствительными к любому дальнейшему падению перфузионного давления.

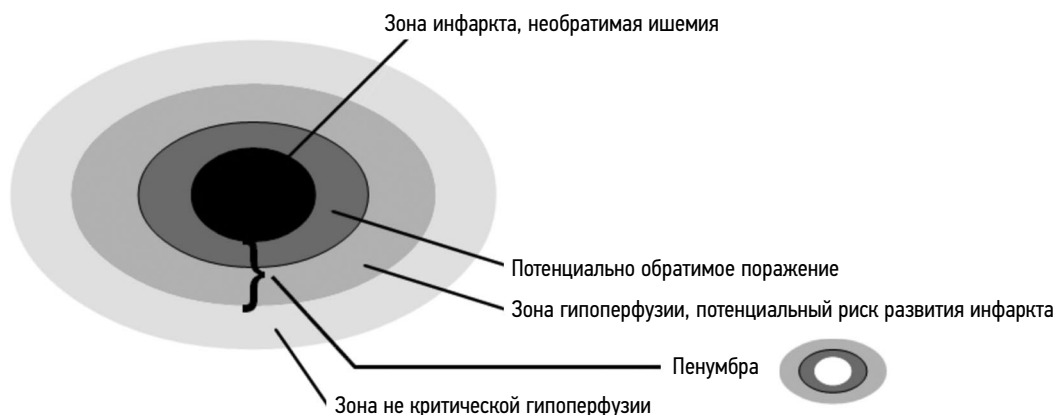


Рис. 1. Зоны поражения при инфаркте мозга (цит. по [59])

Fig. 1. Zones of damage in myocardial infarction (cited from [59])

Таблица 2. Последовательность процессов клеточно–тканевого повреждения в зоне пенумбры (цит. по [60])

Table 2. Sequence of processes of cell–tissue damage in the penumbra zone (quoted from [60])

Длительность ишемии	Патогенез ишемии	
До 3 ч	нарастающий энергетический дефицит	
3–6 ч	глутаматная эксайтотоксичность	
	нарушение кальциевого гомеостаза	нарастающий лактат-ацидоз
12–36 ч	оксидативный стресс, воспаление	
2–3 сут	преобладание процессов апоптоза	
Более 3 сут	необратимые морфофункциональные изменения в веществе мозга	

За счет зоны пенумбры происходит постепенное увеличение размеров инфаркта. Нейроны зоны «ишемической полутени» могут быть спасены восстановлением адекватной перфузии ткани мозга и применением нейропротективных средств. Процессы, происходящие в зоне пренумбры в разных временных точках, представлены в таблице 2. Именно пенумбра является главной мишенью терапии в первые часы и дни после развития повреждения мозга. Длительность существования пенумбры индивидуальна у каждого больного и определяет границы временного периода, внутри которого с наибольшей эффективностью могут проводиться лечебные мероприятия (терапевтическое окно).

Анализ фармакодинамических эффектов Цитофлавина® показывает, что именно зона пенумбры является эффективной мишенью действия препарата.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОФЛАВИНА® ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Представленные в базе данных РИНЦ публикации, посвященные результатам клинического применения препарата Цитофлавин® при различных патологических состояниях, могут быть объединены в несколько групп исходя из нозологического принципа. Так, применению препарата при сосудистых заболеваниях нервной системы посвящено несколько исследовательских работ [40, 61–68].

В исследовании А.А. Агафьина и соавт. [61] была показана эффективность Цитофлавина® у больных с острым ишемическим инсультом, его применение в раннем восстановительном периоде обеспечивало высокую клиническую эффективность (89,4 %), положительную динамику неврологического статуса хотя бы по одному симптому (94 %), статистически значимое увеличение показателей двигательной активности и речевой функции. Препарат улучшал концентрацию внимания и запоминание, увеличивал скорость сенсомоторных реакций, повышал объем краткосрочной и долговременной памяти, улучшал социальную адаптацию и качество жизни пациентов, положительно влиял на биоэлектрическую активность головного

мозга у больных. Наиболее заметный лечебный эффект Цитофлавина® наблюдался в отношении таких проявлений инсульта, как поражение пирамидного тракта, чувствительные и речевые нарушения.

В работе О. Юденковой [68] показано, что при раннем начале введения Цитофлавина® на госпитальном этапе в сочетании с 10–дневным курсовым внутривенным введением препарата летальность при остром нарушении мозгового кровообращения снижается с 40 до 26 %, при этом в более ранние сроки отмечался пробуждающий эффект в отношении глубины нарушения сознания, а также снижение очаговой неврологической симптоматики. Продемонстрирована эффективность Цитофлавина® в составе комплексной стандартной консервативной терапии геморрагического инсульта [65]. Результаты лечения заключались в снижении госпитальной летальности; более быстрой активации сознания, опережающей группу сравнения; уменьшении выраженности неврологических симптомов и улучшении функционального исхода к моменту выписки больных из стационара. В этих публикациях указывалось, что Цитофлавин® улучшал коронарный и мозговой кровоток, активировал метаболические процессы в ЦНС, восстанавливал сознание и когнитивно-мнестические функции мозга, способствовал коррекции рефлекторных нарушений и расстройств чувствительности. Благодаря особенностям своего состава, препарат оказывал метаболитропное, энергокорректирующее действие, активировал сукцинатгидразное окисление, увеличивал содержание гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге через шунт Робертса, восстанавливал как НАД-, так и ФАД-зависимые звенья цикла Кребса, ингибировал реакции окислительного стресса.

Применение препарата при хронических нарушениях мозгового кровообращения и их последствиях — дисциркуляторной энцефалопатии — рассматривалось в работах [67, 69, 70]. Показано, что фармакологические эффекты Цитофлавина® обусловлены активизацией аэробного метаболизма нейронов и клеток глии, что приводит к увеличению уровня утилизации глюкозы и в итоге к повышению образования АТФ [64, 71–73]. Препарат был способен не только повышать образование в митохондриях АТФ, но и угнетать избыточную продукцию свободных радикалов, препятствуя развитию оксидантного стресса

и перекисного окисления липидов, способствуя восполнению дефицита ГАМК. У больных с дисциркуляторной энцефалопатией, получавших Цитофлавин®, улучшилось состояние когнитивных функций, уменьшилась выраженность тревожных и депрессивных расстройств. По мнению исследователей, подобные эффекты свидетельствуют о повышении качества процессов обмена информацией между нейронами, что подразумевает возможность воздействия на обмен нейромедиаторов, модуляцию сигнальных процессов, процессов формирования отростков нейронов и синаптогенез. Показано, что к концу 1-го месяца курсового лечения таблетированной формой Цитофлавина® регресс очаговой неврологической симптоматики был более выраженным, чем в группе плацебо: объективная положительная динамика неврологического статуса отмечалась соответственно у 81 % больных против 23 % больных в контрольной группе [67].

Среди публикаций, посвященных другим заболеваниям нервной системы, необходимо отметить эффективность Цитофлавина® при черепно-мозговых травмах [74, 75] у новорожденных с церебральной ишемией [76]. Показано, что в острой фазе радикуломиелоишемии введение Цитофлавина® в дозе 10 мл на протяжении 10 дней достоверно восстанавливает функции как нейронов, так и проводников спинного мозга, о чем свидетельствуют регресс неврологических симптомов и положительная динамика электронейромиографических показателей [64].

Самостоятельным направлением применения Цитофлавина® является применение препарата в качестве антиастенического средства [64, 77, 78]. Показано, что препарат при курсовой терапии (100 таблеток в течение 25 дней) приводит к достоверному уменьшению выраженности как астенического, так и невротического синдромов. Применение Цитофлавина® характеризовалось быстрым наступлением клинического эффекта и отсутствием синдрома привыкания. Антиастеническое действие препарата также проявлялось при абстинентных и аддиктивных синдромах — алкоголизме и наркоманиях [79, 80].

Во время эпидемии новой коронавирусной инфекции особое значение приобрело применение препарата для профилактики синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Основанием для применения являются не только системное антигипоксическое действие сукцината, характерное также для препаратов Реамберин® и Ремаксол® того же производителя, нашедших применение в клинической практике при этом заболевании [81–83], но и более выраженное влияние Цитофлавина® на эндотелий-зависимые звенья патогенеза [84, 85] и митохондриальную дисфункцию, связанные с прямым влиянием вируса на клетки [86, 87].

В работе А.А. Wadawy [88] показано, что при COVID-19 концентрация НАД⁺ в клетках, необходимая для окисления, и количество АТФ, предназначенное для фосфорилирования субстратов анаэробного гликолиза, критически

снижаются. Именно это обстоятельство играет роль в патогенезе COVID-19, возникающем у тучных людей, пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа в сочетании с COVID-19, и у возрастных больных. В связи с этим автор предлагает использовать в терапии таких пациентов никотинамид и показывает, что коктейли с никотинамидом оказывают выраженное лечебное действие при COVID-19, особенно у пациентов пожилого возраста. В этой ситуации присутствие в составе Цитофлавина® никотинамида расценивается как преимущество по сравнению с другими сукцинатсодержащими средствами.

На этапе постковидной реабилитации Цитофлавин® активно используется как антиастеническое средство и корректор когнитивных нарушений, характерных для постковидного синдрома [86, 89–91]. Показано, что включение курсового внутривенного введения Цитофлавина® в схему комплексной реабилитации постковидного синдрома позволяло достоверно улучшить общее функциональное состояние организма, снизить уровень депрессии и астенизации, повысить толерантность к физическим нагрузкам. При этом сокращалось количество жалоб на головокружение, головную боль, снижение умственной работоспособности. Улучшались показатели внимания, регуляторных и зрительно-пространственных навыков, оперативной памяти и ассоциативного мышления, качества жизни.

Исследовалось применение Цитофлавина® при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [92–94]. Показано, что курсовое применение таблетированной формы Цитофлавина® оказывает положительное влияние на процессы ремоделирования миокарда, а также на функцию эндотелия, предотвращая развитие эндотелиальной дисфункции. Положительное влияние препарата выражалось в коррекции уровня повреждающих эндотелий факторов — снижении уровня окисленных липопротеидов и предотвращении повышения уровня гомоцистеина, ФНОα и ИЛ-8. Под влиянием Цитофлавина® отмечалось снижение уровня Д-димеров и предотвращение снижения антикоагулянта антитромбина III.

В ряде работ выполнена оценка эффективности Цитофлавина® при других патологических процессах и состояниях организма. Так, П.С. Маркевич [64] представил данные о эффективности применения препарата в реанимационной практике при лечении токсических коматозных состояний. Показано, что внутривенное капельное введение Цитофлавина® приводит к сокращению длительности коматозного состояния, снижению частоты развития отека головного мозга, снижению летальности по сравнению с группой, получавшей традиционную интенсивную терапию.

В работе В.В. Никонова и соавт. [95] продемонстрирована эффективность Цитофлавина® в составе комплексной инфузионной терапии при травматическом шоке, способность препарата повышать рН крови, повышать ее буферные свойства, устранять развитие лактацидоза

и симптомов травматического эндотоксикоза, ускорять процессы восстановления уровня гемоглобина и эритроцитов, активизировать механизмы неспецифической иммунорезистентности.

П.С. Маркевич [96] показал эффективность препарата при диабетической микроангиопатии и полинейропатии стоп, связанную с улучшением микроциркуляции в зоне ангиопатии, улучшением трофики тканей и их регенераторного потенциала.

В.П. Ганапольский и соавт. [97] продемонстрировали способность курсового применения таблетированной формы Цитофлавина® поддерживать функциональную активность ЦНС в условиях высокогорья, а также профилактическую активность препарата в отношении синдромов горной дезадаптации — острой горной болезни, высокогорного отека мозга и отека легких.

В работе С.В. Оковитого [98] представлены данные о формировании среди спортсменов высокой квалификации, занимающихся циклическими видами спорта, синдрома эндогенной интоксикации, возникающего как следствие чрезмерных физических нагрузок и сопровождающегося изменением реологических свойств крови, параметров гемостаза, нарушением микроциркуляции, повреждением биологических мембран, снижением функционального состояния жизненно важных органов и систем организма. Отмечается, что формирующийся при нагрузках дефицит субстратов и кислорода приводит к появлению гипоксии с последующим развитием ишемии, что ограничивает энергопродукцию в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Разрушение белков вследствие развивающейся ишемии сопровождается высвобождением мочевины, креатинина и аммиака, что обуславливает сдвиг кислотно-основного состояния в сторону ацидоза, который способствует агрегации тромбоцитов, эритроцитов и нарушению трофики тканей. Подобное образование и накопление эндогенных токсических веществ создает порочный круг, в котором эндогенные токсины являются следствием нарушения обмена веществ в клетке и в то же время сами оказывают повреждающее действие на клеточные структуры и метаболические процессы. Поступление разных эндогенных токсических продуктов приводит к активации симпатико-адреналовой системы с последующим выбросом глюкокортикоидов, катехоламинов, цитокинов, серотонина, гистамина и других биологически активных веществ. При значительных и продолжительных физических и психоэмоциональных нагрузках нарушение функций органов естественной детоксикации приводит к развитию иммуносупрессивного состояния, сопровождающегося инфекционно-воспалительными, аллергическими, аутоиммунными и другими заболеваниями. В ряде работ по изучению влияния на спортсменов комбинированного препарата Цитофлавин® отмечали достоверный рост адаптации к физической нагрузке, тренированности организма и его энергетического обеспечения [99, 100], а также наблюдали

улучшение психоэмоционального состояния спортсменов и интегрального показателя «спортивной формы» [101].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящем обзоре литературы данные раскрывают патогенетически и фармакодинамически обоснованные направления применения метаболического корректора энергозависимых и гипоксических состояний Цитофлавина® при различных патологических процессах в ЦНС и сердечно-сосудистых заболеваниях. Продemonстрировано, что при ишемических нарушениях мозгового и коронарного кровотока эффекты препарата сконцентрированы на зоне пенумбры (ишемической полутени), в которой в определенные сроки сохраняется возможность поддержания жизнедеятельности клеток с последующим частичным восстановлением их функциональной активности. При внутривенном введении препарата к метаболической активности Цитофлавина® присоединяется его влияние на эндотелиальные клетки и восстановление микроциркуляции, усиление кислородтранспортной функции крови. Среди новых направлений применения препарата перспективным является использование Цитофлавина® в комплексной терапии черепно-мозговых травм, травматического шока, острого респираторного дистресс-синдрома, различных формах токсических поражений ЦНС, синдрома полиорганной недостаточности, постковидного синдрома.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.Е. Ким — разработка общей концепции; А.Е. Ким, Е.Б. Шустов, В.П. Ганапольский — написание статьи, анализ данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The contribution of the authors. Hereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.E. Kim — general concept discussion; A.E. Kim, E.B. Shustov, V.P. Ganapolsky — manuscript drafting, writing and pilot data analyses.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

The source of financing. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новиков В.С., Голянич В.В., Шустов Е.Б. Физиология экстремальных состояний. Санкт-Петербург: Наука, 1998. 247 с.
2. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия. Москва: Медицина, 1967. 368 с.
3. King A.B., Robinson S.M. Ventilation response to hypoxia and acute mountain sickness // *Aerosp Med*. 1972. Vol. 43, N. 4. P. 419–421.
4. Коваленко Е.А. Изменения напряжения кислорода в тканях при гипоксии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва: М-во здравоохранения СССР, 1966. 31 с.
5. Dransfield D.T., Aprille J.R. The influence of hypoxia and anoxia on distribution of adenine nucleotides in isolated hepatocytes // *Arch Biochem Biophys*. 1994. Vol. 313, N. 1. P. 156–165. doi: 10.1006/abbi.1994.1372
6. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противоиокислительные вещества. Ленинград: Наука, 1985. 230 с.
7. Виноградов В.М., Смирнов А.В. Антигипоксанты — важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена. В кн.: Материалы конференции: «Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы». Т. 1. Санкт-Петербург: ВМА, 1994. 23 с.
8. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема // *Фармакология и токсикология*. 1985. Т. 48, № 4. С. 9–20.
9. Драгуза М.Д. Влияние цитохрома С на некоторые энергетические физиологические реакции и биоэнергетические процессы при гипоксической гипоксии // *Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний*. 1979. № 1. С. 54–58.
10. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., и др. Очерки спортивной фармакологии. Т. 2. Векторы фармакопротекции / под ред. Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба. Москва, Санкт-Петербург: Айсинг, 2014. 448 с.
11. Кораблев М.В., Лукиенко П.И. Противогипоксические средства. Минск: Беларусь, 1976. 128 с.
12. Кулинский В.И., Ольховский И.А. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях — резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов // *Успехи современной биологии*. 1992. Т. 112, № 5–6. С. 697–714. EDN: TSZWNN
13. Лукьянова Л.Д. Проблемы фармакологической коррекции гипоксии и поиска антигипоксантов. В кн.: Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. Москва, 1990. С. 184–216.
14. Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б. Острая и хроническая гипоксия. В кн.: Проблемы космической биологии. Т. 35. Москва: Наука, 1977. 320 с.
15. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001. Т. 64, № 3. С. 76–80. EDN: MPJPFX
16. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике // *Клиническая медицина*. 2012. Т. 90, № 9. С. 63–68. EDN: PUHHAZ
17. Полтавченко Г.М., Елисеев В.В., Аксенова Н.В. Участие адениновых нуклеотидов и производных аденозина в механизмах адаптации к гипоксии. В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Москва, 1988. 104 с.
18. Сейфулла Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов // *Фармакология и токсикология*. 1990. Т. 53, № 6. С. 3–10.
19. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Регуляция эритропоэза: Физиологические и клинические аспекты. Москва: Медицина, 1987. 271 с.
20. Малюк В.И. Повышение устойчивости организма к повреждению с помощью метаболитов трикарбонового цикла и фармакологическая коррекция гипоксических состояний. В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Ижевск, 1988.
21. Wolff A.A., Rotmensch H.H., Stanley W.C., Ferrari R. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: The clinicians' perspective // *Heart Fail Rev*. 2002. Vol. 7, N. 2. P. 187–203. doi: 10.1023/A:1015384710373
22. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: A review // *Curr Med Res Opin*. 2003. Vol. 19, N. 7. P. 661–672. doi: 10.1185/030079903125002261
23. Hermann H.P. Energetic stimulation of the heart // *Cardiovasc Drug Ther*. 2001. Vol. 15, N. 5. P. 405–411. doi: 10.1023/A:1013389522405
24. Geromel V., Darin N., Chrétien D., et al. Coenzyme Q10 and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: Rationale and comparative benefits // *Mol Genet Metab*. 2002. Vol. 77, N. 1–2. P. 21–30. doi: 10.1016/S1096-7192(02)00145-2
25. Chaitman B.R. Efficacy and safety of a metabolic modulator drug in chronic stable angina: Review of evidence from clinical trials // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2004. Vol. 9, N. 1S. P. S47–S64. doi: 10.1177/107424840400900105
26. Андрианов В.П., Бойцов С.А., Смирнов А.В., и др. Применение антигипоксантов олифена и амтизола для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью кровообращения IIБ стадии // *Терапевтический архив*. 1996. Т. 68, № 5. С. 74–78. EDN: SAQMYT
27. Гипоксен. Применение в клинической практике (основные эффекты, механизм действия, применение). Москва, 2003. 16 с.
28. Гуревич К.Г. Применение триметазидина в современной клинической практике // *Фарматека*. 2006. № 5. С. 62–65.
29. Перепеч Н.Б., Недошивин А.О., Кутузова А.Э., и др. Олифен в терапии ишемической болезни сердца — первые результаты и перспективы клинического применения // *Международные медицинские обзоры*. 1993. Т. 1, № 4. С. 328–333.
30. Оковитый С.В., Гайворонский В.В., Куликов А.Н., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология антигипоксантов. В кн.: Оковитый С.В., Гайворонский В.В., Куликов А.Н., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология: избранные лекции. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 30–39.
31. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине // *Анестезиология и реаниматология*. 1998. № 2. С. 50–55.
32. Семиголовский Н.Ю. Применение антигипоксантов в остром периоде инфаркта миокарда // *Анестезиология и реаниматология*. 1998. № 2. С. 56–59.
33. Копцов С.В., Вахрушев А.Е., Павлов Ю.В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2002. № 2. С. 54–56.
34. Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю. Современные реалистичности клинического применения антигипоксантов // *ФАРМиндекс: практик*. 2002. № 3. С. 102–122.
35. Смирнов В.С., Кузьмич М.К. Гипоксен. Санкт-Петербург: ФАРМиндекс, 2001. 103 с.

36. Зарубина И.В. Основные метаболические эффекты аптигипоксантов и их энергетическое обеспечение: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Санкт-Петербург: ВМА им. С.М. Кирова, 1999. 40 с.
37. Попова Т.Е. Особенности развития и коррекции гипоксии у больных с ишемическим инсультом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2001. 22 с.
38. Ивницкий Ю.Ю., Головки А.И., Софронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. Санкт-Петербург: ООО «Оздоровительные технологии», 1998. 82 с.
39. Биттирова А.Э. Фармакодинамика цитофлавина // Международный журнал экспериментального образования. 2014. № 1–2. С. 158–160. EDN: RTEVJJ
40. Одинак М.М., Скворцова В.И., Вознюк И.А., и др. Оценка эффективности цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 12. С. 29–36. EDN: NZFBKF
41. Суслина З.А., Романцов М.Г., Коваленко А.Л., и др. Терапевтическая эффективность инфузионного раствора цитофлавина при неотложном состоянии // Клиническая медицина. 2010. Т. 88, № 4. С. 61–66. EDN: MUPEZN
42. Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г., и др. Современные подходы к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111, № 1. С. 27–32. EDN: PXKKZB
43. Шустов Е.Б., Оковитый С.В. Экс-орфаные рецепторы как мишени для потенциальных лекарственных средств // Биомедицина. 2015. № 2. С. 15–29. EDN: TYPPPH
44. He W., Miao F.J.-P., Lin D.C.-H., et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors // Nature. 2004. Vol. 429, N. 6988. P. 188–193. doi: 10.1038/nature02488
45. Peti-Peterdi J. High glucose and renin release: The role of succinate and GPR91 // Kidney International. 2010. Vol. 78, N. 12. P. 1214–1217. doi: 10.1038/ki.2010.333
46. Peti-Peterdi J. Mitochondrial TCA cycle intermediates body fluid and acid-base balance // J Clin Investig. 2013. Vol. 123, N. 7. P. 2788–2790. doi: 10.1172/JCI68095
47. Robben J.H., Fenton R.A., Vargas S.L., et al. Localization of the succinate receptor in the distal nephron and its signaling in polarized MDCK cells // Kidney International. 2009. Vol. 76, N. 12. P. 1258–1267. doi: 10.1038/ki.2009.360
48. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49, № 9. С. 3–7. EDN: ULGYVH doi: 10.30906/0023-1134-2015-49-9-3-7
49. Högberg C., Gidlöf O., Tan C., et al. Succinate independently stimulates full platelet activation via cAMP and phosphoinositide 3-kinase- β signaling // J Thromb Haemost. 2011. Vol. 9, N. 2. P. 361–372. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04158.x
50. Aguiar C.J., Rocha-Franco J.A., Sousa P.A., et al. Succinate causes pathological cardiomyocyte hypertrophy through GPR91 activation // Cell Commun Signal. 2014. Vol. 12, N. 1. ID 78. doi: 10.1186/s12964-014-0078-2
51. Tonack S., Tang C., Offermanns S. Endogenous metabolites as ligands for G protein-coupled receptors modulating risk factors for metabolic and cardiovascular disease // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013. Vol. 304, N. 4. P. H501–H513. doi: 10.1152/ajpheart.00641.2012
52. Deen P.M.T., Robben J.H. Succinate receptors in the kidney // J Am Soc Nephrol. 2011. Vol. 22, N. 8. P. 1416–1422. doi: 10.1681/ASN.2010050481
53. Ariza A.C., Deen P.M.T., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions // Front Endocrinol. 2012. Vol. 3. ID 22. doi: 10.3389/fendo.2012.00022
54. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. Москва: РАН, 2019. 215 с.
55. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системе регуляции // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011. № 1. С. 3–19. EDN: PUPAXB
56. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2015. Т. 14, № 4. С. 35–41. EDN: VNVYFZ
57. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О. Нейрометаболическая терапия в восстановительном периоде ишемического инсульта: влияние на качество жизни и когнитивные функции // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8, № 2. С. 87–93. EDN: WXEUGT doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-87-93
58. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2014. Т. 13, № 4. С. 24–33. EDN: TNHKBT
59. Fisher M., Takano K. Ballierie's clinical neurology, cerebrovascular disease / V. Hachinski, editor. London, 1995. P. 279–296.
60. Амчеславский В.Г. Особенности мониторинга и интенсивной терапии критических состояний при острых церебральных повреждениях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 7. С. 43–56. EDN: LBEXNH
61. Агафьина А., Коваленко А., Румянцева С., и др. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование) // Врач. 2006. № 1. С. 60–65. EDN: KXFJYD
62. Вёрткин А.Л., Кнорринг Г.Ю., Семёнов Ф.А. Нейропротекторная терапия: знакомьтесь — препарат Цитофлавин // Амбулаторный прием. 2016. Т. 2, № 3. С. 14–18. EDN: XGSCXH
63. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К. Метааналитическая оценка клинической эффективности цитофлавина при неврологических заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 3. С. 28–39. EDN: YJVPGT doi: 10.17116/jnevro20171173128-39
64. Маркевич П.С., Даниленко С.В., Янкин А.В. Роль препарата «Цитофлавин» в клинической практике // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. № 3. С. 109–113. EDN: OOPOLL
65. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., и др. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование) // Главный врач Юга России. 2007. № 1. С. 15–17. EDN: YTAZJY
66. Федин А.И., Румянцева С.А. Применение цитофлавина у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения //

- Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2005. Т. 6, № 2. С. 119–122. EDN: NRTINT
- 67.** Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., и др. Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование) // Главный врач Юга России. 2007. Т. 12, № 4. С. 29–34. EDN: YSHJBE
- 68.** Юденкова О., Жуков В. Применение цитофлавина в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии // Врач. 2006. № 5. С. 67–70. EDN: JVNQVF
- 69.** Суслина З.А., Ключева Е.Г., Пирадов М.А., и др. Эффективность цитофлавина при хронической ишемии головного мозга // Клиническая медицина. 2010. Т. 88, № 3. С. 50–53. EDN: MTHCKJ
- 70.** Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Осмаева З.Х. Цитофлавин: возможности метаболической терапии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Doctor.Ru. 2019. № 1. С. 14–19. doi: 10.31550/1727-2378-2019-156-1-14-19
- 71.** Болевич С.Б., Румянцева С.А., Силина Е.В., и др. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клинико-морфологическую картину ишемического инсульта // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2009. № 4. С. 108–111. EDN: KYKNCZ
- 72.** Лукьянова Л.Д. Материалы симпозиума: Новые возможности коррекции митохондриальной дисфункции в лечении неврологических заболеваний. Фармакология митохондриальных дисфункций // Consilium Medicum. 2007. Т. 9, № 8. С. 102–103. EDN: REKLJN
- 73.** Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С., и др. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления. Возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2000. Т. 1. С. 32–36. EDN: AOKPTO
- 74.** Кан Т.В., Симонова Н.В., Кан А.Ч. Эффективность цитофлавина в оптимизации фармакотерапии черепно-мозговой травмы // Российский неврологический журнал. 2022. Т. 27, № 2. С. 85–92. EDN: NRYQJZ doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-2-85-92
- 75.** Дерюгина А.В., Полозова А.В., Никольский В.О., Бояринов Г.А. Функциональные показатели эритроцитов и микроциркуляция головного мозга на фоне действия цитофлавина после черепно-мозговой травмы // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. Т. 83, № 1. С. 13–18. EDN: TFXPGM doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-1-13-18
- 76.** Джумагазиев А.А., Рахимова Л.Р. Применение метаболических препаратов для реабилитации новорожденных с церебральной ишемией // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия. 2015. № 5–6. С. 63–66.
- 77.** Котельникова М.А., Симонова Н.В. Эффективность цитофлавина в коррекции психоэмоционального статуса больных розацеа легкой и средней степени тяжести // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84, № 9. С. 39–44. EDN: UGKCPY doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-9-39-44
- 78.** Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., и др. Эффективность цитофлавина при лечении синдрома эмоционального выгорания // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 10. С. 66–70. EDN: VHCWIJ doi: 10.17116/jnevro201511510166-70
- 79.** Востриков В.В. Применение Цитофлавина в постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью // Психофармакология и биологическая наркологи́я. 2023. Т. 14, № 3. С. 193–201. EDN: FNEBZH doi: 10.17816/phbn567969
- 80.** Белов В.Г., Парфенов Ю.А., Оковитый С.В. Терапия синдрома алкогольной зависимости с использованием цитофлавина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 6–2. С. 54–57. EDN: QYLYYF
- 81.** Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Корпачева О.В., и др. О возможности использования группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19 // Общая реаниматология. 2021. Т. 17, № 3. С. 78–98. EDN: CJNOKI doi: 10.15360/1813-9779-2021-3-78-98
- 82.** Орлов Ю.П., Афанасьев В.В., Хиленко И.А. Перспектива сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19 // Антибиотики и химиотерапия. 2021. Т. 66, № 1–2. С. 65–74. EDN: KQGGIX doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-65-74
- 83.** Шаповалов К.Г., Цыденпилов Г.А., Лукьянов С.А., и др. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. Т. 83, № 10. С. 40–43. EDN: RQIGSB doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43
- 84.** Vassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Orfanos S.E. Endothelial damage in acute respiratory distress syndrome // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, N. 22. ID 8793. doi: 10.3390/ijms21228793
- 85.** Иванов М.Б., Шустов Е.Б., Литвинцев Б.С., и др. Эндотелиальная дисфункция как звено патогенеза COVID-19 // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2020. Т. 21. С. 884–903. EDN: RWFBOX
- 86.** Терешин А.Е., Кирьянова В.В., Решетник Д.А. Коррекция митохондриальной дисфункции в комплексной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 8. С. 25–29. EDN: TJZMSC doi: 10.17116/jnevro202112108125
- 87.** Mokhtari T., Hassani F., Ghaffari N., et al. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms // J Mol Histol. 2020. Vol. 51, N. 6. P. 613–628. doi: 10.1007/s10735-020-09915-3
- 88.** Badawy A.A.B. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: Starting with nicotinamide // Biosci Rep. 2020. Vol. 40, N. 10. ID BSR20202856. doi: 10.1042/BSR20202856
- 89.** Филиппова Н.В., Шульдяков А.А., Барыльник Ю.Б., и др. Метаболическая поддержка пациентов с легкими (додементными) когнитивными расстройствами, перенесших COVID-19 // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84, № 12. С. 3–8. EDN: BTVECJ doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-3-8
- 90.** Stefano G.B., Ptacek R., Ptackova H., et al. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce “Brain Fog” and results in behavioral changes that favor viral survival // Med Sci Monit. 2021. Vol. 27. ID e930886. doi: 10.12659/MSM.930886
- 91.** Wood E., Hall K.H., Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 ‘long-haulers’? // Chronic Dis Transl Med. 2021. Vol. 7, N. 1. P. 14–26. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.11.002
- 92.** Будневский А.В., Семенкова Г.Г., Чернов А.В., Кокорева Л.В. Оценка эффективности лечения больных хронической сердечной недостаточностью с применением цитофлавина // Прикладные информационные аспекты медицины. 2013. Т. 16, № 2. С. 85–88. EDN: SBIODF

93. Василенко В.С., Лопатин З.В. Опыт использования препарата цитофлавин для профилактики кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта // Крымский терапевтический журнал. 2019. № 1. С. 72–76. EDN: GTTMO

94. Иванов А.П., Эльгардт И.А. Место цитофлавина в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017. Т. 10, № 5. С. 16–19. EDN: WVZZH doi: 10.17116/kardio201710516-19

95. Никонов В.В., Павленко А.Ю., Белецкий А.В., Кривобок В.И. Цитофлавин в коррекции гомеостаза у пациентов в остром периоде политравмы // Медицина неотложных состояний. 2012. № 1. С. 47–51. EDN: RBPKNJ

96. Маркевич П.С. Применение цитофлавина при комплексной терапии синдрома диабетической стопы, осложненного трофическими язвами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Улан-Удэ, 2013. 21 с.

97. Ганопольский В.П., Матыцин В.О., Гринчук С.С., и др. Возможности и перспективы применения цитофлавина для повы-

шения резервов адаптации специалистов, работающих в горных условиях // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64, № 5–6. С. 49–53. EDN: IEVKEV doi: 10.24411/0235-2990-2019-100031

98. Оковитый С.В., Радько С.В. Применение сукцинатов в спорте // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015. Т. 92, № 6. С. 59–65. EDN: VIYYBB doi: 10.17116/kurort2015659-65

99. Бузник Г.В., Родичкин П.В. Фармакологическая коррекция адаптационной астении у спортсменов высокого класса // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. Т. 21, № 3. С. 263–271. EDN: PAPZVC doi: 10.17816/RCF567787

100. Крылова И.Б., Селина Е.Н. Уридин повышает выносливость и улучшает восстановление работоспособности экспериментальных животных после физической нагрузки // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 2. С. 97–104. EDN: LDOCYR doi: 10.17816/phbn501570

101. Косинец В.А., Столбицкий В.В., Штурич И.П. Опыт применения цитофлавина в спортивном питании // Клиническая медицина. 2012. Т. 90, № 7. С. 56–59. EDN: RBINKP

REFERENCES

- Novikov VS, Golyanich VV, Shustov EB. *Physiology of extreme states*. Saint Petersburg: Nauka Publ.; 1998. 247 p. (In Russ.)
- Van Lir E, Stiknei K. *Hypoxia*. Moscow: Meditsina Publ.; 1967. 368 p. (In Russ.)
- King AB, Robinson SM. Ventilation response to hypoxia and acute mountain sickness. *Aerosp Med*. 1972;43(4):419–421.
- Kovalenko EA. *Changes in tissue oxygen tension in hypoxia* [dissertation abstract]. Moscow: M-vo zdravookhraneniya SSSR; 1966. 31 p. (In Russ.)
- Dransfield DT, Aprille JR. The influence of hypoxia and anoxia on distribution of adenine nucleotides in isolated hepatocytes. *Arch Biochem Biophys*. 1994;313(1):156–165. doi: 10.1006/abbi.1994.1372
- Abramova ZhI, Oksengendler GI. *Humans and antioxidants*. Leningrad: Nauka; 1985. 230 p. (In Russ.)
- Vinogradov VM, Smirnov AV. Antihypoxants are an important step toward developing the pharmacology of energy metabolism. In: *Proceedings of the conferences: «Antihypoxants and actoprotectors: results and prospects»*. Vol. 1. Saint Petersburg: VMA; 1994. 23 p. (In Russ.)
- Vinogradov VM, Uryupov OYu. Hypoxia as a pharmacologic problem. *Pharmacology and toxicology*. 1985;48(4):9–20. (In Russ.)
- Draguzya MD. Effects of cytochrome C on some energetic physiologic responses and bioenergetic processes in hypoxic hypoxia. *Special and clinical physiology of hypoxic conditions*. 1979;(1):54–58. (In Russ.)
- Karkishchenko NN, Uiba VV, Karkishchenko VN, et al. *Essays on sports pharmacology. Vol. 2. Vectors of pharmacoprotection*. Karkishchenko NN, Uiba VV, editors. Moscow, Saint Petersburg: Aising; 2014. 448 p. (In Russ.)
- Korablev MV, Lukienko PI. *Anti-hypoxic agents*. Minsk: Belarus; 1976. 128 p. (In Russ.)
- Kulinskii VI, Ol'khovskii IA. Two adaptive strategies in unfavorable conditions — resistant and tolerant. Role of hormones and receptors. *Biology Bulletin Reviews*. 1992;112(5–6):697–714. (In Russ.) EDN: TSZWNH
- Luk'yanova LD. Problems of pharmacological correction of hypoxia and search for antihypoxants. In: *Cellular mechanisms of realization of pharmacological effect*. Moscow; 1990. P. 184–216. (In Russ.)
- Malkin VB, Gippenreiter EB. Acute and chronic hypoxia. In: *Problems of space biology. Vol. 35*. Moscow: Nauka; 1977. 320 p. (In Russ.)
- Okovityi SV, Smirnov AV. Antihypoxants (a lecture). *Experimental and clinical pharmacology*. 2001;64(3):76–80. (In Russ.) EDN: MPJPFX
- Okovity SV, Sukhanov DS, Zaplutanov VA, Smagina AN. Antihypoxants in current clinical practice. *Clinical medicine (Russian journal)*. 2012;90(9):63–68. (In Russ.) EDN: PUHHAZ
- Poltavchenko GM, Eliseev VV, Aksenova NV. Participation of adenine nucleotides and adenosine derivatives in the mechanisms of adaptation to hypoxia. In: *Pharmacological correction of hypoxic conditions*. Moscow; 1988. 104 p. (In Russ.)
- Seifulla RD, Borisova IG. Problems in the pharmacology of antioxidants. *Pharmacology and toxicology*. 1990;53(6):3–10. (In Russ.)
- Pavlov AD, Morshchakova EF. *Regulation of erythropoiesis: Physiologic and clinical aspects*. Moscow: Meditsina; 1987. 271 p. (In Russ.)
- Malyuk VI. Increase of organism resistance to damage with the help of tricarboxylic cycle metabolites and pharmacological correction of hypoxic conditions. In: *Pharmacologic correction of hypoxic states*. Izhevsk; 1988. (In Russ.)
- Wolff AA, Rotmensch HH, Stanley WC, Ferrari R. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: The clinicians' perspective. *Heart Fail Rev*. 2002;7(2):187–203. doi: 10.1023/A:1015384710373
- Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: A review. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(7):661–672. doi: 10.1185/030079903125002261
- Hermann HP. Energetic stimulation of the heart. *Cardiovasc Drug Ther*. 2001;15(5):405–411. doi: 10.1023/A:1013389522405
- Geromel V, Darin N, Chrétien D, et al. Coenzyme Q10 and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: Rationale and comparative benefits. *Mol Genet Metab*. 2002;77(1–2):21–30. doi: 10.1016/S1096-7192(02)00145-2

25. Chaitman BR. Efficacy and safety of a metabolic modulator drug in chronic stable angina: Review of evidence from clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2004;9(1S):S47–S64. doi: 10.1177/107424840400900105
26. Andrianov VP, Boitsov SA, Smirnov AV, et al. Treatment of chronic circulation insufficiency stage IIB with antihypoxants olifen and amthizol. *Therapeutic archive.* 1996;68(5):74–78. (In Russ.) EDN: SAQMYT
27. *Hypoxen. Application in clinical practice (main effects, mechanism of action, use).* Moscow; 2003. 16 p. (In Russ.)
28. Gurevich KG. Use of trimetazidine in modern clinical practice. *Farmateka.* 2006;(5):62–65. (In Russ.)
29. Perepech NB, Nedoshivin AO, Kutuzova AEh, et al. Olifen in the therapy of ischemic heart disease — first results and prospects for clinical use. *International Medical Reviews.* 1993;1(4):328–333. (In Russ.)
30. Okovity SV, Gaivoronsky VV, Kulikov AN, Shulenin SN. Clinical pharmacology of antihypoxants. In: Okovity SV, Gaivoronsky VV, Kulikov AN, Shulenin SN. *Clinical pharmacology: selected lectures.* Moscow: GEOTAR-Media, 2009. P. 30–39. (In Russ.)
31. Smirnov AV, Krivoruchko BI. *Antihypoxants in emergency medicine. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 1998;(2):50–55. (In Russ.)
32. Semigolovskii NYu. Use of antihypoxants in the acute period of myocardial infarction. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 1998;(2):56–59. (In Russ.)
33. Koptsov SV, Vakhrushev AE, Pavlov YuV. Modern aspects of antihypoxant use in critical care medicine. *New Saint Petersburg Medical Gazette.* 2002;(2):54–56. (In Russ.)
34. Kostyuchenko AL, Semigolovskii NYu. Current realities of clinical use of antihypoxants. *PHARMindex: practitioner.* 2002;(3):102–122. (In Russ.)
35. Smirnov VS, Kuz'mich MK. *Hypoxene.* Saint Petersburg: PHARMindex; 2001. 103 p. (In Russ.)
36. Zarubina IV. *Main metabolic effects of antihypoxants and their energy supply* [dissertation abstract]. Saint Petersburg: VMA im. S.M. Kirova; 1999. 40 p. (In Russ.)
37. Popova TE. *Features of development and correction of hypoxia in patients with ischemic stroke* [dissertation abstract]. Moscow; 2001. 22 p. (In Russ.)
38. Ivnitskii YuYu, Golovko AI, Sofronov GA. *Amber acid in the system of means of metabolic correction of the functional state of resistance of the organism.* Saint Petersburg: Wellness Technologies LLC; 1998. 82 p. (In Russ.)
39. Bittirova AE. Pharmacodynamics of cytoflavin. *International Journal of Experimental Education.* 2014;(1-2):158–160. (In Russ.) EDN: RTEVJJ
40. Odinak MM, Skvortsova VI, Vozniuk IA, et al. Efficacy of cytoflavin in patients in the acute ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010;110(12):29–36. EDN: NZFBKF
41. Suslina ZA, Romantsov MG, Kovalenko AL, et al. Therapeutic efficacy of cytoflavin infusion solution in the acute care setting. *Clinical medicine (Russian journal).* 2010;88(4):61–66. (In Russ.) EDN: MUPEZN
42. Rogatkin SO, Volodin NN, Degtiareva MG, et al. Current approaches to cerebroprotective treatment of premature newborns in reanimation and intensive care departments. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2011;111(1):27–32. (In Russ.) EDN: PXXXZB
43. Shustov EB, Okovity SV. Ex-orphan receptors as targets for potential medicines. *Journal biomed.* 2015;(2):15–29. (In Russ.) EDN: TYYPFH
44. He W, Miao FJ-P, Lin DC-H, et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature.* 2004;429(6988):188–193. doi: 10.1038/nature02488
45. Peti-Peterdi J. High glucose and renin release: The role of succinate and GPR91. *Kidney International.* 2010;78(12):1214–1217. doi: 10.1038/ki.2010.333
46. Peti-Peterdi J. Mitochondrial TCA cycle intermediates body fluid and acid-base balance. *J Clin Investig.* 2013;123(7):2788–2790. doi: 10.1172/JCI68095
47. Robben JH, Fenton RA, Vargas SL, et al. Localization of the succinate receptor in the distal nephron and its signaling in polarized MDCK cells. *Kidney International.* 2009;76(12):1258–1267. doi: 10.1038/ki.2009.360
48. Okovity SV, Rad'ko SV, Shustov EB. Succinate receptors (SUCNR1) as a potential target for pharmacotherapy. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2015;49(9):3–7. (In Russ.) EDN: ULGVVH doi: 10.30906/0023-1134-2015-49-9-3-7
49. Högberg C, Gidlöf O, Tan C, et al. Succinate independently stimulates full platelet activation via cAMP and phosphoinositide 3-kinase-β signaling. *J Thromb Haemost.* 2011;9(2):361–372. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04158.x
50. Aguiar CJ, Rocha-Franco JA, Sousa PA, et al. Succinate causes pathological cardiomyocyte hypertrophy through GPR91 activation. *Cell Commun Signal.* 2014;12(1):78. doi: 10.1186/s12964-014-0078-2
51. Tonack S, Tang C, Offermanns S. Endogenous metabolites as ligands for G protein-coupled receptors modulating risk factors for metabolic and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;304(4):H501–H513. doi: 10.1152/ajpheart.00641.2012
52. Deen PMT, Robben JH. Succinate receptors in the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1416–1422. doi: 10.1681/ASN.2010050481
53. Ariza AC, Deen PMT, Robben JH. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol.* 2012;3:22. doi: 10.3389/fendo.2012.00022
54. Lukyanova LD. *Signaling mechanisms of hypoxia.* Moscow: RAS; 2019. 215 p. (In Russ.)
55. Lukyanova LD. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2011;(1):3–19. (In Russ.) EDN: PUPAXB
56. Pozhilova EV, Novikov VE. Physiological and pathological value of cellular synthase of nitrogen oxide and endogenous nitrogen oxide. *Vestnik of the Smolensk State medical academy.* 2015;14(4):35–41. (In Russ.) EDN: VNVYFZ
57. Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO. Neurometabolic therapy in the recovery period of ischemic stroke: impact on quality of life and cognitive functions. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(2):87–93. (In Russ.) EDN: WXEUGT doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-87-93
58. Levchenkova OS, Novikov VE, Pogilova EV. Mitochondrial pore as a pharmacological target. *Vestnik of the Smolensk State medical academy.* 2014;13(4):24–33. (In Russ.) EDN: TNHKBT

59. Fisher M, Takano K. *Ballier's clinical neurology, cerebrovascular disease*. Hachinski V, editor. London; 1995. P. 279–296.
60. Amcheslavskii VG. Peculiarities of monitoring and intensive therapy of critical states in acute cerebral damage. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009;109(7):43–56. (In Russ.) EDN: LBEXNH
61. Agafina A, Kovalenko A, Romyantseva S, et al. Efficacy of the neurometabolic protector cytoflavin in ischemic stroke patients in the early recovery period (multicenter randomized trial). *The Doctor*. 2006;(1):60–65. (In Russ.) EDN: KXFJYD
62. Vertkin AL, Knorring GYu, Semenov FA. Neuroprotective therapy: meet the drug Cytoflavin. *Outpatient treatment*. 2016;2(3):14–18. (In Russ.) EDN: XGSCXH
63. Mazin PV, Sheshunov IV, Mazina NK. Meta-analytic assessment of parenteral cytoflavin effectiveness in different neurologic disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3):28–39. (In Russ.) EDN: YJVPJT doi: 10.17116/jnevro20171173128-39
64. Markevich PS, Danilenko SJ, Yankin AV. The priority directions of use of cytoflavin. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;(3):109–113. (In Russ.) EDN: OOPOLL
65. Fedin AI, Romyantseva SA, Piradov MA, et al. Efficacy of the neurometabolic protector cytoflavin in cerebral infarcts (multicenter randomized trial). *Glavnyi vrach Uga Russia*. 2007;(1):15–17. (In Russ.) EDN: YTAZJY
66. Fedin AI, Romyantseva SA. Cytoflavin use in patients with acute disorders of cerebral blood circulation. *Newsletter of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2005;6(2):119–122. (In Russ.) EDN: NRTINT
67. Fedin AI, Romyantseva SA, Piradov MA, et al. Clinical efficacy of cytoflavin in patients with chronic cerebral ischemia (multicenter placebo-controlled randomized trial). *Glavnyi vrach Uga Russia*. 2007;(4):29–34. (In Russ.) EDN: YSHJBE
68. Yudenkova O, Zhukov V. Cytoflavin use in the first hours of acute cerebrovascular ischemia development. *The Doctor*. 2006;(5):67–70. (In Russ.) EDN: JVNQVF
69. Suslina ZA, Klocheva EG, Piradov MA, et al. Efficacy of cytoflavin in chronic cerebral ischemia. *Clinical medicine (Russian journal)*. 2010;88(3):50–53. (In Russ.) EDN: MTHCKJ
70. Kamchatnov PR, Chugunov AV, Osmaeva ZKh. Cytoflavin: Metabolic therapy in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Doctor.Ru*. 2019;(1):14–19. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-156-1-14-19
71. Bolevich SB, Rumiantzeva SA, Silina EV, et al. Influence of early correction power and free-radical homeostasis on a clinical and morphological picture of the ischemic stroke. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2009;(4):108–111. (In Russ.) EDN: KYKNCZ
72. Luk'yanova LD. Proceedings of the symposium: New possibilities of mitochondrial dysfunction correction in the treatment of neurologic diseases. Pharmacology of mitochondrial dysfunction. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):102–103. (In Russ.) EDN: REKLJN
73. Maevskii EI, Grishina EV, Rozenfel'd AS, et al. Anaerobic formation of succinate and facilitation of its oxidation. Possible mechanisms of cell adaptation to oxygen starvation. *Medline.ru*. 2000;1:32–36. (In Russ.) EDN: AOKPTO
74. Kan TV, Simonova NV, Kan ACh. Efficacy of cytoflavin in optimizing the pharmacotherapy of traumatic brain injury. *Russian neurological journal*. 2022;27(2):85–92. (In Russ.) EDN: NRYQJZ doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-2-85-92
75. Deryugina AV, Polozova AV, Nikol'skii VO, Boyarinov GA. Indices of erythrocyte functioning and cerebral microcirculation on the background of cytoflavin action in the post-traumatic period of craniocerebral injur. *Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(1):13–18. (In Russ.) EDN: TFXPGM doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-1-13-18
76. Dzhumagaziev AA, Rakhimova LR. Use of metabolic agents in rehabilitation of newborns with cerebral ischemia. *Doctor.Ru*. 2015;(5–6):63–66. (In Russ.)
77. Kotel'nikova MA, Simonova NV. Efficacy of cytoflavin in correction of psychoemotional status of patients with mild to moderate rosacea diagnosis. *Experimental and clinical pharmacology*. 2021;84(9):39–44. (In Russ.) EDN: UGKCPY doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-9-39-44
78. Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA, et al. The efficacy of cytoflavin in the treatment of burnout syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(10):66–70. (In Russ.) EDN: VHCWIJ doi: 10.17116/jnevro201511510166-70
79. Vostrikov VV. The use of cytoflavin in the post-withdrawal period in patients with alcohol dependence. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(3):193–201. (In Russ.) EDN: FNEBZH doi: 10.17816/phbn567969
80. Belov VG, Parfenov IuA, Okovityi SV. Treatment of alcohol addiction syndrome with cytoflavin. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(6-2):54–57. (In Russ.) EDN: QYLYFF
81. Orlov YuP, Govorova NV, Korpacheva OV, et al. On the possibility of using succinate in hypoxia developing in COVID-19. *General reanimatology*. 2021;17(3):78–98. (In Russ.) EDN: CJNOKI doi: 10.15360/1813-9779-2021-3-78-98
82. Orlov YuP, Afanasyev VV, Khilenko IA, et al. The prospects of succinates' use under hypoxic conditions in COVID-19. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(1-2):65–74. (In Russ.) EDN: KQGIX doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-65-74
83. Shapovalov KG, Tsydenpilov GA, Luk'yanov SA, et al. Prospects for the use of succinates in treating severe course of new coronavirus infection. *Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(10):40–43. (In Russ.) EDN: RQIGSB doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43
84. Vassiliou AG, Kotanidou A, Dimopoulou I, Orfanos SE. Endothelial damage in acute respiratory distress syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8793. doi: 10.3390/ijms21228793
85. Ivanov MB, Shustov EB, Litvinceva BS, et al. Endothelial dysfunction as a link in COVID-19 pathogenesis. *Medline.ru*. 2020;21:884–903. (In Russ.) EDN: RWFBOX
86. Tereshin AE, Kiryanova VV, Reshetnik DA. Correction of mitochondrial dysfunction in the complex rehabilitation of COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8):25–29. (In Russ.) EDN: TJZMSC doi: 10.17116/jnevro202112108125
87. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, et al. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol*. 2020;51(6):613–628. doi: 10.1007/s10735-020-09915-3
88. Badawy AAB. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: Starting with nicotinamide. *Biosci Rep*. 2020;40(10):BSR20202856. doi: 10.1042/BSR20202856
89. Filippova NV, Shul'dyakov AA, Baryl'nik YuB, et al. Metabolic support for patients with mild cognitive (dodecamental) impairment in the outcome of COVID-19. *Experimental and*

clinical pharmacology. 2021;84(12):3–8. (In Russ.) EDN: BTVECJ doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-3-8

90. Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, et al. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce “Brain Fog” and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit*. 2021;27:e930886. doi: 10.12659/MSM.930886

91. Wood E, Hall KH, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 ‘long-haulers’? *Chronic Dis Transl Med*. 2021;7(1):14–26. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.11.002

92. Budnevskiy AV, Semenkova GG, Chernov AV, Kokoreva LV. Evaluating the effectiveness of citoflavini in patients with chronic heart failure. *Applied and IT research in medicine*. 2013;16(2):85–88. (In Russ.) EDN: SBIODF

93. Vasilenko VS, Lopatin ZV. Experience of using cytoflavin for prevention of cardiomyopathy of overstrain in athletes of team sports. *Crimean journal of internal diseases*. 2019;(1):72–76. (In Russ.) EDN: GTTMO

94. Ivanov AP, Elgardt IA. Cytoflavin’s place in complex therapy for patients with ischemic heart disease with arterial hypertension. *Russian journal of cardiology and cardiovascular surgery*. 2017;10(5):16–19. (In Russ.) EDN: WVZZH doi: 10.17116/kardio201710516-19

95. Nikonov VV, Pavlenko AYU, Beletsky AV, Krivobok VI. Cytoflavin in correction of homeostasis in patients in acute period

of polytrauma. *Emergency medicine*. 2012;(1):47–51. (In Russ.) EDN: RBPKHJ

96. Markevich PS. *The use of cytoflavin in the complex therapy of diabetic foot syndrome complicated by trophic ulcers* [dissertation abstract]. Ulan-Ude; 2013. 21 p. (In Russ.)

97. Ganapolskiy VP, Matytsin VO, Grinchuk SS, et al. Opportunities and perspectives of the use of cytoflavin for increasing the adaptational reserves of experts working in the mountain conditions. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(5-6):49–53. (In Russ.) EDN: IEVKEV doi: 10.24411/0235-2990-2019-100031

98. Okovityi SV, Rad’ko SV. The application of succine in sports. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy*. 2015;92(6):59–65. (In Russ.) EDN: VIYYBB doi: 10.17116/kurort2015659-65

99. Buznik VG, Rodichkin PV. Pharmacological correction of adaptive asthenia in high-class athletes. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2023;21(3):263–271. (In Russ.) EDN: PAPZVC doi: 10.17816/RCF567787

100. Krylova IB, Selina EN. Uridine increases endurance and improves the rehabilitation of experimental animals after physical performance. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(2):97–104. (In Russ.) EDN: LDOCYR doi: 10.17816/phbn501570

101. Kosinets VA, Stolbitsky VV, Shturich IP. The use of cytoflavin in sports nutrition. *Clinical medicine (Russian journal)*. 2012;90(7):56–59. (In Russ.) EDN: RBINKP

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Евгеньевич Ким**, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д. 6Ж; ORCID: 0000-0003-4591-2997; SPIN: 7148-1566; e-mail: alexpann@mail.ru

Евгений Борисович Шустов, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-5895-688X; eLibrary SPIN: 9665-6670; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Вячеслав Павлович Ганапольский, доктор медицинских наук, доцент; ORCID: 0000-0001-7685-5126; eLibrary SPIN: 9872-8841; e-mail: ganvp@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Aleksey E. Kim**, MD, Cand. Sci. (Medicine); Associate Professor, Kirov Military Medical Academy; address: 6Zh, Akademika Lebedeva street, 194044, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-4591-2997; eLibrary SPIN: 7148-1566; e-mail: alexpann@mail.ru

Evgeny B. Shustov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-5895-688X; eLibrary SPIN: 9665-6670; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Vyacheslav P. Ganapolsky, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0001-7685-5126; eLibrary SPIN: 9872-8841; e-mail: ganvp@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author