

## Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть II

© В.А. ПРИХОДЬКО, Н.О. СЕЛИЗАРОВА, С.В. ОКОВИТЫЙ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Репрограммирование работы митохондриальной электронтранспортной цепи (ЭТЦ) является важнейшим физиологическим механизмом, обеспечивающим краткосрочную и долгосрочную адаптацию к гипоксии. Возможности дополнительной фармакологической регуляции активности ЭТЦ представляют значительный практический интерес с точки зрения коррекции нарушений, ассоциированных с гипоксией. В данном обзоре рассмотрены основные группы соединений с антигипоксической активностью, реализующих свое действие на участке сопряжения ЭТЦ и цикла трикарбоновых кислот, в том числе сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие антигипоксанты. Роль сукцината в процессе адаптации к гипоксии, особенности его биологической активности, а также его потенциально нежелательные эффекты в настоящее время не вполне изучены и требуют дальнейшего уточнения.

**Ключевые слова:** гипоксия, антигипоксанты, сукцинат, янтарная кислота, электронтранспортная цепь.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Приходько В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Селизарова Н.О. — e-mail: [natalia.selizarova@pharminnotech.com](mailto:natalia.selizarova@pharminnotech.com)

Оковитый С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

**Автор, ответственный за переписку:** Приходько В.А. — e-mail: [veronika.prihodko@pharminnotech.com](mailto:veronika.prihodko@pharminnotech.com)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть II. *Архив патологии*. 2021;83(3):62–69. <https://doi.org/10.17116/patol20218303162>

## Molecular mechanisms of hypoxia and adaptation to it. Part II

© V.A. PRIKHODKO, N.O. SELIZAROVA, S.V. OKOVITYI

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

### ABSTRACT

Reprogramming of the mitochondrial electron transport chain (ETC) is the most important physiological mechanism that provides short- and long-term adaptation to hypoxia. The possibilities of additional pharmacological regulation of ETC activity are of considerable practical interest in correcting hypoxia-associated disorders. This review considers the main groups of antihypoxic compounds that exhibit their effect at the interface of ETC and the cycle of tricarboxylic acids, including succinate-containing and succinate-forming antihypoxants. The role of succinate during adaptation to hypoxia, the biological activity of the succinate, and its potentially adverse effects are currently not fully understood and require further clarification.

**Keywords:** hypoxia, antihypoxants, succinate, succinic acid, electron transport chain.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Prihodko V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Selizarova N.O. — e-mail: [natalia.selizarova@pharminnotech.com](mailto:natalia.selizarova@pharminnotech.com)

Okovityi S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

**Corresponding author:** Prihodko V.A. — e-mail: [veronika.prihodko@pharminnotech.com](mailto:veronika.prihodko@pharminnotech.com)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Prihodko VA, Selizarova NO, Okovityi SV. Molecular mechanisms of hypoxia and adaptation to it. Part II. *Archive of Pathology = Arkhiiv patologii*. 2021;83(3):62–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218303162>

Целенаправленное изменение активности комплексов I и II электронтранспортной цепи (ЭТЦ) может способствовать поддержанию энергетического баланса клетки и сохранению ее жизнеспособности в условиях гипоксии. В настоящее время описан ряд фармакологически активных средств, оказывающих влияние на работу этих комплексов и позволяющих уменьшить проявления гипоксии [1–4]. Отмечается, что блокада комплексов III и IV, напротив,

не только не имеет благоприятного эффекта, но и способствует дальнейшему увеличению продукции активных форм кислорода (АФК) комплексом I [5].

К средствам, дающим антигипоксический эффект за счет воздействия на комплекс I ЭТЦ, относят обратимые и необратимые ингибиторы его активных центров [1, 2, 6], а также соединения, действие которых направлено на стабилизацию связи комплекса с флавиновой простетической

группой [7] и поддержание уровня восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (NADH) — субстрата комплекса I [8, 9]. Для фармакологической регуляции активности комплекса II ЭТЦ с целью уменьшения проявлений гипоксии применяются ингибиторы флавин- и убихинонсвязывающих центров комплекса [10, 11], а также сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие антигипоксанты [12, 13].

Роль сукцината в процессах развития гипоксии и адаптации к ней обусловлена его окислением при участии комплекса II ЭТЦ [14], активацией сукцинатных рецепторов SUCNR1 [13] и стабилизацией транскрипционного фактора, индуцированного гипоксией (HIF) [15]. Несмотря на широкое применение в составе антигипоксических средств, имеются данные о наличии отрицательных эффектов сукцината в условиях кислородного дефицита, которые в настоящее время не вполне изучены [11, 16].

#### Возможности фармакологической коррекции активности комплексов I и II электронтранспортной цепи при гипоксии

##### Фармакологическая регуляция активности комплекса I

Экспериментально подтверждено, что селективная блокада комплекса I в период ишемии позволяет предупредить накопление избыточных количеств АФК и защитить митохондрии от повреждения [1, 2, 17, 18].

Введение **ротенона**, необратимого ингибитора комплекса I, в сердечную мышцу кролика непосредственно перед ее ишемизацией способствовало поддержанию уровня цитохрома C в митохондриях, а также сохранению целостности митохондриальных мембран. При обработке ротеноном изолированных субсарколеммальных митохондрий отмечалось значительное уменьшение продукции комплексом I АФК [1].

**Амитал** (амобарбитал), обратимый блокатор сайтов связывания убихинона, уменьшал выраженность перекисного окисления липидов и снижал концентрацию малонового диальдегида в эксперименте на изолированном сердце кролика [2]. Следует отметить, что данные эффекты наблюдались при введении амитала как в период ишемизации, так и в течение первых 10 мин реперфузии миокарда. По сравнению с контрольной группой сердечные мышцы, обработанные амиталом, значительно быстрее восстанавливали свою сократимость и нормальные значения конечного диастолического давления в левом желудочке [2]. Q. Chen и соавт. [17] продемонстрировали, что введение амитала в изолированный миокард крысы на протяжении 1 мин непосредственно до ишемизации также защищало митохондрии от гибели, поддерживало нормальную работу цитохром C-оксидазы и повышало эффективность окислительного фосфорилирования. При введении в том же режиме амитал способствовал восстановлению сократимости миокарда и уменьшал объем инфаркта более чем в 2 раза по сравнению с контролем [18]. На основании этого авторы предположили, что повреждение митохондрий происходит главным образом во время ишемии, а не реперфузии и применение антигипоксических средств целесообразнее именно в этот период, а также непосредственно до его начала [18].

P. Pasdois и соавт. [4] сообщают о наличии антигипоксической и кардиопротекторной активности у производного сульфонилмочевины **HMR1098** — селективного блокатора сарколеммальных аденозинтрифосфат (АТФ)-чувствительных калиевых каналов. В эксперименте на изолированных сердечных мышцах крыс установле-

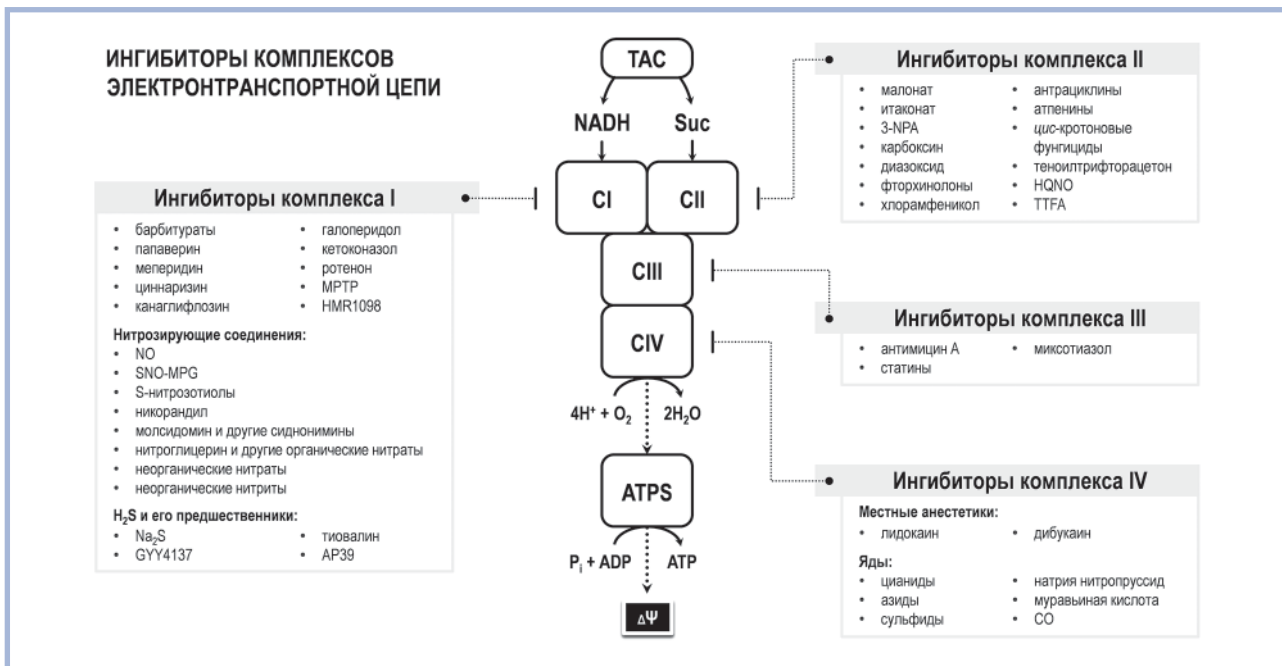
но, что HMR1098 при введении непосредственно до ишемизации вызывал обратимую блокаду комплекса I и увеличивал внутриклеточную концентрацию ионов кальция. Благодаря этому наблюдались более позднее развитие ишемической контрактуры миофибрилл миокарда, улучшенное восстановление его сократительной способности в периоде реперфузии и меньший объем некроза [4]. Интересно, что кардиопротективный эффект HMR1098 практически не проявлялся при одновременном введении таких средств, как нифедипин, глибенкламид, 5-гидроксидеканоат и антиоксидант 2-меркаптопропионилглицин (MPG) [4].

Производное MPG **S-нитрозо-2-меркаптопропионилглицин (SNO-MPG)** обладает собственной антигипоксической и кардиопротекторной активностью, реализуемой путем S-нитрозирования сульфгидрильных групп и блокады комплекса I [6]. Этот же механизм действия обнаружен у ряда низкомолекулярных пептидных **S-нитрозотиолов** [19], а также некоторых других **соединений-донаторов NO** (никорандил и производные сидномина [20], нитроглицерин и другие органические нитраты [21]). В качестве нитрозирующих соединений, оказывающих антигипоксическое и кардиопротекторное действие, могут также выступать неорганические нитриты и нитраты, представляющие собой метаболиты NO [22].

Блокада комплекса I считается одним из вероятных механизмов антигипоксического действия **сероводорода и его предшественников**, таких как сульфид натрия, производное морфолина GYY4137, серосодержащая аминокислота тиовалин и производное децилтрифенилфосфония AP39 [23]. Значительное увеличение продукции сероводорода в кардиомиоцитах наблюдается при применении ингибитора фосфодиэстеразы-5 **тадалафила** [24]. P. Secker и соавт. [25] выявили наличие ингибирующего влияния на комплекс I у **канаглифлозина** — ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2. Предположительно, этот молекулярный механизм может лежать в основе нефротоксических реакций на канаглифлозин. К прочим ингибиторам комплекса I относятся папаверин, меперидин, циннаризин, галоперидол, кетоконазол и 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (MPTP) [26] (**см. рисунок**).

Альтернативный способ поддержания функционирования ЭТЦ в условиях гипоксии направлен на сохранение флавиновой простетической группы комплекса I. E. Gnantl и соавт. [7] доказали возможность применения **калия гексацаноферрата (III)** для искусственного окисления флавиномононуклеотида (FMN) и сохранения ферментативной активности комплекса I *in vitro*. В эксперименте на новорожденных мышатах введение предшественника синтеза FMN **рибофлавина** перед индукцией церебральной ишемии уменьшало объем инфаркта и выраженность неврологического дефицита по сравнению с контролем [27]. **Глутатион** также оказывал благоприятное влияние на функцию комплекса I у мышей, подвергнутых перевязке средней мозговой артерии, однако механизм его действия, по-видимому, не затрагивал диссоциацию FMN [28].

Перспективным способом фармакологической регуляции активности комплекса I при гипоксии является использование средств, направленных на поддержание и увеличение уровня NADH. S. Won и соавт. [3] продемонстрировали эффективность интраназального введения раствора окисленного никотинамидадениндинуклеотида (NAD<sup>+</sup>) для уменьшения выраженности последствий черепно-мозговой травмы у крыс. **Никотинамид** является предшественником биосинтеза NAD<sup>+</sup> и благодаря этому позволяет



**Рис.** Ингибиторы комплексов электронтранспортной цепи.

MPTP — 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин; SNO-MPG — S-нитрозо-2-меркаптопропионилглицин; 3-NPA — 3-нитропропионовая кислота; HQNO — 2-*n*-гептил-4-гидроксихинолин-N-оксид; TTFA — 4,4,4-трифтор-1-(2-тиенил)-1,3-бутандион; TAC — цикл трикарбоновых кислот; NADH — никотинамидениндинуклеотид восстановленный; Suc — сукцинат; CI, CII, CIII, CIV — комплексы электронтранспортной цепи I, II, III, IV; P<sub>i</sub> — фосфат неорганический; ADP — аденозиндифосфат; ATP — аденозинтрифосфат (АТФ); ATPS — АТФ-синтаза; ΔΨ — изменение митохондриального мембранного потенциала.

**Fig.** Electron transport chain complex inhibitors.

MPTP — 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; SNO-MPG — S-nitroso-2-mercaptopyropionylglycine; 3-NPA — 3-nitropropionic acid; HQNO — 2-*n*-heptyl-4-hydroxyquinoline N-oxide; TTFA — 4,4,4-trifluoro-1-(2-thienyl)-1,3-butanedione; TAC — tricarboxylic acid cycle; NADH — nicotinamide adenine dinucleotide reduced; Suc — succinate; CI, CII, CIII, CIV — electron transport chain complexes I, II, III, IV; P<sub>i</sub> — inorganic phosphate; ADP — adenosine diphosphate; ATP — adenosine triphosphate (ATP); ATPS — ATP synthase; ΔΨ — change in the intrinsic mitochondrial membrane potential.

компенсировать его дефицит. Исследования на животных подтверждают его эффективность в качестве антигипоксического средства при ишемическом инсульте [29], черепно-мозговой травме [30] и инфаркте миокарда [31]. Существует предположение, что целесообразнее применять никотинамид в профилактическом режиме, так как синтез NAD<sup>+</sup> из него сам по себе требует определенного расхода энергии [8]. Кардиопротекторными и антигипоксическими свойствами обладает ряд прекурсоров NAD<sup>+</sup>, включающий никотиновую кислоту, никотинамидениндинуклеотид и никотинамид-рибозид [9].

Другим подходом к сохранению пула NADH является уменьшение его расхода в реакциях, катализируемых другими ферментами. К наиболее значимым из них относятся поли(аденозиндифосфатрибозо)полимераза-1 (PARP-1), участвующая в репарации поврежденных ДНК, и семейство сиртуинов — белков с деацетилазной активностью [8]. P. Shetty и соавт. [8] в эксперименте на нейронах гиппокампа показали, что ингибирование этих ферментов позволяет увеличить клеточный пул NADH и предотвратить его гипероксидацию с образованием АФК. В нейронах, подвергнутых предварительной обработке ингибитором PARP-1 PJ-34 в течение длительного времени до индукции гипоксии, отмечалось существенное увеличение содержания NADH и АТФ, однако введение ингибитора во время или после периода гипоксии такого эффекта не давало.

#### Фармакологическая регуляция активности комплекса II

Как и в случае комплекса I, ингибирование сукцинат-дегидрогеназы (СДГ) при гипоксии обеспечивает снижение продукции АФК и сокращение расхода кислорода. Для ингибиторов комплекса II известно два основных сайта связывания — флавиновая простетическая группа и участки взаимодействия с убихиноном. К первой группе относятся вещества, имеющие структурное сходство с сукцинатом, такие как малонат [11], итаконат [32] и 3-нитропропионовая кислота [33]. Представители второй группы, такие как карбоксин [10] и диазоксид [34], чаще всего содержат в своей структуре один или несколько 6-членных циклов, напоминающих тем самым убихинон.

Е. Chouchani и соавт. [11] показали наличие антигипоксической, кардио- и нейропротекторной активности у ингибитора СДГ малоната. Инфузионное введение его предшественника диметилмалоната мышам во время ишемизации миокарда значительно уменьшало объем инфаркта по сравнению с контрольными животными. При одновременном введении диметилсукцината этот эффект полностью исчезал, что подтверждает наличие антагонизма между малонатом и сукцинатом. У крыс, подвергнутых окклюзии средней мозговой артерии, диметилмалонат подавлял накопление сукцината, снижал выраженность кардиопикноза и вакуолизации нейропиля, уменьшал объем инфаркта мозга и предупреждал развитие когнитивного и сенсомоторного дефицита.

Аналогичный механизм действия был предложен V. Lamproroulou и соавт. [32] для **итаконата** (метилилен-сукцината) — метаболита *цис*-аконитата, синтезируемого в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) активированными макрофагами. Экзогенный диметилитаконат, вводимый мышам инфузионно на протяжении всего периода ишемии миокарда, уменьшал объем инфаркта на 42% по сравнению с контрольными животными.

**3-нитропропионовая кислота** (3-NPA), продуцируемая некоторыми растениями и грибами, является необратимым ингибитором флавинового участка комплекса II [33]. Химическое прекондиционирование при помощи этого соединения предотвращало ишемическое повреждение нейронов гиппокампа у песчанок в эксперименте *in vivo* [35]. F. Wiegand и соавт. [36], введшие 3-NPA крысам однократно в дозе 20 мг/кг за 3 дня до индукции постоянной церебральной ишемии, наблюдали уменьшение зоны некроза на 70%. Наличие у данного соединения длительного и, вероятно, двухфазного антигипоксического действия впоследствии подтвердили R. Oskaili и соавт. [37] на модели инфаркта миокарда у кроликов. У животных, получавших 3 мг/кг 3-NPA как за 30 мин, так и за 24 ч до ишемизации миокарда, наблюдался сопоставимо меньший объем инфаркта по сравнению с контрольными особями.

Производные оксатиина, из которых наиболее известен **карбоксин**, являются обратимыми ингибиторами связывания CoQ со специфическими сайтами на СДГ. Эти же сайты являются мишенью действия **теноилтрифтор-ацетона** [10], **2-н-гептил-4-гидроксихинолин-N-оксида (HQNO)** и **4,4,4-трифтор-1-(2-тиенил)-1,3-бутандиона (TTFA)** [38].

В основе действия **диазоксида** лежит уменьшение продукции АФК за счет ингибирования СДГ, а также активации АТФ-зависимых митохондриальных калиевых каналов ( $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ ) [34]. Одновременное введение с 5-гидроксидекановой кислотой — блокатором  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  уменьшало антигипоксический эффект диазоксида в изолированных сердечных мышцах крыс, однако не устраняло его полностью. На основании этого был сделан вывод, что блокада комплекса II играет существенную роль в реализации действия этого соединения [34].

Отдельную группу ингибиторов комплекса II природного происхождения представляют противогрибковые антибиотики **атпенины**. Их активность оценивается несколько ниже, чем у перечисленных выше синтетических соединений. Так, в эксперименте H. Miyadera и соавт. [38] максимальная степень ингибирования СДГ атпенинами А4 и А5 составляла порядка 75% и увеличение их концентраций даже в сотню раз не оказывало на нее существенного влияния. К соединениям, угнетающим функцию комплекса II, также относятся хлорамфеникол, некоторые фторхинолоны, антрациклины и *цис*-кетоновые фунгициды [26] (см. рисунок).

#### Роль сукцината в развитии гипоксии и адаптации к ней

S. Dröse [39] выдвинул гипотезу, согласно которой блокада комплекса II может стимулировать продукцию АФК и приводить к дальнейшему ухудшению функционирования ЭТЦ. Результаты его исследований позволили предположить, что характер влияния ингибиторов СДГ на метаболическое состояние клетки зависит от таких факторов, как количество ее субстрата, мембранный потенциал покоя и соотношение активности различных ферментов ЭТЦ и ЦТК. Это объясняет тот факт, что в клинической

практике нашла применение группа средств, включающая субстрат СДГ сукцинат и предшественников его биосинтеза [12]. Примерами таких средств могут служить сукциновая кислота [40], сукциаты амтизола и гутимины, а также собственно янтарная кислота [12]. На территории Российской Федерации зарегистрированы препараты, содержащие этилметилгидроксипиридина сукцинат, мелмина натрия сукцинат и комбинацию янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин [41].

**Сукцинат** (янтарная, или бутандиовая, кислота) образуется в ЦТК из сукцинил-КоА под действием сукцинил-КоА-синтазы, в ходе метаболизма жирных кислот и глутамата, в реакциях переаминирования, а также в нейронах и астроцитах из янтарного полуальдегида под действием специфической дегидрогеназы [11]. В митохондриальном матриксе сукцинат выполняет роль интермедиата ЦТК и донора электронов для комплекса II ЭТЦ. С помощью транспортера дикарбоновых кислот он перемещается в межмембранное пространство, откуда через анионные пориновые каналы выходит в цитоплазму. Сукцинирование цитоплазматических и ядерных белков является распространенным вариантом посттрансляционной модификации белков, который не требует ферментативного катализа и потому тесно коррелирует с цитоплазматической концентрацией сукцината [42]. При участии транспортера растворенных веществ-13 (*solute carrier 13, SLC13*) сукцинат покидает клетку и выходит в кровяное русло, где проявляет свойства сигнальной молекулы, хемотаксанта [14] и медиатора воспаления [43].

#### Сукцинат как субстрат комплекса II

Сукцинат является основным физиологическим субстратом комплекса II (СДГ). В результате реакции, катализируемой этим ферментом, он отдает электроны флавиновой простетической группе СДГ и окисляется до фумарата. В условиях кислородного дефицита и сниженной активности ферментов, осуществляющих метаболизм сукцината, происходит его накопление. Так, у крыс, анестезированных 100% углекислым газом, вследствие гипоксии уровень сукцината был повышен до 40 нМ в артериальной и до 173 нМ в венозной крови [44]. Увеличение уровня сукцината при гипоксии позволяет поддерживать интенсивную работу СДГ и дыхательной цепи, предотвращая истощение запасов энергии и гибель клетки. В тканевом метаболизме начинают преобладать аэробные процессы, что способствует нормализации pH биологических сред и замедляет перекисное окисление липидов [14].

Введение натрия сукцината путем церебрального микродиализа пациентам с черепно-мозговой травмой стимулировало процессы биологического окисления, повышало продукцию пирувата и утилизацию глюкозы [45]. Одновременно с этим в пораженных нейронах уменьшался уровень глутамата, что снижало вероятность эксайтотоксических реакций. Вероятной причиной этого авторы считают активацию малат-аспартатного челночного механизма и перенаправление избытка глутамата в ЦТК (через  $\alpha$ -кетоглутарат) [45].

В фибробластах, полученных от пациента с синдромом Лея, бис-(1-ацетоксиэтил)сукцинат значительно улучшал работу ЭТЦ и компенсировал генетически обусловленный дефицит комплекса I. Формула этого соединения позволяет ему значительно легче проходить через клеточные мембраны по сравнению с немодифицированным сукцинатом, что дает представление об одном из возможных путей повышения эффективности сукцинатсодержащих средств [46].

Сукцинат, либо введенный до реперфузии, либо добавленный в кардиоплегический раствор при экспериментальном инфаркте миокарда, значительно улучшал постишемическую функцию сердца. Наилучший результат достигался при введении сукцината до реперфузии, что позволяло снизить степень повреждения митохондрий во время реперфузии и тем самым уменьшить выраженность ишемия-реперфузионного повреждения (ИРП) миокарда [47].

#### *Сукцинат как агонист сукцинатных рецепторов*

Результаты недавних исследований показали, что сукцинат является лигандом G-белоксопряженных рецепторов SUCRN1 (ранее известных как GPR91) и выполняет функцию первичного мессенджера [43]. Согласно современным представлениям, посредством взаимодействия с рецепторами и участия в межклеточных взаимодействиях сукцинат выполняет роль своеобразного «сенсора» нарушений гомеостаза [14]. Сукцинатные рецепторы обнаружены на мембранах форменных элементов крови, миокардиоцитов, адипоцитов и гепатоцитов, клеток селезенки, почек и сетчатки. Установлено, что они играют роль в развитии таких патологических процессов и состояний, как ишемия, гипоксия, гипергликемия и токсические реакции [14].

В общем случае взаимодействие сукцината с рецептором вызывает  $G_q/G_i$ -опосредованную мобилизацию внутриклеточных запасов ионов кальция, подавляет продукцию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и запускает сигнальный путь киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK1/2). В то время как этот механизм был однозначно доказан на примере клеток почек [48], он, по-видимому, не является универсальным. Так, обработка тромбоцитов раствором сукцината не сопровождалась высвобождением ионов кальция из депо, а в случае мезенхимальных клеток печени не происходило и угнетения продукции цАМФ [49]. Клетки эмбриональных почек человека (HEK293) осуществляли интернализацию лигандорецепторного комплекса, в то время как клетки Мадина—Дарби почки собаки (MDCK) демонстрировали лишь временную десенситизацию рецепторов [43]. Очевидно многообразия молекулярных механизмов обуславливает наличие у сукцината ряда разнообразных эффектов, опосредованных рецепторами SUCRN1, как положительных, так и отрицательных.

Единственным типом клеток печени, в которых обнаружены SUCRN1, являются звездчатые клетки. В эксперименте *in vitro* избыток сукцината стимулировал активацию звездчатых клеток печени, что потенциально способствовало регенерации печени. Тем не менее в этих клетках обнаруживались повышенные концентрации маркеров фиброза, что может говорить о двойственном характере влияния сукцината на течение и исход ишемических поражений печени [49]. Почечные SUCRN1 осуществляют активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует поддержанию адекватного кровотока и перфузии тканей [43].

Локализация и функция рецепторов SUCRN1 в ЦНС пока изучены недостаточно. Рецептор обнаруживается в нейронах коры головного мозга мышей, прежде всего в нейронах, в меньших количествах — в астроцитах [13, 50, 51]. Предполагается, что сукцинат выполняет роль центрального триггера, регулирующего высвобождение проангиогенных факторов и позволяющего ограничивать размер инфаркта, например после неонатальной гипоксии/ишемии. Введение сукцината в желудочки мозга мышей приводит к экспрессии одного из основных проангиогенных факторов —

фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — с пиком через 24 ч [50]. Одновременно наблюдается увеличение образования ангиопоэтина-1 и -2 и ангиогенных медиаторов воспаления интерлейкинов-1 $\beta$  и -6 [52]. Также установлено, что эта ангиогенная регуляция генов зависит от сукцинат-индуцированной продукции простагландина E2, оказывающей свое действие через специфический простагландиновый EP4-рецептор [50]. На модели гипоксической/ишемической энцефалопатии у животных показано, что активация простагландином E2 EP4-рецептора вызвала краткосрочную и долгосрочную церебропротекцию, в основе которой лежит увеличение перфузии как ипси-, так и контралатерального полушария. Такая динамика изменений кровотока свидетельствует об отсутствии феномена «обкрадывания» и возможном перераспределении кровотока в направлении поврежденного полушария мозга [51].

У SUCRN1<sup>-/-</sup>-мышей через 96 ч после гипоксии/ишемии не происходило увеличения плотности сосудов, а зона инфаркта была в 3 раза больше по сравнению с контролем. Введение сукцината в желудочки мозга в концентрации, эквивалентной обнаруживаемой в тканях мозга при гипоксии/ишемии, позволяло уменьшить область пенумбры и основной размер инфаркта примерно на 50% через 96 ч после гипоксии/ишемии [13].

#### *Сукцинат как стабилизатор HIF*

Сукцинат выступает в роли конкурентного ингибитора фермента HIF-пролилгидроксилазы, тем самым стабилизируя HIF [15]. Механизм стабилизации, свойства изоформ HIF и их биологические эффекты подробно описаны в предыдущей части настоящего обзора. Показано, что посредством этого механизма сукцинат способствует оптимизации клеточного метаболизма, поддержанию жизнеспособности клеток и предотвращению апоптоза при концентрации кислорода, достигающей всего 1% [15].

#### **Отрицательные эффекты сукцината при гипоксии**

ИРП возникает, когда кровоснабжение органа нарушается, а затем восстанавливается. ИРП лежит в основе многих нарушений, в частности при инфаркте миокарда и инсульте. В то время как реперфузия ишемической ткани необходима для выживания, она также инициирует окислительное повреждение, гибель клеток и aberrантные иммунные реакции через генерацию митохондриальных АФК [11]. Накопление сукцината является универсальным метаболическим признаком ишемии в ряде тканей и ассоциировано с выработкой митохондриальных АФК при реперфузии. После реперфузии накопленный сукцинат быстро окисляется СДГ, вызывая повышенную генерацию АФК при обратном электронном транспорте в митохондриальном комплексе I. Показано, что уменьшение накопления сукцината при ишемии путем фармакологического ингибирования снижает выраженность ИРП в мышечных моделях инфаркта и инсульта. Ингибирование накопления ишемического сукцината и его окисления при последующем ИРП рассматривается как потенциальный терапевтический подход для уменьшения повреждения [11].

Результаты ряда исследований показывают, что сукцинат является важным провоспалительным фактором, обладающим синергизмом с Toll-подобными рецепторами. Он увеличивает экспрессию фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина-1 $\beta$  в миелоидных клетках, а также выполняет функцию хемоаттрактанта [53]. Активация сукцинатных рецепторов приводит к активации Т-лимфоцитов,

пролиферации эндотелиальных клеток и стимуляции ангиогенеза, высвобождению арахидоновой кислоты и образованию простагландинов [43]. Тем не менее у мышей с моделью аутоиммунного энцефаломиелита активация SUCRN1 на мембранах нейрональных стволовых клеток приводила к повышению их противовоспалительной активности [54].

Мутации гена СДГ и накопление избыточных концентраций сукцината ассоциированы с развитием злокачественных новообразований, а сам сукцинат считается стимулятором опухолевого роста [55]. Избыточное сукцинирование, вызванное мутацией гена изоцитратдегидрогеназы, приводит к развитию устойчивости клеток к апоптозу и изменению их метаболизма по опухолевому типу [56]. Увеличение концентрации сукцината в крови является неблагоприятным прогностическим фактором при некоторых неопластических заболеваниях кровеносной и эндокринной систем [57].

Сукцинатные рецепторы принимают непосредственное участие в регуляции клеточной гибели при ишемии и гипоксии миокарда [16]. С. Aguiar и соавт. [16] экспериментально установили, что активация SUCRN1, расположенных на сарколеммальной мембране желудочковых кардиомиоцитов, индуцирует их апоптоз. Молекулярными механизмами действия сукцината в данном случае являются активация протеинкиназы А и увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция, стимуляция высвобождения простагландинов и активация сигнального пути каспазы-3.

Стимулируя продукцию ренина, сукцинат принимает участие в развитии артериальной гипертензии, метаболического синдрома, осложнений сахарного диабета и поражений печени [43]. Предполагается, что повышенный уровень сукцината при сахарном диабете или ишемии сетчатки играет роль фактора развития ретинопатии как следствия избыточной неоваскуляризации [53].

Гипоксия и связанное с ней увеличение уровня сукцината может способствовать прогрессированию тромботического процесса и усугублению дисфункции эндотелия. Активация SUCRN1 на мембранах тромбоцитов в эксперименте I. Mascayla и соавт. [58] приводила к дозозависимой стимуляции их агрегации и потенцировала проагрегантное действие аденозиндифосфата. Y. Guo и соавт. [59] пока-

зали, что активация сукцинатных рецепторов на мембранах остеокластов стимулирует их пролиферацию, что может косвенно способствовать резорбции костной ткани и развитию осложнений на фоне различных метаболических заболеваний.

## Заключение

Среди множества молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в основе развития гипоксии и адаптации к ней, несомненно, важное место занимают изменения активности структур, осуществляющих сопряжение цикла трикарбоновых кислот и ЭТЦ. К таким структурам относятся комплексы I и II ЭТЦ, а также мобильный переносчик электронов убихинон и электрондонорные соединения NADH и сукцинат. Возможности фармакологической регуляции активности указанных комплексов ЭТЦ представляют значительный практический интерес с точки зрения коррекции метаболических нарушений, вызванных гипоксией. Для этого предложен ряд средств, среди которых наиболее изучены природные и синтетические ингибиторы комплексов I и II, а также сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие антигипоксанты.

В свете последних исследований сукцинат представляет не только как участник обменных и окислительно-восстановительных реакций, но и как косвенный регулятор транскрипции генов, фактор посттрансляционной модификации белков, первичный мессенджер и посредник межклеточных взаимодействий. Его биологические эффекты, реализуемые на различных уровнях организации, затрагивают процессы энергетического и пластического обмена, кислородный гомеостаз, регуляцию жизненного цикла клеток и деятельность иммунной системы. В процессе развития гипоксии и компенсаторно-приспособительных реакций он играет важную роль благодаря непосредственному участию в формировании немедленного и отсроченного клеточного ответа. Роль сукцината в митохондриальном сигналинге и процессах внутри- и межклеточного взаимодействия, а также его потенциальные отрицательные эффекты в условиях гипоксии требуют дальнейшего изучения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lesnefsky EJ, Chen Q, Moghaddas S, Hassan MO, Tandler B, Hoppel CL. Blockade of electron transport during ischemia protects cardiac mitochondria. *J Biol Chem*. 2004;279(46):47961-47967. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409720200>
2. Ambrosio G, Zweier JL, Duilio C, Kuppusamy P, Santoro G, Elia PP, Tritto I, Cirillo P, Condorelli M, Chiariello M, et al. Evidence that mitochondrial respiration is a source of potentially toxic oxygen free radicals in intact rabbit hearts subjected to ischemia and reflow. *J Biol Chem*. 1993;268(25):18532-18541.
3. Won SJ, Choi BY, Yoo BH, Sohn M, Ying W, Swanson RA, Suh SW. Prevention of traumatic brain injury-induced neuron death by intranasal delivery of nicotinamide adenine dinucleotide. *J Neurotrauma*. 2012;29(7):1401-1409. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.2228>
4. Pasdois P, Beauvoit B, Costa AD, Vinassa B, Tariosse L, Bonoron-Adèle S, Garlid KD, Dos Santos P. Sarcoplasmic ATP-sensitive potassium channel blocker HMR1098 protects the ischemic heart: implication of calcium, complex I, reactive oxygen species and mitochondrial ATP-sensitive potassium channel. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;42(3):631-642. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.12.014>
5. Chen Q, Yin G, Stewart S, Hu Y, Lesnefsky EJ. Isolating the segment of the mitochondrial electron transport chain responsible for mitochondrial damage during cardiac ischemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;397(4):656-660. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.05.137>
6. Nadtochiy SM, Burwell LS, Brookes PS. Cardioprotection and mitochondrial S-nitrosation: effects of S-nitroso-2-mercaptopyrroline glycine (SNO-MPG) in cardiac ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;42(4):812-825. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.01.010>
7. Gnant E, Schimpf J, Harter C, Hoerer J, Friedrich T. Reduction of the off-pathway iron-sulphur cluster N1a of Escherichia coli respiratory complex I restrains NAD<sup>+</sup> dissociation. *Sci Rep*. 2017;7(1):8754. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09345-4>

8. Shetty PK, Galeffi F, Turner DA. Nicotinamide pre-treatment ameliorates NAD(H) hyperoxidation and improves neuronal function after severe hypoxia. *Neurobiol Dis.* 2014;62:469-478. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.10.025>
9. Tannous C, Tannous C, Booz GW, Altara R, Muhieddine DH, Mericskay M, Refaat MM, Zouein FA. Nicotinamide adenine dinucleotide: Biosynthesis, consumption and therapeutic role in cardiac diseases. *Acta Physiol (Oxf).* 2021;231(3):e13551. <https://doi.org/10.1111/apha.13551>
10. Ramsay RR, Ackrell BA, Coles CJ, Singer TP, White GA, Thorn GD. Reaction site of carboxanilides and of thenoyltrifluoroacetone in complex II. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981;78(2):825-828. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.2.825>
11. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, Aksentijević D, Sundier SY, Robb EL, Logan A, Nadtochiy SM, Ord ENJ, Smith AC, Eyasu F, Shirley R, Hu CH, Dare AJ, James AM, Rogatti S, Hartley RC, Eaton S, Costa ASH, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature.* 2014;515(7527):431-435. <https://doi.org/10.1038/nature13909>
12. Zarubina IV, Lukk MV, Shabanov PD. Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothioli succinate-containing antihypoxants. *Bull Exp Biol Med.* 2012;153(3):336-339. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1709-5>
13. Okovityi SV, Rad'ko SV, Shustov EB. Succinate receptors (SUCNR1) as a potential target for pharmacotherapy. *Pharm Chem J.* 2015;49:573-577. <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1331-8>
14. Grimalizzi F, Arranz L. Multiple faces of succinate beyond metabolism in blood. *Haematologica.* 2018;103(10):1586-1592. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.196097>
15. Santore MT, McClintock DS, Lee VY, Budinger GR, Chandel NS. Anoxia-induced apoptosis occurs through a mitochondria-dependent pathway in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282(4):727-734. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00281.2001>
16. Aguiar CJ, Andrade VL, Gomes ER, Alves MN, Ladeira MS, Pinheiro AC, Gomes DA, Almeida AP, Goes AM, Resende RR, Guatimosim S, Leite MF. Succinate modulates Ca<sup>2+</sup> transient and cardiomyocyte viability through PKA-dependent pathway. *Cell Calcium.* 2010;47(1):37-46. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2009.11.003>
17. Chen Q, Hoppel CL, Lesnfsky EJ. Blockade of electron transport before cardiac ischemia with the reversible inhibitor amobarbital protects rat heart mitochondria. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;316(1):200-207. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.091702>
18. Chen Q, Moghaddas S, Hoppel CL, Lesnfsky EJ. Reversible blockade of electron transport during ischemia protects mitochondria and decreases myocardial injury following reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;319(3):1405-1412. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.110262>
19. Hogg N. The biochemistry and physiology of S-nitrosothiols. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2002;42:585-600. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.42.092501.104328>
20. Ivanova K, Schaefer M, Drummer C, Gerzer R. Effects of nitric oxide-containing compounds on increases in cytosolic ionized Ca<sup>2+</sup> and on aggregation of human platelets. *Eur J Pharmacol.* 1993;244(1):37-47. [https://doi.org/10.1016/0922-4106\(93\)90057-g](https://doi.org/10.1016/0922-4106(93)90057-g)
21. Daiber A, Münzel T. Organic nitrate therapy, nitrate tolerance, and nitrate-induced endothelial dysfunction: Emphasis on redox biology and oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23(11):899-942. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6376>
22. Zhu SG, Kukreja RC, Das A, Chen Q, Lesnfsky EJ, Xi L. Dietary nitrate supplementation protects against Doxorubicin-induced cardiomyopathy by improving mitochondrial function. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(21):2181-2189. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.024>
23. Chatzianastasiou A, Bibli SI, Andreadou I, Efentakis P, Kaluderis N, Wood ME, Whiteman M, Di Lisa F, Daiber A, Manolopoulos VG, Szabó C, Papapetropoulos A. Cardioprotection by H2S donors: nitric oxide-dependent and -independent mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;358(3):431-440. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.235119>
24. Salloum FN, Chau VQ, Hoke NN, Abbate A, Varma A, Ockaili RA, Toldo S, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibitor, tadalafil, protects against myocardial ischemia/reperfusion through protein-kinase g-dependent generation of hydrogen sulfide. *Circulation.* 2009;120(11 suppl):31-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843979>
25. Secker PF, Beneke S, Schlichenmaier N, Delp J, Gutbier S, Leist M, Dietrich DR. Canagliflozin mediated dual inhibition of mitochondrial glutamate dehydrogenase and complex I: an off-target adverse effect. *Cell Death Dis.* 2018;9(2):226. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0273-y>
26. Лукьянова Л.Д. *Сигнальные механизмы гипоксии.* М.: РАН; 2019. Лукьянова Л.Д. *Сигнальные механизмы гипоксии.* М.: РАН; 2019. (In Russ.).
27. Stepanova A, Sosunov S, Niatsetskaia Z, Konrad C, Starkov AA, Manfredi G, Wittig I, Ten V, Galkin A. Redox-dependent loss of flavin by mitochondrial complex I in brain ischemia/reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal.* 2019;31(9):608-622. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7693>
28. Kahl A, Stepanova A, Konrad C, Anderson C, Manfredi G, Zhou P, Iadecola C, Galkin A. Critical role of flavin and glutathione in complex I-mediated bioenergetic failure in brain ischemia/reperfusion injury. *Stroke.* 2018;49(5):1223-1231. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019687>
29. Klaidman L, Morales M, Kem S, Yang J, Chang ML, Adams JD Jr. Nicotinamide offers multiple protective mechanisms in stroke as a precursor for NAD<sup>+</sup>, as a PARP inhibitor and by partial restoration of mitochondrial function. *Pharmacology.* 2003;69(3):150-157. <https://doi.org/10.1159/000072668>
30. Shear DA, Dixon CE, Bramlett HM, Mondello S, Dietrich WD, Deng-Bryant Y, Schmid KE, Wang KK, Hayes RL, Povlishock JT, Kochanek PM, Tortella FC. Nicotinamide treatment in traumatic brain injury: operation brain trauma therapy. *J Neurotrauma.* 2016;33(6):523-537. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4115>
31. Sukhodub A, Du Q, Jovanović S, Jovanović A. Nicotinamide-rich diet protects the heart against ischaemia-reperfusion in mice: a crucial role for cardiac SUR2A. *Pharmacol Res.* 2010;61(6):564-570. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.01.008>
32. Lampropoulou V, Sergushichev A, Bambouskova M, Nair S, Vincent EE, Loginicheva E, Cervantes-Barragan L, Ma X, Huang SC, Griss T, Weinheimer CJ, Khader S, Randolph GJ, Pearce EJ, Jones RG, Diwan A, Diamond MS, Artyomov MN. Itaconate links inhibition of succinate dehydrogenase with macrophage metabolic remodeling and regulation of inflammation. *Cell Metab.* 2016;24(1):158-166. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.004>
33. Huang LS, Sun G, Cobessi D, Wang AC, Shen JT, Tung EY, Anderson VE, Berry EA. 3-Nitropropionic acid is a suicide inhibitor of mitochondrial respiration that, upon oxidation by complex II, forms a covalent adduct with a catalytic base arginine in the active site of the enzyme. *J Biol Chem.* 2006;281(9):5965-5972. <https://doi.org/10.1074/jbc.M511270200>
34. Pasdois P, Beauvoit B, Tariosse L, Vinassa B, Bonoron-Adèle S, Dos Santos P. Effect of diazoxide on flavoprotein oxidation and reactive oxygen species generation during ischemia-reperfusion: a study on Langendorff-perfused rat hearts using optic fibers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(5):2088-2097. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01345.2007>

35. Sugino T, Nozaki K, Takagi Y, Hashimoto N. 3-Nitropropionic acid induces ischemic tolerance in gerbil hippocampus in vivo. *Neurosci Lett*. 1999;259(1):9-12. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00875-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00875-1)
36. Wiegand F, Liao W, Busch C, Castell S, Knapp F, Lindauer U, Megow D, Meisel A, Redetzky A, Ruscher K, Trendelenburg G, Victorov I, Riepe M, Diener HC, Dirnagl U. Respiratory chain inhibition induces tolerance to focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(11):1229-1237. <https://doi.org/10.1097/00004647-199911000-00007>
37. Ockaili RA, Bhargava P, Kukreja RC. Chemical preconditioning with 3-nitropropionic acid in hearts: role of mitochondrial K(ATP) channel. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(5):2406-2411. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.5.H2406>
38. Miyadera H, Shiomi K, Ui H, Yamaguchi Y, Masuma R, Tomoda H, Miyoshi H, Osanai A, Kita K, Omura S. Atpenins, potent and specific inhibitors of mitochondrial complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(2):473-477. <https://doi.org/10.1073/pnas.0237315100>
39. Dröse S. Differential effects of complex II on mitochondrial ROS production and their relation to cardioprotective pre- and postconditioning. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1827(5):578-587. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2013.01.004>
40. Zarubina IV, Yunusov IA, Marysheva VV, Shabanov PD. Comparative efficiency of succinate-containing antihypoxants in traumatic toxicosis. *Bull Exp Biol Med*. 2010;150(2):212-214. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-1107-9>
41. Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка активна на 12.01.21. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Accessed January 12, 2021. <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>
42. Weinert BT, Schölz C, Wagner SA, Iesmantavicius V, Su D, Daniel JA, Choudhary C. Lysine succinylation is a frequently occurring modification in prokaryotes and eukaryotes and extensively overlaps with acetylation. *Cell Rep*. 2013;4(4):842-851. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.07.024>
43. Robben JH, Fenton RA, Vargas SL, Schweer H, Peti-Peterdi J, Deen PM, Milligan G. Localization of the succinate receptor in the distal nephron and its signaling in polarized MDCK cells. *Kidney Int*. 2009;76(12):1258-1267. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.360>
44. Sadagopan N, Li W, Roberds SL, Major T, Preston GM, Yu Y, Tones MA. Circulating succinate is elevated in rodent models of hypertension and metabolic disease. *Am J Hypertens*. 2007; 20(11):1209-1215. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.05.010>
45. Jalloh I, Helmy A, Howe DJ, Shannon RJ, Grice P, Mason A, Gallagher CN, Stovell MG, van der Heide S, Murphy MP, Pickard JD, Menon DK, Carpenter TA, Hutchinson PJ, Carpenter KL. Focally perfused succinate potentiates brain metabolism in head injury patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(7):2626-2638. <https://doi.org/10.1177/0271678X16672665>
46. Ehinger JK, Piel S, Ford R, Karlsson M, Sjövall F, Frostner EÅ, Morota S, Taylor RW, Turnbull DM, Cornell C, Moss SJ, Metzsch C, Hansson MJ, Fliri H, Elmer E. Cell-permeable succinate prodrugs bypass mitochondrial complex I deficiency. *Nat Commun*. 2016;7:12317. <https://doi.org/10.1038/ncomms12317>
47. Sakamoto M, Takeshige K, Yasui H, Tokunaga K. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury. *Surg Today*. 1998;28(5):522-528. <https://doi.org/10.1007/s005950050177>
48. Sundström L, Greasley PJ, Engberg S, Wallander M, Ryberg E. Succinate receptor GPR91, a Gα(i) coupled receptor that increases intracellular calcium concentrations through PLCβ. *FEBS Lett*. 2013;587(15):2399-2404. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.05.067>
49. Correa PR, Kruglov EA, Thompson M, Leite MF, Dranoff JA, Nathanson MH. Succinate is a paracrine signal for liver damage. *J Hepatol*. 2007;47(2):262-269. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.03.016>
50. Hamel D, Sanchez M, Duhamel F, Roy O, Honoré JC, Noueihed B, Zhou T, Nadeau-Vallée M, Hou X, Lavoie JC, Mitchell G, Mamer OA, Chemtob S. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(2):285-293. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302131>
51. Taniguchi H, Anacker C, Wang Q, Andreasson K. Protection by vascular prostaglandin E2 signaling in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Exp Neurol*. 2014;255:30-37. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.02.012>
52. Naldini A, Carraro F. Role of inflammatory mediators in angiogenesis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(1):3-8. <https://doi.org/10.2174/1568010053622830>
53. Rubic T, Lametschwandtner G, Jost S, Hinteregger S, Kund J, Carballido-Perrig N, Schwärzler C, Junt T, Voshol H, Meingassner JG, Mao X, Werner G, Rot A, Carballido JM. Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity. *Nat Immunol*. 2008;9(11):1261-1269. <https://doi.org/10.1038/ni.1657>
54. Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Vicario N, Costa ASH, Kwok CK, Leonardi T, Booty LM, Bicci I, Balzarotti B, Volpe G, Mallucci G, Manferrari G, Donegà M, Iraci N, Braga A, Hallenbeck JM, Murphy MP, Edenhofer F, Frezza C, Pluchino S. Macrophage-derived extracellular succinate licenses neural stem cells to suppress chronic neuroinflammation. *Cell Stem Cell*. 2018;22(3):355-368.e13. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.01.020>
55. Zhao T, Mu X, You Q. Succinate: An initiator in tumorigenesis and progression. *Oncotarget*. 2017;8(32):53819-53828. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17734>
56. Li F, He X, Ye D, Lin Y, Yu H, Yao C, Huang L, Zhang J, Wang F, Xu S, Wu X, Liu L, Yang C, Shi J, He X, Liu J, Qu Y, Guo F, Zhao J, Xu W, Zhao S. NADP(+)-IDH mutations promote hypersuccinylation that impairs mitochondria respiration and induces apoptosis resistance. *Mol Cell*. 2015;60(4):661-675. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.10.017>
57. Renella R, Carnevale J, Schneider KA, Hornick JL, Rana HQ, Janeway KA. Exploring the association of succinate dehydrogenase complex mutations with lymphoid malignancies. *Fam Cancer*. 2014;13(3):507-511. <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9725-4>
58. Macaulay IC, Tijssen MR, Thijssen-Timmer DC, Gusnanto A, Steward M, Burns P, Langford CF, Ellis PD, Dudbridge F, Zwaginga JJ, Watkins NA, van der Schoot CE, Ouwehand WH. Comparative gene expression profiling of in vitro differentiated megakaryocytes and erythroblasts identifies novel activatory and inhibitory platelet membrane proteins. *Blood*. 2007;109(8):3260-3269. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-036269>
59. Guo Y, Xie C, Li X, Yang J, Yu T, Zhang R, Zhang T, Saxena D, Snyder M, Wu Y, Li X. Succinate and its G-protein-coupled receptor stimulates osteoclastogenesis. *Nat Commun*. 2017;8:15621. <https://doi.org/10.1038/ncomms15621>

Поступила 01.02.2021

Received 01.02.2021

Принята в печать 05.03.2021

Accepted 05.03.2021