

О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19

Ю. П. Орлов^{1*}, Н. В. Говорова¹, О. В. Корпачева¹, В. В. Афанасьев², И. А. Хиленко³

¹ Омский государственный медицинский университет,
Россия, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Городская клиническая больница № 11,
Россия, 644105, г. Омск, ул. Нахимова, 55

On the Possibility of Using Succinate in Hypoxia Developing in COVID-19

Yuri P. Orlov^{1*}, Natalia V. Govorova¹, Olga V. Korpacheva¹,
Vasily V. Afanasyev², Irina A. Khilenko³

¹ Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia,
47 Piskarevskii prospect, 195067 St. Petersburg, Russia

³ City Clinical Hospital № 13,
55 Nakhimov Str., 644105 Omsk, Russia

Для цитирования: Ю.П. Орлов, Н.В. Говорова, О.В. Корпачева, В.В. Афанасьев, И.А. Хиленко. О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 78–98. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-78-98> [На русск. и англ.]

For citation: Yuri P. Orlov, Natalia V. Govorova, Olga V. Korpacheva, Vasily V. Afanasyev, Irina A. Khilenko. On the Possibility of Using Succinate in Hypoxia Developing in COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 78–98. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-78-98> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель. Патогенетическое обоснование возможного использования препаратов группы сукцинатов при COVID-19 в условиях гипоксии на основе анализа экспериментальных и клинических исследований.

Материалы и методы. Проанализировали 84 зарубежных и отечественных литературных источника, касающихся патогенеза COVID-19 и патогенетической роли сукцинатов при гипоксии в условиях COVID-19, окислительного стресса и диафрагмальной дисфункции. Поиск литературы проводили по базам данным Pubmed, ELIBRARY.ru.

Результаты. Как показал анализ литературы в основе патогенеза COVID-19 лежит гипоксия тканей, запускающая весь каскад патоморфологических событий, приводящих к развитию полиорганной недостаточности. В экспериментальных и клинических исследованиях отражен положительный эффект коррекции гипоксии тканей с использованием сукцинатов, как у взрослых пациентов, так и у детей при различном спектре патологии, сопряженной с синдромом острой дыхательной недостаточности.

Заключение. Анализ литературных данных позволяет обосновать перспективу использования препаратов, содержащих сукцинат, в комплексной терапии тяжелых случаев течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; гипоксия; окислительный стресс; диафрагмальная дисфункция; сукцинаты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Aim. To provide a rationale for the feasibility of using the succinate-containing drugs to treat hypoxia associated with COVID-19 based on the analysis of experimental and clinical studies.

Materials and methods. 84 Russian and international literature sources concerning the pathogenesis of COVID-19 and the pathogenetic role of succinate in the management of COVID-19 associated hypoxia, oxida-

Адрес для корреспонденции:

*Юрий Петрович Орлов
E-mail: orlov-up@mail.ru

Correspondence to:

*Yuri P. Orlov
E-mail: orlov-up@mail.ru

tive stress and diaphragmatic dysfunction were analyzed. The literature search was performed using Pubmed and ELIBRARY.ru databases.

Results. The literature analysis showed that tissue hypoxia, triggering the pathomorphological cascade of events and resulting in multiple organ failure is a central element of COVID-19 pathogenesis. Experimental and clinical studies show the positive impact of tissue hypoxia correction using succinate in both adult patients and children with various conditions associated with acute respiratory failure.

Conclusion. The literature data provide a rationale for using succinate-containing drugs in the treatment of severe COVID-19.

Keywords: COVID-19; hypoxia; oxidative stress; diaphragmatic dysfunction; succinate

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-3-78-98

Введение

Поводом для написания настоящего обзора, позволяющего рассмотреть целесообразность использования сукцинатов в лечении пациентов с COVID-19, послужила публикация К. Г. Шаповалова и соавторов на страницах журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология» [1]. Авторами на большом числе ($n=223$) пациентов с подтвержденным COVID-19 на фоне широкого спектра сопутствующей патологии была установлена безопасность, хорошая переносимость и целесообразность сукцинатсодержащих препаратов при их включении в схему лечения пациентов с тяжелым течением новой вирусной инфекции [1]. По мнению авторов, препараты, содержащие в своей структуре янтарную кислоту, следует рассматривать в качестве средства патогенетической терапии применительно к пациентам с тяжелым течением COVID-19, особенно в условиях протезирования функции дыхания, поскольку они способны решать проблему тканевой гипоксии.

Универсальность фармакологического воздействия препаратов, корригирующих тем или иным образом гипоксию, обеспечивается тем, что кислородное голодание тканей является неспецифическим звеном патогенеза значительного числа нозологических форм. Иными словами, гипоксия — типовой патологический процесс, не имеющий этиологической и нозологической специфичности. Аппарат аэробного синтеза энергии (митохондрии) имеется в подавляющем большинстве клеток млекопитающих, и организация энергосинтезирующих процессов в них построена по единому принципу. Биоэнергетические нарушения при гипоксии в разных тканях и органах также развиваются по сходному механизму, хотя имеются тканеспецифические, органоспецифические и цитоспецифические (различные патохимические сигналинги) индивидуальные различия, отражающие чувствительность органа к дефициту кислорода. В то же время клетки разных органов и тканей отличаются

Introduction

This review aimed at considering the feasibility of using succinate drugs in the treatment of patients with COVID-19 was inspired by the article by Shapovalov K. G. et al. published in the «Experimental and Clinical Pharmacology» journal (Russia) [1]. The authors demonstrated safety, good tolerability, and appropriateness of including the succinate-containing drugs into the treatment of patients with severe novel coronavirus infection based on data from a large number ($n=223$) of patients with confirmed COVID-19 and a wide range of comorbidities [1]. According to the authors, succinate-containing drugs should be considered as pathogenetic in patients with severe COVID-19, especially in those on respiratory support, because they can be helpful in tissue hypoxia.

The versatility of pharmacological effects of antihypoxic drugs is due to the fact that tissue oxygen starvation is a nonspecific element in the pathogenesis of many conditions. In other words, hypoxia is a typical pathological process with no etiological specificity. The aerobic energy production (occurring in mitochondria) is present in the vast majority of mammalian cells, and their energy synthesis is uniformly organized. Bioenergetic disturbances under hypoxia in various tissues and organs also develop through a similar mechanism, although there are tissue-, organ- and cell-specific (due to different pathochemical signaling) variations suggesting individual organ sensitivity to oxygen deficiency. At the same time, cells of various organs and tissues have different sets of specific energy-consuming processes. These processes include electrical impulse generation in neurons, contractile function in myocytes and cardiomyocytes, energy-dependent synthesis in the liver, active secretion in kidneys, etc. Because of this, the same mechanism of energy metabolism disruption in various cells leads to inhibition of a wide range of energy-dependent functions which results in so-called multifunctional damage under hypoxia causing multiple organ failure. Restoration of this pathway is a molecular target that eliminates simultaneously the whole range of associated func-

набором характерных для них специфических энергопотребляющих процессов. В нейронах это электрогенная функция, в миоцитах и кардиомиоцитах — сократительная функция, в печени — синтетические энергозависимые процессы, в почках — секреторная функция и пр. В силу этого один и тот же механизм нарушения энергетического обмена в разных клетках приводит к подавлению чрезвычайно широкого спектра энергозависимых функций — мультифункциональные повреждения при гипоксии, которые и определяют полиорганную недостаточность. Восстановление работы этого одного звена — молекулярной мишени, — устраняет одновременно весь комплекс сопряженных функциональных нарушений. Именно поэтому энергокорректирующие препараты характеризуются очень широким спектром положительного влияния на функциональную активность организма.

Целью обзора — патогенетическое обоснование возможного использования препаратов группы сукцинатов при COVID-19 в условиях гипоксии на основе анализа экспериментальных и клинических исследований.

Поиск литературы проводили по базам данным Pubmed, ELIBRARY.ru. Обращение к указанным поисковым системам обусловлено тем, что экспериментальные исследования, касающиеся роли сукцинатов в патогенезе гипоксии, большей частью представлены в публикациях зарубежных авторов, а клинические данные, напротив, — преимущественно в работах отечественных авторов.

Гипоксия в патогенезе COVID-19

Этиология и патогенез новой патологии COVID-19 пока только изучаются, тем не менее, неоспоримо, что в большинстве случаев входными воротами для возбудителя являются эпителиальные клетки верхних дыхательных путей [2]. Известно, что у большинства пациентов с COVID-19 развивается легкая (40%) или среднетяжелая (40%) форма заболевания, примерно у 15% выявляют тяжелую форму, требующую кислородной поддержки. Пожилые пациенты чаще имеют сопутствующие заболевания, и у них чаще развивается острая коронарная недостаточность (34,5%), острая сердечно-сосудистая недостаточность (32,7%) и ОРДС (36,4%). Во время госпитализации распространенность вновь возникшей артериальной гипертензии статистически значимо выше у тяжелых пациентов (55,2% против 19,0%), чем у нетяжелых. Таким образом, пожилой возраст, а также значимые коморбидные неинфекционные заболевания, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, болезни

tional disorders. That is why energy-correcting drugs are characterized by multiple positive effects on the functional activity of the body.

The aim of our review is to provide a rationale for the possible use of succinate drugs in COVID-19 associated hypoxia based on the analysis of experimental and clinical studies.

The literature search was performed using Pubmed and ELIBRARY.ru databases. The choice of these databases can be explained by the predominance of experimental studies on the role of succinate in the pathogenesis of hypoxia in the international literature, while the clinical data, on the contrary, can be found mainly in the publications of the Russian authors.

Hypoxia in the pathogenesis of COVID-19

The etiology and pathogenesis of the novel COVID-19 disease is still under investigation; however, indisputably, in most cases, the upper airway epithelial cells are the entry portal for the pathogen [2]. Most patients with COVID-19 are known to develop a mild (40%) or moderate (40%) disease, while about 15% are found to have a severe illness requiring oxygen support. Older patients are more likely to have comorbidities and to develop acute coronary events (34.5%), acute cardiovascular failure (32.7%), and acute respiratory distress syndrome (ARDS) (36.4%). During hospitalization, the prevalence of new-onset hypertension was significantly higher in severe patients than in nonsevere ones (55.2% versus 19.0%). Thus, elderly age and significant comorbidities, such as diabetes mellitus, hypertension, cardiac diseases, chronic lung disease, and malignancies, are risk factors for severe COVID-19 and fatal outcome [3, 4].

The initial stage of infection is the entry of SARS-CoV-2 into target cells possessing angiotensin-converting enzyme type II (ACE2) receptors. ACE2 receptors are present in cells of the respiratory tract, kidneys, esophagus, bladder, ileum, heart, brain, and lungs, of which the main and most vulnerable targets are alveolar cells (especially AT2 subtype) of the lungs, whose damage underlies the development of pneumonia [5].

Microcirculatory damage plays an important role in the development of COVID-19. Its mechanisms are not completely understood, but direct viral damage of endothelial cells seems to be the most probable of them [6]. ACE2 receptor is also present in arterial and venous endothelial cells and arterial smooth muscle cells of many organs. Viral replication causes direct damage and cell death with the release of pro-inflammatory factors [7]. COVID-19 is characterized by marked capillary congestion in the interalveolar septa and branches of pulmonary arteries and veins. Pathomorpholog-

сердца, хронические заболевания легких, злокачественные новообразования, являются факторами риска тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [3, 4].

Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Рецепторы АПФ2 представлены в клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС и легких, поэтому основной и быстро достижимой мишенью вируса являются альвеолярные клетки (особенно подтип АТ2) легких, что и определяет в дальнейшем развитие пневмонии [5].

В патогенезе COVID-19, без сомнения, важнейшую роль играет и поражение микроциркуляторного русла, генез которого требует дальнейшего изучения, но наиболее вероятным представляется прямое вирусное повреждение эндотелиоцитов [6]. Рецептор АПФ2 также присутствует в артериальных и венозных эндотелиальных клетках и в артериальных гладкомышечных клетках многих органов. Репликация вируса вызывает прямое повреждение и гибель клеток с высвобождением из них провоспалительных факторов [7]. Для COVID-19 характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен. При патоморфологическом исследовании обнаруживаются сладжи эритроцитов, свежие фибриновые и организуемые тромбы, внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, являющиеся патогенетической основой кровохарканья, а также периваскулярные кровоизлияния [8]. В рамках массивного иммунного ответа хозяина лимфоциты, альвеолярные макрофаги, моноциты и нейтрофилы реализуют свои провоспалительные ответы, вызывая дополнительное повреждение тканей, включая массивное повреждение альвеолярных и эндотелиальных клеток сосудов, а также микрососудистый тромбоз [9].

Функциональные последствия этого специфического ОРДС включает прогрессирующее усиление вентиляционно/перфузионного дисбаланса и утрату рефлекса гипоксической вазоконстрикции с выраженным компонентом микрососудистого тромбоза легких, что подтверждается повышением уровня лактатдегидрогеназы и D-димера [10]. На поздних стадиях ОРДС прогрессирующее повреждение эндотелия в сочетании с закономерным микрососудистым тромбозом может переходить в системную воспалительную реакцию с вовлечением микрососудистого русла почек, головного мозга и других жизненно важных органов [11]. C

ical examination reveals red blood cell sludge, fresh fibrin, and organizing clots, intrabronchial, intra-bronchiolar and intra-alveolar hemorrhages, which underlie hemoptysis, as well as perivascular hemorrhages [8]. As part of a vigorous host immune response, lymphocytes, alveolar macrophages, monocytes, and neutrophils exert their proinflammatory activities, causing additional tissue damage, including that of alveolar and vascular endothelial cells, as well as microvascular thrombosis [9].

This specific ARDS is followed by a progressive increase in ventilation/perfusion imbalance and loss of hypoxic vasoconstriction reflex with a propensity for microvascular pulmonary thrombosis, as evidenced by increased lactate dehydrogenase and D-dimer levels [10]. In the late stages of ARDS, progressive endothelial damage in combination with microvascular thrombosis may develop into a systemic inflammatory response involving the microvasculature of the kidneys, brain, and other vital organs [11]. Because of the above, the pathogenesis of COVID-19 currently can be considered primarily as a consequence of endothelial damage of alveolar capillaries leading to progressive endothelial pulmonary syndrome with microvascular thrombosis referred to as MicroCLOTS [9]. Vascular endothelium is an active para-, endo- and autocrine organ, which is essential for the regulation of vascular tone and maintenance of homeostasis. Endothelial dysfunction is a major determinant of microvascular dysfunction, which causes a shift towards greater vasoconstriction with ensuing organ ischemia, inflammation, associated tissue edema, and a procoagulant blood state [9, 11].

Thus, as in other coronavirus infections, as well as in A/H1N1 influenza, the major morphological substrate of COVID-19 is the diffuse damage of alveolar capillary endothelium, leading to hypoxia associated with multiple organ dysfunction and death in patients with SARS-CoV-2 [12].

Thus, one can view the pathogenesis of COVID-19 as a series of the following events: 1) pathogen invasion into type II lung alveolar cells → 2) diffuse alveolar damage → 3) reduction of effective alveolar «breathing» area → 4) diffuse lung thickening → 5) hypoperfusion in lung capillaries, severe congestion of interalveolar septal capillaries, red blood cell sludge → 6) intra-bronchial, intra-bronchiolar and intra-alveolar hemorrhages → 7) reduced diffusion of oxygen into the systemic circulation; → 8) hypoxemia and hypoxia of endothelial cells of pulmonary arterial and venous branches → 9) hyperfibrinogenemia and clot formation → 10) inflammation.

Obviously, starting from the second stage, this pathway has a clear hypoxic trend, and all structural and metabolic damage is directly or indirectly related to hypoxia!

Oxygen starvation occurs in many physiological conditions and diseases of the cardiovascular system, lungs, blood, etc., and in drug and poison

учетом вышеизложенного, патогенез COVID-19 сегодня может быть рассмотрен, в первую очередь, как следствие эндотелиального повреждения альвеолярных капилляров, приводящего к прогрессирующему эндотелиальному легочному синдрому с микрососудистым тромбозом, именуемым термином «MicroCLOTS» [9]. Эндотелий сосудов является активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, который необходим для регуляции тонуса сосудов и поддержания гомеостаза. Эндотелиальная дисфункция является основной детерминантой микрососудистой дисфункции путем смещения сосудистого равновесия в направлении большей вазоконстрикции с последующей ишемией органа, воспалением, ассоциированным отеком ткани, а также прокоагулянтным состоянием крови [9, 11].

Таким образом, как и при других коронавирусных инфекциях, а также при гриппе A/H1N1, основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное повреждение эндотелия капилляров альвеол, приводящие к типовому патологическому процессу — гипоксии, которая по сути и является причиной полиорганной дисфункции и смерти больных с SARS-CoV-2 [12].

Таким образом, патогенез COVID-19 может быть рассмотрен в цепи следующих событий: 1 → внедрение возбудителя в альвеолярные клетки II типа легких; 2 → развитие диффузного альвеолярного повреждения; 3 → уменьшение площади «дышащих» альвеол; 4 → диффузное уплотнение легких; 5 → гипоперфузия в капиллярах легких, выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, сладжи эритроцитов; 6 → внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния; 7 → уменьшение диффузии кислорода в системный кровоток; 8 → гипоксемия и гипоксия клеток эндотелия ветвей легочных артерий и вен; 9 → гиперфибриногенемия и организация тромбов; 10 → воспаление.

Очевидно, что, начиная со второго этапа, вся патогенетическая цепочка носит явную гипоксическую направленность, и все структурно-метаболические повреждения являются прямым или косвенным следствием гипоксии!

Кислородное голодание встречается при многих физиологических состояниях и заболеваниях сердечно-сосудистой системы, легких, крови и др., а также при отравлениях различными лекарственными препаратами и ядами [13]. В зависимости от глубины кислородного голодания различают гипоксию и аноксию. На уровне митохондрий состояния гипоксии и аноксии отличаются по степени восстановления дыхательных переносчиков. При аноксии, характеризующейся полным

intoxications [13]. Depending on the intensity of oxygen starvation, hypoxia and anoxia may be distinguished. At the level of mitochondria, hypoxia and anoxia differ in the degree of respiratory transporter recovery. In anoxia, characterized by a complete loss of oxygen delivery to the cells, all respiratory chain transporters are fully restored but not functional due to lack of oxygen. In hypoxia, when oxygen delivery is partially preserved, the pyridine nucleotides most distant from oxygen, NAD and NADPH, are usually 100% restored, but some flavoproteins and the cytochrome segment of the respiratory chain remain largely oxidized [14].

Russian researchers discovered these differences in the degree of reduction of pyridine nucleotides and flavoproteins in the twentieth century [15]. Under hypoxia, an opportunity for the preferential succinate oxidation occurs since succinate dehydrogenase, unlike most other dehydrogenases is a flavin-dependent enzyme [16].

However, if there is no NAD-dependent substrate oxidation, what will be the source of succinate? Here is the answer. Under anoxia, succinate was shown to be actively produced from NAD-dependent substrates and amino acids and cumulate rather than to be oxidized [17]. Anaerobic succinate formation has now been proven to occur both in anoxia and hypoxia [18]. As a result, high glycolysis activity can be maintained with a relatively small increase in lactate. The end products of anaerobic metabolism in this case will be not only lactate and pyruvate, but also alanine and succinate [19].

A study by Lukyanova L. D. showed that the increase in the resistance of cells and mitochondria to hypoxia during activation of anaerobic succinate oxidation is due to preserved series of enzymatic reactions in the tricarboxylic acid cycle and the respiratory chain, which is ensured by anaerobic succinate formation despite the lack of oxygen. The rates of tissue respiration and oxidative phosphorylation during succinate oxidation are much higher than those during pyruvate oxidation [20].

The presented data indicate an important role of anaerobic succinate formation under anoxic and hypoxic conditions and activation of succinate oxidation under hypoxia. Hence, it is reasonable to use substrates capable of participating in anaerobic succinate formation for maintaining animal cell energy under anoxia and hypoxia. In contrast, under hypoxia the use of succinate itself makes more sense [13]. This is particularly relevant in a cytokine storm (CS). The cytokine storm, or hypercytokinemia, is a potentially fatal immune system response characterized by rapid proliferation and increased activity of T-cells, macrophages, and natural killer cells to release various inflammatory cytokines and chemical mediators [21]. The CS is one of the most critical events in patients with coronavirus infection, where inflammatory lung damage

отсутствием доставки кислорода к клеткам, все переносчики дыхательной цепи полностью восстановлены, но не работают, так как нет кислорода. При гипоксии же, когда доставка кислорода частично сохранена, наиболее удаленные от кислорода пиридин-нуклеотиды — НАД и НАДФ, как правило, восстановлены на 100%, однако часть флавопротеидов и цитохромный участок дыхательной цепи остаются в значительной мере окисленными [14].

Такие различия в степени восстановленности пиридиннуклеотидов и флавопротеидов были выявлены еще в работах отечественных ученых в XX веке [15]. Оказалось, что в условиях гипоксии имеется возможность для преимущественного окисления янтарной кислоты, поскольку сукцинатдегидрогеназа в отличие от большинства других дегидрогеназ является флавинзависимым ферментом [16].

При этом всегда возникал вопрос, откуда берется сукцинат, если НАД-зависимые субстраты окисляться не могут. Однако и на этот вопрос ответ был найден. Вскоре стало известно, что в анаэробных условиях сукцинат не окисляется, а наоборот, накапливается в результате образования из НАД-зависимых субстратов и аминокислот [17]. Сегодня уже доказано, что анаэробное образование сукцината может идти не только при аноксии, но и при гипоксии [18]. В результате может поддерживаться высокая активность гликолиза при относительно небольшом приросте лактата. Конечными продуктами анаэробного обмена при этом являются не только лактат и пируват, но еще аланин и сукцинат [19].

В исследовании Л. Д. Лукьяновой показано, что повышение устойчивости клеток и митохондрий к гипоксии при активации анаэробного окисления сукцината обусловлено тем, что именно процесс анаэробного образования сукцината обеспечивает протекание ряда ферментативных реакций в цикле трикарбоновых кислот и в дыхательной цепи, несмотря на отсутствие кислорода. При этом скорости тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования при окислении сукцината намного выше, чем при окислении пирувата [20].

Представленные данные свидетельствуют о важной роли анаэробного образования сукцината при аноксических и гипоксических состояниях, а также об активации окисления сукцината в условиях гипоксии. Отсюда следует, что в качестве средств поддержания энергетики животных клеток в условиях кислородного голодания при аноксии и гипоксии целесообразно использовать субстраты, способные участвовать в анаэробном образовании сукцината, тогда как в гипоксических условиях имеет смысл использовать собственно сукци-

develops due to immune response dysregulation [22]. The essence of CS, probably, is the production of many inflammatory mediators only in response to hypoxia caused by inflammation. Therefore, inflammation is inevitably associated with hypoxia. Based on this provision, it seems absolutely logical to consider the CS in COVID-19 as «the anger of inflammation» [23]. The CS resulting from the release of inflammatory mediators (only in response to generalized inflammation and hypoxia) induces endothelial activation, blood coagulation disorders, and microvascular obstruction by microthrombi, capillary leak syndrome (abnormal systemic capillary permeability), and circulatory collapse [24].

Inflammation and hypoxia lead to immune cell activation and another release of mediators due to the uncontrolled positive feedback between inflammation and hypoxia [25]. Neutrophils are the key effector cells of innate immunity rapidly produced to protect the host from pathogen invasion. Neutrophils can «kill» pathogens intracellularly, by phagocytosis, or extracellularly, by degranulation and release of extracellular neutrophil traps. All of these antimicrobial strategies require the involvement of cytotoxic proteins and proteases produced during neutrophil development and stored in cytoplasmic granules [25]. The vicious circle causes tissue destruction in the inflammation focus with the simultaneous spreading of the hypoxic response to the neighboring tissues (a particular mass effect). Progressive hypoxia becomes systemic, affecting the whole body. Thus, the series of adverse events can be extended to include the response to hypoxia: 1) cytokine storm → 2) activation of T-cells and macrophages → 3) manifested inflammation and worsened local hypoxia → 4) generalized hemodynamic hemostatic disorders with impaired oxygen delivery → 5) generalized hypoxia in cells of various organs → 6) multiple organ failure → 7) death.

Only cellular hypoxia, as a result of the pulmonary and capillary endothelial disorders, triggers a «cytokine storm» in response to hypoxemia and inflammation. During the virus-induced cytokine storm, metabolic adaptation to hypoxia is impaired due to increased levels of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species, which damage cellular structures, downregulate and inhibit many enzymes of key energy metabolic pathways such as ATP production, including Krebs cycle substrate complex [26]. This leads to energy and redox crisis, which, in its turn, reduces the proliferation of B- and T-cells causes an increase in cytokine production and cell death [27]. Levels of ROS and reactive nitrogen species during the virus-induced cytokine storm under hypoxia are elevated in lungs and other organs via at least two different mechanisms. First, binding of viral RNA to Toll receptors (TLRs) leads

нат [13]. Это особенно актуально в условиях цитокинового шторма (ЦШ). ЦШ или гиперцитокинемия — это потенциально летальная реакция иммунной системы, характеризующаяся быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров с высвобождением защитными клетками различных воспалительных цитокинов и химических медиаторов [21]. ЦШ является одним из наиболее критических патологических событий у пациентов, пораженных коронавирусной инфекцией, при которой воспалительное повреждение легких развивается в результате нарушения регуляции иммунных реакций [22]. Суть ЦШ, вероятно, и состоит в выработке большого количества медиаторов воспаления только в ответ на гипоксию, являющуюся следствием воспаления. Воспаление закономерно сопровождается гипоксией. Исходя из этого положения, абсолютно оправданным представляется оценка ЦШ при COVID-19 в качестве «гнева воспаления» [23]. ЦШ, возникающий в результате высвобождения медиаторов воспаления (только в ответ на генерализацию воспаления и гипоксию), индуцирует активацию эндотелия, нарушение свертывания крови и обструкцию микрососудов микротромбами, формирование синдрома капиллярной утечки (системной капиллярной проницаемости), коллапс кровообращения [24].

Воспаление и гипоксия приводят к активации иммунных клеток и высвобождению последними новой порции медиаторов вследствие формирования неконтролируемой положительной обратной связи между воспалением и гипоксией [25]. Нейтрофилы являются ключевыми эффекторными клетками врожденного иммунитета, быстро синтезируемыми для защиты хозяина от вторжения патогенов. Нейтрофилы могут «убивать» патогенные микроорганизмы внутриклеточно, путем фагоцитоза, или внеклеточно, путем дегрануляции и высвобождения внеклеточных ловушек нейтрофилов. Все эти антимикробные стратегии требуют участия цитотоксических белков и протеаз, синтезируемых во время развития нейтрофилов и хранящихся в цитоплазматических гранулах [25]. Порочный круг вызывает разрушение тканей в очаге воспаления с одновременным распространением гипоксического эквивалента реакции на соседние ткани (некий вариант масс-эффекта). Гипоксия по мере прогрессирования приобретает системный характер, охватывая весь организм в целом. Таким образом, цепь дальнейших событий может выглядеть как продолжение ответа на гипоксию: 11 → цитокиновый шторм; 12 → активация Т-клеток, макрофагов; 13 → манифестация воспаления, усугубление локаль-

to down-regulation of mitochondrial electron transport chain genes, which increases superoxide radical (O_2^-) production by mitochondria [28]. Secondly, phagocytic cells are recruited to the lungs, where they are activated along with pulmonary phagocytes to increase NADPH oxidase activity and production of both intracellular and extracellular ROS intended to kill pathogens [29]. Accumulation of ROS and depletion of antioxidant systems leads to oxidative stress (OS), chronic activation of both immune reactions and inflammation [30]. The persisting elevation of ROS always associates with genome instability, organelle dysfunction, and apoptosis due to the ability of ROS to react with almost any biological molecules, including proteins, lipids, and nucleic acids [31].

Mechanisms and pathogenetic role of diaphragm dysfunction in the development of critical hypoxia

Diaphragm dysfunction has a particular pathogenetic role in the hypoxic cascade in COVID-19. The diaphragm is the main respiratory muscle, and its function is crucial for optimal breathing. Diaphragmatic failure has long been recognized as a major factor of death in various systemic neuromuscular disorders. Recently, it has become increasingly clear that diaphragm dysfunction is present in many critically ill patients and correlates with increased morbidity and mortality. In these patients, diaphragm weakness is thought to develop from secondary disuse and ventilator-induced diaphragm failure due to the effects of systemic inflammation, including sepsis. Diaphragm dysfunction as an element of the critical condition, more commonly acquired, impairs the compensatory capacity of the airway pump in response to the increased respiratory load associated with lung injury and fluid overload, leading to persistent respiratory failure and death. What are the causes, consequences, and treatment of the disorders causing acquired diaphragm dysfunction in critical illness?

Regrettably, clinicians frequently overlook this pathogenetic factor despite the proven fact that respiratory muscle dysfunction is a common organ failure form in critical illnesses and is associated with poor immediate and long-term outcomes. Theoretically, any patient requiring mechanical lung ventilation should be classified in the risk group for developing diaphragmatic failure [32], and actually, it is already present in many cases. A recent study showed that diaphragm weakness occurs twice as often as limb weakness in critically ill patients [33]. Additional studies have confirmed that, on average, 60% to 80% of mechanically ventilated patients have clinically significant diaphragm dysfunction [34]. The significant incidence of diaphragm weakness could be related to

ной гипоксии; 14 → генерализация расстройств гемодинамики, гемостаза, ухудшение доставки кислорода; 15 → генерализация гипоксии клеток различных органов; 16 → полиорганная недостаточность; 17 → летальный исход.

Только клеточная гипоксия, как следствие всей совокупности расстройств в легких и на уровне эндотелия капилляров, приводит к «цитокиновому шторму» в ответ на гипоксемию и воспаление. Во время вызванного вирусом цитокинового шторма метаболическая адаптация к гипоксии нарушается из-за повышенного уровня активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота, которые повреждают клеточные структуры, нарушают регуляцию и инактивируют многие ферменты центрального энергетического метаболизма — синтеза АТФ, включая, в первую очередь, комплекс субстратов цикла Кребса [26]. Это приводит к энергетическому и окислительно-восстановительному кризису, который, в свою очередь, уменьшает пролиферацию В- и Т-клеток, приводит к увеличению продукции цитокинов и гибели клеток [27]. Уровни АФК и активных форм азота во время вирусно-индуцированного цитокинового шторма при гипоксии повышаются в легких и других органах, по меньшей мере, посредством двух различных механизмов. Во-первых, связывание вирусной РНК с Toll-рецепторами (TLRs) приводит к снижению экспрессии генов митохондриальной электронной транспортной цепи, что увеличивает продукцию супероксидного радикала ($O_2^{\cdot-}$) митохондриями [28]. Во-вторых, фагоцитарные клетки рекрутируются в легкие, где вместе с легочными фагоцитами активируются для повышения активности НАДФН-оксидазы, опять же, для увеличения выработки как внутриклеточных, так и внеклеточных АФК, предназначенных для уничтожения патогенов [29]. Накопление АФК и истощение антиоксидантных систем приводит к развитию окислительного стресса (ОС), хронической активации, как иммунных реакций, так и воспаления [30]. Благодаря способности АФК вступать в реакцию практически с любыми биологическими молекулами, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты, их длительно сохраняющееся повышение всегда связано с нестабильностью генома, дисфункцией органелл и апоптозом [31].

Механизмы формирования и патогенетическая роль дисфункции диафрагмы в развитии гипоксии критических состояний

Определенная патогенетическая роль в гипоксическом каскаде при COVID-19 принадлежит дисфункции диафрагмы. Диафрагма

a lack of knowledge about the effects of critical illness on the respiratory muscles and/or the limited availability of tools to assess and monitor diaphragm function in patients in the ICU.

The mechanisms responsible for the development of diaphragm dysfunction are directly related to changes in muscle metabolism. This occurs through stimulation of mitochondrial free radical production and induction of cellular oxidative stress, which damages mitochondrial subunits of the electron transport chain promotes reduced muscle endurance, and also activates proteolytic enzyme pathways, leading to a decrease in contractile proteins and reduced muscle strength [35].

A recent experimental study [36] examined the effect of succinate on the composition of skeletal muscle fibers, their metabolism, and exercise tolerance. The authors proposed the use of succinate for the correction of skeletal muscle weakness. Succinate was found to induce the signaling pathway provided by the succinate-dependent SUNCRI1 receptor in the skeletal muscles. Succinate supplements increase endurance, myosin heavy chain expression, aerobic enzyme activity, oxygen consumption, and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle; in contrast, they decrease lactate dehydrogenase activity and lactate production, can increase oxygen availability, and reduce muscle fatigue. Together, these results show that succinate induces skeletal muscle fiber remodeling by promoting mitochondrial biosynthesis and aerobic oxidation [36]. The results obtained by T. Wang suggest that enhanced aerobic oxidation occurs mainly due to an increase in the number of mitochondria (mitochondrial cell density) and an increase in mitochondrial DNA content and mitochondrial membrane potential, which indicates a direct role of succinate in mitochondrial biogenesis. At the same time, succinate can act both as a metabolite in the tricarboxylic acid cycle and as a hormone-like substance through the activation of various intracellular pathways.

According to other authors, succinate increases hemoglobin level, platelet, and neutrophil counts [37] and enhances immunity [38]. Succinate can act as a paracrine or endocrine signaling molecule to regulate local cellular metabolism [39] or increase tissue blood supply through the renin-angiotensin system, thereby facilitating tissue hypoxia and adaptation to exogenous hypoxia [40–42]. Zhang J. et al. showed that increased succinate level associates with an improvement of impaired cardiac energy metabolism, which is a source of damage during reperfusion [17].

Oxidative stress in COVID-19 pathogenesis

SARS-CoV-2 infection is characterized by high mortality because some patients develop an excessive innate immune response associated with the cytokine storm (CS) and ARDS.

является главной мышцей вдоха, и ее функция играет решающую роль в обеспечении оптимального дыхания. Диафрагмальная недостаточность уже давно признана одним из основных факторов смерти при различных системных нервно-мышечных расстройствах. В последнее время становится все более очевидным, что дисфункция диафрагмы присутствует у высокого процента тяжелобольных пациентов и коррелирует с увеличением заболеваемости и смертности. Считается, что у этих пациентов слабость диафрагмы развивается от вторичного неиспользования до вызванной ИВЛ недостаточности диафрагмы из-за последствий системного воспаления, включая сепсис. Дисфункция диафрагмы как элемент критического состояния, чаще приобретенная, ухудшает способность дыхательного насоса компенсировать повышенную дыхательную нагрузку из-за травмы легких и перегрузки их жидкостью, что приводит к длительной дыхательной недостаточности и смерти. В чем же причины, каковы последствия и каким должно быть лечение нарушений, приводящих к приобретенной дисфункции диафрагмы во время критического заболевания?

К сожалению, несмотря на доказанность положения о том, что дисфункция дыхательной мускулатуры является распространенной формой органной недостаточности при критических заболеваниях и связана с плохими острыми и долгосрочными исходами, клиницисты часто не учитывают этот патогенетический фактор. Теоретически любой пациент, нуждающийся в искусственной вентиляции легких, должен быть отнесен к группе риска по развитию слабости диафрагмы [32], а по сути — уже ее имеет фактически. Недавнее исследование показало, что слабость диафрагмы присутствует в два раза чаще, чем слабость конечностей у тяжелобольных пациентов [33]. Дополнительные исследования подтвердили, что в среднем от 60% до 80% механически вентилируемых пациентов имеют клинически значимую дисфункцию диафрагмы [34]. Было высказано предположение, что значительная частота развития слабости диафрагмы может быть связана с отсутствием знаний о влиянии критического заболевания на дыхательные мышцы и/или с ограниченной доступностью инструментов для оценки и мониторинга функции диафрагмы у пациентов в отделении интенсивной терапии.

Патофизиологические механизмы, ответственные за развитие дисфункции диафрагмы прямо связаны с изменениями в метаболизме мышц. Это происходит за счет стимуляции выработки митохондриальных свободных радикалов и индуцирования клеточного окислительного стресса, который повреждает митохондриальные субъединицы электронной

The greater the expression of autocoids in CS, the more severe the energy metabolism disorders. Some of the autocoids and their receptors play a dramatic role in dying from COVID-19. Their level, activity of receptors and damaging effect of their signaling determine the efficiency of treatment and survivability of patients in general [43]. In COVID-19 overexpression of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) and the nuclear NAD⁺-consuming enzyme poly-(ADP-ribose)-polymerase 1 (known as PARP-1) occurs, with AhR activating PARP-1 protein production. Activation of the latter causes cell death through the enzymatic destruction of sirtuins (NAD⁺-containing proteins, SIRT-1,2, etc.) with the critical fall in the levels of cellular NAD⁺ required for oxidation and ATP intended for phosphorylation of anaerobic glycolysis substrates [44]. This is essential for death in obese patients with COVID-19 and concurrent type 2 diabetes mellitus and elderly patients. Even without COVID-19, they have a defect in intermediate metabolism, with elevated levels of CD38 (which catalyzes the degradation of NAD⁺ or NADPH and can be inhibited by flavonoids and nicotinamide). Badawy A. et al. consider PARP-1 activation to be the «Appian Way» in the pathochemical cascade ending in the death of a patient with COVID-19; hence, selective inhibitors of this protein (the antineoplastic agents such as olaparib, rukaparib, etc.) are promising drugs for CS reduction [44]. However, one should always remember that nicotinamide is a readily available PARP-1 inhibitor. «Cocktails» with nicotinamide have been shown to exert a strong positive effect in COVID-19, especially in the elderly [45]. Among nicotinamide-containing drugs manufactured in Russia and having this potential, Citoflavin could be mentioned [46].

The decrease in energy metabolism and altered redox state produce oxidative damage and cell death [47, 48]. Some authors consider the oxidative stress as a «key player» in the pathogenesis of COVID-19 [49, 50]. Moreover, inflammation can enhance oxidative stress. The latter increases the formation of neutrophil extracellular traps (networks) and suppresses the adaptive component of the immune system, namely T-cells, which eliminate the cells infected by the virus. This creates a vicious circle that prevents the specific immune response against SARS-CoV-2 [51].

Increased neutrophils, in addition, generate an excess of ROS, which aggravates the abnormal immune response of the host and a course of the disease [52]. The damaging effect of ROS enhances the damaging effect of the virus on the alveolar epithelium and endothelial cells in the so-called procoagulant endotheliitis [53]. The ROS is aggressive both against lung cellular structures and RBC membranes and heme, which, according to some authors, contributes to the development of hypoxic

транспортной цепи, способствует снижению мышечной выносливости, а также активирует пути протеолитических ферментов, приводя к снижению сократительных белков и уменьшению мышечной силы [35].

В недавнем экспериментальном исследовании [36] изучили влияние сукцината на состав скелетных мышечных волокон, их метаболизм и толерантность к физической нагрузке. Авторами был предложен вариант использования сукцината для коррекции слабости скелетной мускулатуры. Оказалось, что сукцинат индуцирует переход скелетных мышечных волокон через сигнальный путь, обеспечиваемый сукцинатзависимым рецептором SUNCR1. Добавки сукцината увеличивают выносливость, экспрессию тяжелой цепи миозина, активность аэробных ферментов, потребление кислорода и митохондриальный биогенез в скелетных мышцах, напротив, снижают активность лактатдегидрогеназы, продукцию лактата, могут увеличить доступность кислорода и уменьшить мышечную усталость. Вместе эти результаты показывают, что сукцинат индуцирует ремоделирование скелетных мышечных волокон, способствуя биосинтезу митохондрий и аэробному окислению [36]. Полученные T. Wang результаты свидетельствуют о том, что усиленное аэробное окисление происходит главным образом за счет увеличения числа митохондрий (клеточной плотности митохондрий), а также увеличения содержания митохондриальной ДНК и мембранного потенциала митохондрий, что указывает на прямую роль сукцината в митохондриальном биогенезе. При этом обращается внимание на то, что сукцинат не только действует как метаболит в цикле трикарбоновых кислот, но и выполняет гормоноподобную функцию через активацию различных внутриклеточных путей.

По данным других авторов, сукцинат повышает уровень гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов [37], повышает иммунитет [38]. Сукцинат может действовать как паракринные или эндокринные сигнальные молекулы для регулирования местного клеточного метаболизма [39], или увеличить кровоснабжение тканей через ренин-ангиотензиновую систему, облегчая тем самым тканевую гипоксию и адаптацию к экзогенной гипоксии [40–42]. J. Zhang et al. показали, что увеличение количества сукцината улучшает ишемическую энергетику сердца, являющуюся источником повреждения при реперфузии [17].

Окислительный стресс в патогенезе COVID-19

Инфекция SARS-CoV-2 характеризуется высокой смертностью из-за того, что у некоторых пациентов развивается избыточный

respiratory failure in the most severe cases of COVID-19 [53].

There is evidence in the literature that immunity is directly related to oxidative stress and antioxidant status of COVID-19 patients [54]. In immune cells, the transition from inactive to «inflammatory» (active) and then to «post-inflammatory» state is accompanied by metabolic reprogramming, as it occurs in sepsis [55]. Metabolic reprogramming assures sufficient redox potential and sufficient energy in the cells to perform their new roles, including entering the proliferation cell cycle, performing oxidative burst or regulated apoptosis, pyroptosis, but not necrosis [55]. Li et al. experimentally demonstrated metabolic suppression of oxidative phosphorylation and tricarboxylic acid cycle (Krebs cycle) activity in many organs, which was associated with high neutrophil, low lymphocyte levels and spleen atrophy. Heart rate in experimental animals was significantly lower, and electron microscopy demonstrated abnormal myofibrils and myocardial swelling similar to those found in patients with COVID-19 [56].

Mitochondria are well prone to metabolic reprogramming because they are the «gatekeepers» of carbohydrate flux, as well as the main regulators of the cellular NAD⁺/NADH metabolism [57]. Active metabolism reduces mitochondrial NAD⁺ while inhibited one associates with the relocation of pyruvate metabolism to the cytoplasm, where lactate dehydrogenase reduces pyruvate by NADH oxidation [58].

Antioxidant deficiency is the result of oxidative stress and mitochondrial metabolic disorders when excessive production of superoxide radical (O₂⁻), hydrogen peroxide (H₂O₂) and lack of catalase, superoxide dismutase (SOD) and other antioxidants occur in with hypoxia and acidosis. Lack of catalase and SOD in patients with COVID-19, especially elderly ones, was shown in many studies. In the lungs, catalase and extracellular SOD are known to be produced in high quantities by the alveolar type II cells. In addition to its normal localization in peroxisomes, catalase is also secreted into the extracellular space by alveolar macrophages [59] but via a mechanism different from the classical secretory pathway. A. Badawy et al. demonstrated that elderly COVID-19 patients, who have a higher risk of death from this disease, express much less SOD in alveolar cells than younger patients, suggesting an important role of SOD in protection against the CS because of the age-related reduction of the antioxidant defense system [43]. The O₂⁻ and H₂O₂ are known to be produced as a result of electron leakage from donor redox centers of the mitochondrial electron transfer chain and associated metabolic enzymes causing one- or two-electron oxygen reduction. These antioxidant enzymes reduce the concentration of toxic O₂⁻ and H₂O₂ in the extracel-

врожденный иммунный ответ, связанный с ЦШ и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС).

Чем больше экспрессия аутокоидов при ЦТ, тем тяжелее протекают нарушения энергообмена. Некоторые из аутокоидов и их рецепторов, играют драматическую роль в танатогенезе при COVID-19. От их количества, активности их рецепторов и степени повреждающего действия их сигналингов, зависит эффективность проводимой терапии и выживаемость больных в целом [43]. При COVID-19 происходит сверхэкспрессия арилуглевородного рецептора (AhR) и ядерного НАД⁺-потребляющего фермента поли-(АДФ-рибоза)-полимераза 1 (известного как PARP 1), причем AhR активирует образование PARP 1 белка. Активация последнего вызывает гибель клеток из-за ферментного разрушения сиртуинов (НАД⁺-содержащих белков, SIRT1,2 и т. д., при этом, концентрация НАД⁺ в клетках, необходимая для окисления, и количество АТФ, предназначенное для фосфорилирования субстратов анаэробного гликолиза, критически снижаются [44]. Именно это обстоятельство играет роль в танатогенезе COVID-19, возникающего у тучных людей, пациентов, страдающих СД второго типа и «возрастных» больных. У них и без «ковида» есть дефект промежуточного обмена, с повышенным уровнем CD38 (так называемый 38 кластер дифференцировки, который катализирует деградиацию НАД⁺ или НАДФ; заметим, что CD38 ингибируется флавоноидами и никотиномидом). А. Badawy et al. считают активацию PARP 1 «Аппиевой дорогой» в последовательности патохимических каскадов, приводящих больного к COVID-19 к смерти, следовательно, селективные ингибиторы этого белка (средства, применяемые в онкологии олапариб, рупариб и др) являются перспективными препаратами для редукции ЦШ [44]. Однако, всегда следует помнить, что никотинамид — легкодоступный ингибитор PARP-1. «Коктейли» с никотинамидом, оказывают выраженное лечебное действие при COVID-19, особенно у лиц пожилого возраста [45]. Среди отечественных препаратов такое действие оказывают такие никотинамид-содержащие препараты, как цитофлавин [46].

Снижение энергетического обмена, изменение окислительно-восстановительного состояния, порождает окислительное повреждение и гибель клеток [47, 48]. Некоторые авторы предлагают рассматривать ОС в качестве «ключевого игрока» в патогенезе COVID-19 [49, 50]. Кроме того, воспаление может усиливать реакции ОС. ОС увеличивает образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей) и подавляет адаптивное звено иммунной системы — Т-клетки,

preventing oxidative damage to extracellular structures [60].

Thus, there is increasing evidence that the immune system does not respond sufficiently to SARS by inhibiting ROS synthesis, leading to oxidative stress. Oxidative stress, in turn, is the main cause of local or systemic tissue damage, which associates with the severe COVID-19. Immune cells are recruited to the damaged area, which leads to the «respiratory explosion» of leukocytes and, therefore, increased production and accumulation of ROS [61].

Activated immune cells exhibit various altered functions, such as proliferation, chemotaxis, and cytokine production. The functional changes of immune cells require continuous metabolic adaptation to maintain ATP homeostasis for sufficient host defense. Bioenergetic needs are usually met by the interrelated metabolic pathways of glycolysis, the Krebs cycle, and oxidative phosphorylation. But other sources such as fatty acids and glutamine, in addition to glucose, can also «participate» in the Krebs cycle [62]. The key role of oxidative stress in the pathogenesis of severe COVID-19 implies that therapeutic counteracting ROS with antioxidants can prevent its development [43]. The cascade of events caused by the development of OS in SARS-CoV-2 infection undoubtedly contributes to the severity of the disease and needs further study.

The prospect of succinate use in COVID-19

The main approach to COVID-19 treatment should be preemptive, i.e., it should be administered before the development of the full-fledged life-threatening manifestations such as pneumonia, ARDS, sepsis [2]. But as follows from the above data, hypoxia always underlies life-threatening conditions and, for several reasons, remains a long-term companion of any critical condition including severe COVID-19. Therefore, it is quite reasonable to consider using succinate as a natural agent for adaptation to hypoxia, and here, may the skeptics forgive us, it is appropriate to consider several Russian papers.

Severe viral upper respiratory tract diseases cause changes in such homeostatic parameters as blood flow and hemodynamic ones. This leads to decreased tissue perfusion and development of local hypoxia, antioxidant deficiency, oxidative stress and acidosis, accumulation of lipid peroxidation products, development of multiple organ failure, but with the underlying systemic hypoxia. Oxidative stress is defined as an imbalance between pro-oxidant and antioxidant factors.

The term antioxidant refers to a compound capable of preventing or retarding oxidation by acting at a lower concentration than that of the protected substrate. Antioxidant intervention against radical lipid peroxidation can involve a variety of

осуществляющие уничтожение инфицированных вирусом клеток. Это создает порочный круг, который препятствует специфическому иммунному ответу против SARS-CoV-2 [51].

Нейтрофилия, кроме того, генерирует избыток АФК, который усугубляет иммунопатологический ответ хозяина, приводя к более тяжелому течению заболевания [52]. Повреждающее действие АФК усугубляет повреждающее действие вируса на альвеолярный эпителий и эндотелиальные клетки при прокоагуляционном эндотелиите [53]. Патогенная роль АФК проявляется не только в отношении клеточных структур легких, но и в отношении мембраны эритроцитов и структуры гема, что, по мнению рядов авторов, увеличивает вклад АФК в развитие гипоксической дыхательной недостаточности, развивающейся при наиболее тяжелых случаях COVID-19 [53].

В литературе имеются данные о прямой связи иммунитета с окислительным стрессом и антиоксидантным статусом пациентов с COVID-19 [54]. Дело в том, что в иммунных клетках переход из неактивного состояния в «воспалительное» (активное), а затем в «поствоспалительное» сопровождается метаболическим перепрограммированием, как это происходит при сепсисе [55]. Перепрограммирование метаболизма гарантирует, что клетки обладают достаточным окислительно-восстановительным потенциалом и достаточной энергией для выполнения своих новых ролей, включая вступление в клеточный цикл для размножения, выполнение окислительного взрыва или вступление в регулируемый апоптоз, пироптоз, но не некроз [55]. Li et al. продемонстрировали в условиях эксперимента метаболическое подавление окислительного фосфорилирования и деятельности цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса) во многих органах, что было сопряжено с нейтрофилией, лимфопенией и атрофией селезенки. Частота сердечных сокращений у экспериментальных животных была значительно ниже, а электронная микроскопия продемонстрировала миофибрилярное расстройство и отек миокарда, аналогичные находкам у пациентов с COVID-19 [56].

Митохондрии хорошо предрасположены к перепрограммированию метаболизма, поскольку они являются «привратником» потока углеводов, а также основным регулятором клеточной реакции $NAD^+/NADH$ [57]. Когда метаболизм активен, он уменьшает митохондриальный NAD^+ , а когда он ингибируется, он перенаправляет метаболизм пирувата в цитоплазму, где лактатдегидрогеназа уменьшает количество пирувата путем окисления $NADH$ [58].

Антиоксидантная недостаточность — это результат воздействия окислительного стресса

mechanisms. Chain-breaking antioxidants are called primary antioxidants; they act by scavenging radicals, converting them into more stable or non-radical agents. Secondary antioxidants block singlet oxygen, degrade peroxides, chelate pro-oxidant metal ions, and inhibit oxidative enzymes. From the reactivity point of view, four lines of defense against radical lipid peroxidation are distinguished: preventive antioxidants, radical scavengers, reducing antioxidants, and those affecting adaptive mechanisms.

High antihypoxic and antioxidant activity of succinate was best implemented in the Reamberin solution (sodium N-methylglutamine salt of succinic acid and electrolytes in optimal concentrations) and Cytoflavin combined preparation (succinic acid 300 mg, inosine 50 mg, nicotinamide 25 mg, riboflavin mononucleotide 5 mg). In this case, tissue hypoxia is corrected by succinate oxidation due to increased succinate dehydrogenase activity and improved penetration of exogenous succinate into cell mitochondria [13]. Meglumine is included in both drugs being an adjuvant and providing transmembrane mass transfer of their ingredients [63, 64]. Nicotinamide, according to recent data, maintains NAD^+ and prevents ATP depletion, enhances NAD^+ and, consequently, $NADP^+$ production, reverses lung damage caused by ischemia/reperfusion, and inhibits proinflammatory cytokines [65].

Reamberin has a volemic, hepatoprotective and diuretic effect, which improves microcirculation in organs and tissues. Reamberin improves inflammation, which is suggested by reduction of WBC count, normalization of WBC differential (reduced left shift, increased percentage of lymphocytes), fall in ESR and proinflammatory cytokine levels in blood [66]. Reamberin promotes rapid resolution of metabolic acidosis in children [67]. The authors note that, most likely, the positive clinical effect of succinate solutions in diabetic ketoacidosis, including regression of ketoacidosis itself, is due to normalized circulating blood volume, restored physiological plasma electrolyte composition and involvement of excess acetyl-CoA in intermediate metabolic reactions [68, 69].

When studying the use of Reamberin for correcting blood flow disorders in acute respiratory viral infections, faster relief of clinical signs and symptoms, and improved blood flow parameters were recorded [66, 67]. When including Reamberin in the fluid therapy regimen in 130 children aged 5 months to 12 years with severe influenza, a decrease in CRP level and hematological parameters of intoxication was noted. This indicates a strong detoxifying effect of the drug, which allows to rapidly control the clinical signs and symptoms and reduce the hospital stay [63, 67].

In addition, Reamberin was demonstrated to prevent perioperative hypothermia resulting from

и расстройств метаболизма митохондрий в виде избыточной продукции АФК супероксидного радикала (O_2^-), перекиси водорода (H_2O_2) и недостаточного присутствия антиоксидантов в лице каталазы, супероксиддисмуазы (СОД) и других ферментов в условиях гипоксии и, конечно, ацидоза. Недостаточность каталазы и СОД у пациентов с COVID-19, особенно пожилых, подтверждается многими исследованиями. Как известно, в легких каталаза и внеклеточная СОД синтезируются на высоких уровнях как раз в альвеолярных клетках II типа. Помимо нормальной пероксисомной локализации, каталаза секретируется во внеклеточное пространство еще и альвеолярными макрофагами [59], но происходит это по механизму, отличному от классического секреторного пути. А. Badawy et al. было показано, что пожилые пациенты COVID-19, имеющие более высокий риск смерти от этого заболевания, экспрессируют гораздо меньше СОД из альвеолярных клеток, чем более молодые пациенты, предполагая важную роль СОД в защите от ЦШ, так как элементы системы антиоксидантной защиты ослабевают с возрастом [43]. Как известно, O_2^- и H_2O_2 образуются в результате утечки электронов из донорных окислительно-восстановительных центров митохондриальной цепи переноса электронов и связанных с ними метаболических ферментов, вызывающих одно- или двух-электронное восстановление кислорода. Указанные антиоксидантные ферменты снижают концентрацию токсичных O_2^- и H_2O_2 во внеклеточных жидкостях, предотвращая окислительное повреждение внеклеточных структур [60].

Таким образом, появляется все больше свидетельств того, что иммунная система недостаточно реагирует на атипичную пневмонию за счет подавляющего синтеза АФК, приводящего к окислительному стрессу. Окислительный стресс, в свою очередь, является основной причиной локального или системного повреждения тканей, которое и приводит к тяжелому течению COVID-19. Иммунные клетки рекрутируются в поврежденный участок, что приводит к «дыхательному взрыву» лейкоцитов, а значит, повышенному образованию и накоплению АФК [61].

Активация иммунных клеток приводит к приобретению новых функций, таких как пролиферация, хемотаксис и выработка цитокинов. Эти функциональные изменения требуют непрерывной метаболической адаптации, чтобы поддерживать гомеостаз АТФ для достаточной защиты хозяина. Биоэнергетические потребности обычно удовлетворяются взаимосвязанными метаболическими путями гликолиза, цикла Кребса и окислительного фосфорилирования. Но «питать» цикл Кребса, помимо

hypoxia, both in children and adults [64], which confirms its active participation in oxidative metabolism. Succinate also exhibits a pronounced iron-chelating effect and antioxidant activity [66, 68, 69].

Having these beneficial biological effects succinate can be effectively used as an adjuvant to treat both pneumonia and multiple organ failure [70]. Clinical studies have shown that intensive care regimens including Reamberin in patients with generalized peritonitis were effective in compensating the metabolic processes at the tissue level [71]. In the main groups including 40 patients who received Reamberin, a significant improvement in general condition (reduced APACHE II score) and blood clinical chemistry parameters ($P < 0.05$), dramatic reduction (more than 3-fold) in ferritin level, increased transferrin capacity (by 32%), and normalization of ceruloplasmin (representing the labile antioxidant system) level were recorded in the postoperative period on day 2 vs the baseline [71]. At the same time, there was a significant decrease in the total antioxidant activity (TAA) in the blood (by 60%) and, as a consequence, a decrease in the malonic dialdehyde (by 2 times) and lactate (by 3.8 times) level, which indicated a significant decrease in free-radical oxidation and lipid peroxidation activities. Interestingly, the positive changes in acute phase protein, lactate and antioxidant defense enzymes levels correlated rather strongly with the severity of hypoxia [71].

This correlation undoubtedly points to an intimate relationship between the redox processes and metabolic tissue balance at the tissue level, from one side, and the intensity of free-radical oxidation and iron metabolism, which is essential for energy-consuming biochemical processes occurring in the Krebs cycle in critical illness and possibly COVID-19, from the other side [70, 71]. The increase in the total antioxidant activity in patients receiving Reamberin is also associated with a decrease in ROS production, which is confirmed by both Russian and international authors [72–79].

The use of succinate in diaphragmatic dysfunction which is important in critical illness (see above) seems reasonable [36]. Here it is appropriate to cite an interesting fact that back in 1924, Needham D. M., while studying the content of succinic acid in the pigeon pectoralis muscle tissue revealed its increased release in anaerobic conditions and similar rise after adding glutamate and asparaginate to the homogenized muscle specimen [80]. Needham D. M. did not identify any precursors of succinate, but it was very likely that its production occurred with the participation of fumaric and malic acids. At the same time, the author reported cessation of malonate and fumarate oxidation 1–2 hours after the death of the animal, while the production of succinate continued vigorously for many hours. Studies by Needham D. M. discovered an-

глюкозы, способны также другие источники, такие как жирные кислоты и глутамин [62]. Ключевая роль окислительного стресса в патогенезе тяжелой формы COVID-19 подразумевает, что терапевтическое уравнивание АФК антиоксидантами может предотвратить ее развитие [43]. Каскад событий, вызванных развитием ОС при инфекции SARS-CoV-2, несомненно, вносит свой вклад в тяжесть заболевания и нуждается в дальнейшем изучении.

Перспектива использования сукцинатов при COVID-19

Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее лечение — до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса [2]. Но, как следует из выше приведенных данных, в основе жизнеугрожающих состояний всегда лежит гипоксия, которая по ряду причин является длительным спутником любого критического состояния, и тяжелые формы течения COVID-19 не являются исключением. Поэтому вполне разумно рассмотрение тактики использования сукцинатов, как природного продукта для адаптации к гипоксии, и здесь, да простят нас скептики, уместно рассмотрение ряда отечественных публикаций.

При тяжелом вирусном поражении верхних дыхательных путей формируются изменения ряда показателей гомеостаза, в том числе гемореологических и гемодинамических. Это приводит к снижению перфузии тканей и развитию локальной гипоксии, антиоксидантной недостаточности, ОС и ацидозу, накоплению продуктов перекисного окисления липидов, развитию полиорганной недостаточности, но уже на фоне системной гипоксии. Под ОС понимается отсутствие баланса между прооксидантными и антиоксидантными факторами.

Термин антиоксидант относится к соединению, которое способно препятствовать или замедлять окисление, действуя в более низкой концентрации по сравнению с концентрацией защищенного субстрата. Антиоксидантное вмешательство против радикального перекисного окисления липидов может включать в себя различные механизмы. Антиоксиданты, разрушающие цепи, называются первичными антиоксидантами, они действуют путем поглощения радикалов, превращая их в более стабильные или нерадикальные агенты. Вторичные антиоксиданты гасят синглетный кислород, разлагают пероксиды, хелатируют прооксидантные ионы металлов, ингибируют окислительные ферменты. С позиции реактивности различают четыре линии защиты от радикального перекисного окисления липидов: превентивные

other interesting detail. Asparagic and glutamic acids added to muscle homogenate under anaerobic conditions were found to increase the content of succinic, fumaric and malic acids in the tissue. Moreover, all the above-mentioned amino acids were formed from the mixture of two amino acids, and only succinic acid was synthesized from glutamic acid [80, 81]. This fact can be successfully used to substantiate the feasibility of endogenous succinate production under hypoxia in respiratory muscle fatigue [81].

According to A. Reddy et al., in response to skeletal muscle contraction during exercise, paracrine factors coordinate through succinate the tissue remodeling that underlies this physiological adaptation [82]. When secreted, succinate signals through its cognate receptor SUCNR1 in non-myofibrillar muscle cells to control transcriptional muscle remodeling programs. This succinate-SUCNR1 signaling is essential for the paracrine regulation of muscle innervation, muscle matrix remodeling, and muscle strength in response to exercise [83]. Thus, succinic acid may play an important role in the autocrine regulation of skeletal muscle metabolism, and improve their adaptability to the ischemic/hypoxic environment. These data indicate the potential benefit of succinate-based compounds in both athletic and sedentary populations, the latter including COVID-19 patients with long-term limitation of physical activity and, even more so, on noninvasive or invasive ventilation.

When prescribing Reamberin to COVID-19 patients, it should remember that they all receive multicomponent treatment. Reamberin, by alkalinizing the urine, can alter the reabsorption of drugs in the renal tubules. The diuretic effect of Reamberin does not depend on its peak concentration and is most prominent 6–12 h after the beginning of its infusion [78].

Reamberin is a glycolytic drug that acts as a kind of «pharmacological prosthesis» in the mitochondria. By triggering partial reactions of the Krebs cycle, it can «retract» glucose into this biotransformation and reduce its plasma level (especially in a rapid infusion of 40 ml/min and more). This reduction is effective within 48–72 hours from the start of infusion. Reamberin improves blood oxygen transport, causing a leftward shift of oxyhemoglobin dissociation curve and increases O₂ uptake by tissues [78].

Conclusion

The main challenge for intensive care physician treating a critically ill patient is prevention or prompt elimination of hypoxemia and hypoxia manifestations. The main ways to correct hypoxemia and eliminate hypoxia are respiratory support (oxygen therapy, mechanical lung ventilation), fluid

антиоксиданты, радикальные поглотители, восстановительные антиоксиданты и те, которые основываются на адаптационных механизмах.

Высокая антигипоксическая и антиоксидантная активность сукцинатов нашла реализацию в инфузионной среде «Реамберин» (натрий N-метилглутаминовая соль янтарной кислоты и электролиты в оптимальных концентрациях) и комбинированном препарате «Цитофлавин» (янтарная кислота 300 мг, инозин (рибоксин) 50 мг, никотинамид 25 мг, рибофлавина мононуклеотид 5 мг). В данном случае корректором гипоксии тканей является сукцинатоксидазное окисление, которое достигается путем повышения активности сукцинатдегидрогеназы и улучшением проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки [13]. Меглумин входит в состав обоих препаратов и является вспомогательным веществом, обеспечивая трансмембранный массоперенос их ингредиентов [63, 64]. В отношении никотинамида следует отметить, что по последним данным он сохраняет NAD⁺ и предотвращает истощение АТФ, усиливает синтез NAD⁺ и, следовательно, NADP⁺, обращает вспять повреждение легких, вызванное ишемией/реперфузией, ингибирует провоспалительные цитокины [65].

Реамберин обладает волемическим, гепатопротекторным и диуретическим эффектом, что способствует улучшению микроциркуляции в органах и тканях. При введении реамберина наблюдается положительная динамика течения воспаления, отражением чего служат: снижение лейкоцитоза, нормализация лейкоцитарной формулы (снижением выраженности регенераторного ядерного сдвига нейтрофилов, нарастание процентного содержания лимфоцитов), снижение СОЭ и уровней провоспалительных цитокинов в крови [66]. Реамберин способствует быстрому купированию метаболического ацидоза у детей [67]. Авторы отмечают, что, вероятнее всего, положительный клинический эффект растворов сукцината при диабетическом кетоацидозе, включая регресс самого кетоацидоза, обусловлен нормализацией объема циркулирующей крови, восстановлением физиологического электролитного состава плазмы и вовлечением в реакции промежуточного обмена избытка ацетил-КоА [68, 69].

При изучении эффективности реамберина для коррекции гемореологических нарушений при острых респираторных вирусных инфекциях было установлено статистически значимо более быстрое купирование клинических симптомов болезни и позитивное влияние препарата на показатели реологических свойств крови [66, 67]. При включении реамберина в программу инфузионной терапии 130 детей в возрасте от 5 месяцев до 12 лет с тяжелым тече-

therapy, catecholamine support and blood transfusion as indicated. All these intensive care approaches should be used as an integral part of a comprehensive treatment strategy because otherwise, its effect will be minimal or nonexistent. This is due to the fact that sufficient exogenous oxygen supply does not translate into its adequate transport at the body level and efficient consumption at the tissue and cell levels. This is illustrated by a widely known saying of Sir Robert Mackintosh, one of the founders of modern anesthesiology: «There is plenty of oxygen in God's good air provided one has the means of transferring it to the patient's lungs» [84]. Thus, the main challenge in the treatment of any critical illness including severe COVID-19 is to ensure not only adequate supply, but also transport of oxygen to the cells, as well as to maintain optimal conditions for its utilization, where the succinate-containing drugs, used as a part of a comprehensive treatment strategy can play a fundamental role.

нием гриппа отмечено снижение уровня СРБ и гематологических показателей интоксикации. Это свидетельствует о выраженном детоксикационном действии препарата, что позволяет быстро купировать клинические симптомы заболевания и сокращает продолжительность стационарного лечения [63, 67].

Кроме того, было продемонстрировано, что «Реамберин» позволяет предотвратить развитие периоперационной гипотермии, являющейся следствием гипоксии, причем как у детей, так и у взрослых [64], что подтверждает его активное участие в окислительном метаболизме. Сукцинат проявляет также выраженное железо-хелатирующее действие и антиоксидантную активность [66, 68, 69].

Обладая таким перечнем биологических эффектов, сукцинаты могут быть эффективно использованы как вспомогательное средство при лечении не только пневмоний, но и пациентов с развитием полиорганной недостаточности [70]. Клинические исследования показали, что проведение интенсивной терапии с использованием реамберина у пациентов, например, с разлитым перитонитом позволило существенно компенсировать метаболические процессы на уровне тканей [71]. В основных группах (где у 40 пациентов использовали реамберин) в послеоперационном периоде ко 2-м суткам по сравнению с исходными данными статистически значимо ($p < 0,05$) улучшалось общее состояние (снижались баллы по шкале APACHE II), а в биохимическом анализе крови отмечалось активное снижение концентрации ферритина (более чем в 3 раза), увеличение трансферриновой емкости (на 32%) и нормализация ($p < 0,05$) уровня церулоплазмينا — белка, составляющего лабильную антиокси-

дантную систему организма [71]. При этом регистрировалось статистически значимое уменьшение общей антиоксидантной активности (ОАА) в крови (на 60%) и, как следствие, снижение концентрации малонового диальдегида (в 2 раза) и лактата (в 3,8 раза), что указывало на статистически значимое снижение напряженности в реакциях свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов. Необходимо отметить, что положительная динамика со стороны белков острой фазы, лактата и ферментов антиоксидантной защиты довольно высоко коррелировала со степенью выраженности гипоксии [71].

Показатели корреляционной зависимости, без сомнения, указывают на факт тесной связи окислительно-восстановительных процессов и метаболического благополучия на уровне тканей с интенсивностью свободно-радикального окисления и обменом железа, играющего важную роль в энергоемких биохимических процессах, происходящих в цикле Кребса при критических состояниях [70, 71], и, возможно, при COVID-19. Рост показателя ОАА на фоне терапии реамберином также был связан с уменьшением синтеза АФК, что подтверждается и в зарубежных, и в отечественных публикациях [72–79].

Представляется также обоснованной перспектива эффективного применения сукцината при диафрагмальной дисфункции, о роли которой в развитии критических состояний упоминалось выше [36]. Здесь уместно привести интересный факт, что еще в 1924 году Needham D. M., изучая содержание янтарной кислоты в гомогенате мышечной ткани грудной мышцы голубя, выявила увеличение выхода янтарной кислоты в анаэробных условиях и аналогичное увеличение сукцината при добавлении к гомогенату глютаминовой и аспарагиновой кислот [80]. Needham D. M. сообщила, что о природе предшественника янтарной кислоты данных нет, но очень вероятно, что синтез кислоты происходит при участии фумаровой и яблочной кислот. Однако здесь же автор делится наблюдением, что окисление яблочной и фумаровой кислот прекращается через 1–2 часа после смерти животного, а синтез янтарной кислоты продолжается энергично в течение многих часов. Исследования Needham D. M. выяснили еще одну интересную деталь. Оказывается, аспарагиновая и глютаминовая кислоты, добавленные к гомогенату мышц в анаэробных условиях, приводят к увеличению содержания в ткани янтарной, фумаровой и яблочных кислот. Причем из смеси двух аминокислот образовывались все вышеозначенные, а из глютаминовой кислоты синтезировалась только янтарная кислота [80, 81]. Это очень

интересный факт, который сегодня с успехом может использоваться для обоснования возможности эндогенного синтеза сукцината в условиях гипоксии при развитии усталости мышц, участвующих в механизме дыхания [81].

По мнению A. Reddy et al., в ответ на сокращение скелетных мышц во время тренировки паракринные факторы координируют с помощью сукцината ремоделирование тканей, которое лежит в основе этой физиологической адаптации [82]. При секреции сукцинат сигнализирует через свой родственный рецептор SUCNR1 в немиофибриллярных клетках мышечной ткани, чтобы контролировать транскрипционные программы ремоделирования мышц. Эта сигнализация сукцината-SUCNR1 необходима для паракринной регуляции мышечной иннервации, ремоделирования мышечного матрикса и мышечной силы в ответ на физические упражнения [83]. Таким образом, янтарная кислота может не только играть важную роль в аутокринной регуляции метаболизма скелетных мышц, но и улучшать их способность адаптироваться к ишемической/гипоксической среде. Эти данные свидетельствуют о потенциальной пользе соединений на основе сукцината, как в спортивных, так и в малоподвижных популяциях, коими являются пациенты с COVID-19, длительно находящиеся в условиях гипоккинезии и, тем более, в условиях неинвазивной или инвазивной искусственной вентиляции легких.

При назначении реамберина больным COVID-19 следует помнить, что все они получают многокомпонентную терапию. Реамберин, ощелачивая мочу, может изменять реабсорбцию препаратов в канальцах почек. Диуретический эффект реамберина не зависит от его максимальной концентрации и наиболее выражен через 6–12 ч от начала его введения [78].

Следует помнить, что реамберин — препарат гликолитического действия, выполняющий своеобразное «фармакологическое протезирование» в митохондриях. Запуская парциальные реакции цикла Кребса, он может «утягивать» в эту биотрансформацию глюкозу и вызывать снижение ее уровня в плазме крови (особенно при быстром введении, более 40 мл/мин). Интервал «снижения» составляет 48–72 ч от начала введения реамберина. Реамберин улучшает кислородно-транспортную функцию крови, вызывая сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево и повышает потребление O₂ тканями [78].

Заключение

Основной задачей врача анестезиолога-реаниматолога, оказывающего помощь пациенту в критическом состоянии, является

предотвращение или максимально быстрое устранение проявлений гипоксемии и гипоксии. Основными методами коррекции гипоксемии и устранения гипоксии являются респираторная поддержка (оксигенотерапия, искусственная вентиляция легких), инфузионная терапия, катехоламиновая поддержка и гемотрансфузия по показаниям. При этом следует помнить, что все указанные стратегии интенсивной терапии должны применяться комплексно, поскольку в противном случае эффект терапии будет минимальным или вообще не будет достигнут. Это связано с тем, что достаточное поступление кислорода извне еще отнюдь не означает его адекватного транспорта на системном уровне

и адекватного потребления на уровне тканей и клеток. Это иллюстрирует широко известное изречение одного из основоположников современной анестезиологии Роберта Макинтоша: «В добром Божьем воздухе достаточно кислорода: надо только суметь довести его до больного» [84]. Таким образом, главная задача терапии любого критического состояния и тяжелых форм COVID-19 — это обеспечение не только адекватного поступления, но и транспорта кислорода к клеткам, а также поддержание оптимальных условий для его утилизации, где принципиально важную роль могут играть препараты, содержащие сукцинат, используемые в структуре комплексной терапии.

Литература

1. Шаповалов Г.К., Цыденпиллов Г.А., Лукьянов С.А., Трусова Ю.С., Коннов В.А. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020; 83 (10): 40-43.
2. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Протченко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреев А.А., Арсентьев Л.В., Афончиков В.С., Афуков И.И., Белкин А.А., Боева Е.А., Буланов А.Ю., Васильев Я.И., Власенко А.В., Горбачев В.И., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грицан А.И., Еременко А.А., Ершов Е.Н., Замятин М.Н., Кузовлев А.Н., Куликов А.В., Лахин Р.Е., Лейдерман И.Н., Ленкин А.И., Мазурок В.А., Мусаева Т.С., Николаенко Э.М., Орлов Ю.П., Петриков С.С., Ройтман Е.В., Роненсон А.М., Сметкин А.А., Соколов А.А., Степаненко С.М., Субботин В.В., Ушакова Н.Д., Хороненко В.Э., Царенко С.В., Шифман Е.М., Шукевич Д.Л., Шеголев А.В., Ярошецкий А.И., Ярустовский М.Б. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2020; S1: 3-120. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120
3. Zhavoronkov A. Geroprotective and senoremediative strategies to reduce the comorbidity, infection rates, severity, and lethality in gerophilic and gerolavic infections. *Research Perspective*. 2020; 12 (8): 6492-6510. PMID: 32229705 PMCID: PMC7202545 DOI: 10.18632/aging.102988
4. Xiong S, Liu L, Lin F, Shi J, Han L, Liu H, He L, Jiang Q, Wang Z, Fu W, Li Z, Lu Q, Chen Z, Ding S. Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *BMC Infect Dis*. 2020; 20 (1): 787. DOI: 10.1186/s12879-020-05452-2.
5. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera M.G., Cazzola M., Castaldo G., Bianco A. The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020; 198 (6): 867-877. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170317 PMCID: PMC7653219 DOI: 10.1007/s00408-020-00408-4
6. Vassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Orfanos S.E. Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov; 21 (22): 8793. Published online 2020. DOI: 10.3390/ijms21228793.
7. Yang D, Han Z, Oppenheim J.J. Alarmins and immunity. *Immunol Rev*. 2017; 280: 41-56. PMID: 29027222 PMCID: PMC5699517 DOI: 10.1111/immr.12577
8. Varga Z, Flammer A.J., Steiger P, Haberecker M., Andermatt R, Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417-1418. PMID: 32325026 PMCID: PMC7172722 DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30937-5
9. Ciceri F, Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020 Apr 15. [Epub ahead of print] PMID: 32294809.
10. Gattinoni L, Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. COVID-19 does not lead to a «typical» acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (10): 1299-1300. PMID: 32228035 PMCID: PMC7233352 DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE
11. Tan C.W., Low J.G.H., Wong W.H., Chua Y.Y., Goh S.L., Ng H.J. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am J Hematol*.

References

1. Shapovalov G.K., Tsydenpilov G.A., Lukyanov S.A., Trusova Yu.S., Konnov V.A. Prospects for the use of succinates in the severe course of a new coronavirus infection. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2020; 83 (10): 40-43 [In Russ.].
2. Zabolotskikh I. B., Kirov M.Yu., Lebedinsky K.M., Protsenko D.N., Avdeev S. N., Andreenko A.A., Arsentyev L.V., Afonchikov V.S., Afukov I.I., Belkin A. A., Boeva E.A., Bulanov A.Yu., Vasiliev Ya.I., Vlasenko A.V., Gorbachev V.I., Grigoriev E.V., Grigoriev S.V., Gritsan A.I., Eremenko A.A., Ershov E.N., Zamyatin M.N., Kuzovlev A.N., Kulikov A.V., Lakhin R.E., Leiderman I.N., Lenkin A.I., Mazurok V.A., Mусаeva T.S., Nikolaenko E.M., Orlov Yu.P., Petrikov S.S., Roitman E.V., Ronenson A.M., Smetkin A.A., Sokolov A.A., Stepanenko S.M., Subbotin V.V., Ushakova N.D., Horonenko V.E., Tsarenko S.V., Shifman E.M., Shukevich D.L., Shchegolev A.V., Yaroshetsky A.I., Yarustovsky M.B. Anesthesiological and resuscitation support for patients with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations of the All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Resuscitators». *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova*. 2020; S1: 3-120.
3. Zhavoronkov A. Geroprotective and senoremediative strategies to reduce the comorbidity, infection rates, severity, and lethality in gerophilic and gerolavic infections. *Research Perspective*. 2020; 12 (8): 6492-6510. PMID: 32229705 PMCID: PMC7202545 DOI: 10.18632/aging.102988
4. Xiong S, Liu L, Lin F, Shi J, Han L, Liu H, He L, Jiang Q, Wang Z, Fu W, Li Z, Lu Q, Chen Z, Ding S. Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *BMC Infect Dis*. 2020; 20 (1): 787. DOI: 10.1186/s12879-020-05452-2.
5. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera M.G., Cazzola M., Castaldo G., Bianco A. The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020; 198 (6): 867-877. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170317 PMCID: PMC7653219 DOI: 10.1007/s00408-020-00408-4
6. Vassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Orfanos S.E. Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov; 21 (22): 8793. Published online 2020. DOI: 10.3390/ijms21228793.
7. Yang D, Han Z, Oppenheim J.J. Alarmins and immunity. *Immunol Rev*. 2017; 280: 41-56. PMID: 29027222 PMCID: PMC5699517 DOI: 10.1111/immr.12577
8. Varga Z, Flammer A.J., Steiger P, Haberecker M., Andermatt R, Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417-1418. PMID: 32325026 PMCID: PMC7172722 DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30937-5
9. Ciceri F, Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020 Apr 15. [Epub ahead of print] PMID: 32294809.
10. Gattinoni L, Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. COVID-19 does not lead to a «typical» acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (10): 1299-1300. PMID: 32228035 PMCID: PMC7233352 DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE
11. Tan C.W., Low J.G.H., Wong W.H., Chua Y.Y., Goh S.L., Ng H.J. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am J Hematol*. [Epub ahead of print]. PMID: 32267008 PMCID: PMC7262023 DOI: 10.1002/ajh.25822

- [Epub ahead of print]. PMID: 32267008 PMCID: PMC7262023 DOI: 10.1002/ajh.25822
12. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hossanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol.* 2020; 1-16. PMID: 33011887 PMCID: PMC7533045 DOI: 10.1007/s10735-020-09915-3
 13. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. — М.: РАН, 2019. 215 с.: ил.
 14. Scholz R, Thurman R.G., Williamson J.R., Chance B., Bücher T. Flavin and pyridine nucleotide oxidation-reduction changes in perfused rat liver. I. Anoxia and subcellular localization of fluorescent flavoproteins. *J Biol Chem.* 1969; 244 (9): 2317-2324. PMID: 4306507
 15. Кондрашова М.Н., Маевский Е.И., Бабаян Г.В., Саакян И.П. Ахмеров Р.Н. Митохондрии. Биохимия и ультраструктура. М: Наука, 1973с, 112-129.
 16. Taegtmeyer H. Metabolic responses to cardiac hypoxia. Increased production of succinate by rabbit papillary muscles. *Circ Res.* 1978; 43 (5): 808-815. DOI: 10.1161/01.res.43.5.808.
 17. Zhang J., Wang Y.T., Miller J.H., Day M.M., Munger J.C., Brookes P.S. Accumulation of Succinate in Cardiac Ischemia Primarily Occurs via Canonical Krebs Cycle Activity. *Cell Rep.* 2018; 23 (9): 2617-2628. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.04.104
 18. Christos Chinopoulos Ch. Succinate in ischemia: Where does it come from? *Int J Biochem Cell Biol.* 2019; 115: 105580. DOI: 10.1016/j.biocel.2019.105580.
 19. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E, Aksentijevic D. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature.* 2014; 515 (7527): 431-435. PMID: 25383517 PMCID: PMC4255242 DOI: 10.1038/nature13909
 20. Lukyanova L.D., Kirova Y.I. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia. *Front. Neurosci.* 2015; 9: 320. PMID: 26483619 PMCID: PMC4589588 DOI: 10.3389/fnins.2015.00320
 21. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020; 383 (23): 2255-2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
 22. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80 (6): 607-613. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283152 PMCID: PMC7194613 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
 23. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020; 133: 155151. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155151.
 24. Pearce L., Davidson S. M., Yellon D. M. The cytokine storm of COVID-19: a spotlight on prevention and protection. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2020; 27: 1-8. PMID: 32594778 DOI: 10.1080/14728222.2020.1783243
 25. Lodge K.M., Cowburn A.S., Wei Li, Alison M Condliffe A.M. The Impact of Hypoxia on Neutrophil Degranulation and Consequences for the Host. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (4): 1183. DOI: 10.3390/ijms21041183.
 26. Basic Biology of Hypoxic Responses Mediated by the Transcription Factor HIFs and Its Implication for Medicine. *Biomedicines* 2020, 8 (2), 32; DOI: 10.3390/biomedicines8020032.
 27. Bradshaw P.C., Seeds W.A., Miller A.C., Mahajan V.R., Curtis W.M. COVID-19: Proposing a Ketone-Based Metabolic Therapy as a Treatment to Blunt the Cytokine Storm. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 6401341. DOI: 10.1155/2020/6401341.
 28. Naik E., Dixit V.M. Mitochondrial reactive oxygen species drive pro inflammatory cytokine production. *The Journal of Experimental Medicine.* 2011; 208 (3): 417-420. DOI: 10.1084/jem.20110367.
 29. Khomich O., Kochetkov S., Bartosch B., Ivanov A. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses.* 2018; 10 (8): 392. DOI: 10.3390/v10080392.
 30. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid. Redox Signal.* 2014; 20: 1126-1167. DOI: 10.1089/ars.2012.5149.
 31. Circu M.L., Aw T.Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 48: 749-762. PMID: 20045723 PMCID: PMC2823977 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022
 32. Supinski G.S., Callahan L.A. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2013; 17 (3): R120. PMID: 23786764 PMCID: PMC3840677 DOI: 10.1186/cc12792
 33. Demoule A., Jung B., Prodanovic H., Molinari N., Chanques G., Coirault C., Matecki S., Duguet A., Similowski T., Jaber S. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188 (2): 213-219. PMID: 23641946 DOI: 10.1164/rccm.201209-1668OC
 34. Dres M., Dube B.P., Mayaux J., Delemazure J., Reuter D., Brochard L., Similowski T., Demoule A. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care*
 12. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hossanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol.* 2020; 1-16. PMID: 33011887 PMCID: PMC7533045 DOI: 10.1007/s10735-020-09915-3
 13. Lukyanova L.D. Signaling mechanisms of hypoxia. — М.: RAS, 2019. 215 p.: ill [In Russ.].
 14. Scholz R, Thurman R.G., Williamson J.R., Chance B., Bücher T. Flavin and pyridine nucleotide oxidation-reduction changes in perfused rat liver. I. Anoxia and subcellular localization of fluorescent flavoproteins. *J Biol Chem.* 1969; 244 (9): 2317-2324. PMID: 4306507
 15. Kondrashova M.N., Mayevsky E.I., Babayan G.V., Sahakian I.R. Akhmerov R.N. Mitochondria. Biochemistry and ultrastructure. Moscow: Nauka, 1973c, 112-129 [In Russ.].
 16. Taegtmeyer H. Metabolic responses to cardiac hypoxia. Increased production of succinate by rabbit papillary muscles. *Circ Res.* 1978; 43 (5): 808-815. DOI: 10.1161/01.res.43.5.808.
 17. Zhang J., Wang Y.T., Miller J.H., Day M.M., Munger J.C., Brookes P.S. Accumulation of Succinate in Cardiac Ischemia Primarily Occurs via Canonical Krebs Cycle Activity. *Cell Rep.* 2018; 23 (9): 2617-2628. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.04.104
 18. Christos Chinopoulos Ch. Succinate in ischemia: Where does it come from? *Int J Biochem Cell Biol.* 2019; 115: 105580. DOI: 10.1016/j.biocel.2019.105580.
 19. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E, Aksentijevic D. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature.* 2014; 515 (7527): 431-435. PMID: 25383517 PMCID: PMC4255242 DOI: 10.1038/nature13909
 20. Lukyanova L.D., Kirova Y.I. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia. *Front. Neurosci.* 2015; 9: 320. PMID: 26483619 PMCID: PMC4589588 DOI: 10.3389/fnins.2015.00320
 21. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020; 383 (23): 2255-2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
 22. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80 (6): 607-613. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283152 PMCID: PMC7194613 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
 23. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020; 133: 155151. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155151.
 24. Pearce L., Davidson S. M., Yellon D. M. The cytokine storm of COVID-19: a spotlight on prevention and protection. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2020; 27: 1-8. PMID: 32594778 DOI: 10.1080/14728222.2020.1783243
 25. Lodge K.M., Cowburn A.S., Wei Li, Alison M Condliffe A.M. The Impact of Hypoxia on Neutrophil Degranulation and Consequences for the Host. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (4): 1183. DOI: 10.3390/ijms21041183.
 26. Basic Biology of Hypoxic Responses Mediated by the Transcription Factor HIFs and Its Implication for Medicine. *Biomedicines* 2020, 8 (2), 32; DOI: 10.3390/biomedicines8020032.
 27. Bradshaw P.C., Seeds W.A., Miller A.C., Mahajan V.R., Curtis W.M. COVID-19: Proposing a Ketone-Based Metabolic Therapy as a Treatment to Blunt the Cytokine Storm. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 6401341. DOI: 10.1155/2020/6401341.
 28. Naik E., Dixit V.M. Mitochondrial reactive oxygen species drive pro inflammatory cytokine production. *The Journal of Experimental Medicine.* 2011; 208 (3): 417-420. DOI: 10.1084/jem.20110367.
 29. Khomich O., Kochetkov S., Bartosch B., Ivanov A. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses.* 2018; 10 (8): 392. DOI: 10.3390/v10080392.
 30. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid. Redox Signal.* 2014; 20: 1126-1167. DOI: 10.1089/ars.2012.5149.
 31. Circu M.L., Aw T.Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 48: 749-762. PMID: 20045723 PMCID: PMC2823977 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022
 32. Supinski G.S., Callahan L.A. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2013; 17 (3): R120. PMID: 23786764 PMCID: PMC3840677 DOI: 10.1186/cc12792
 33. Demoule A., Jung B., Prodanovic H., Molinari N., Chanques G., Coirault C., Matecki S., Duguet A., Similowski T., Jaber S. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188 (2): 213-219. PMID: 23641946 DOI: 10.1164/rccm.201209-1668OC
 34. Dres M., Dube B.P., Mayaux J., Delemazure J., Reuter D., Brochard L., Similowski T., Demoule A. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care*

- Med. 2017; 195 (3): 57-66. PMID: 27310484 DOI: 10.1164/rccm.201602-0367OC
35. *Supinski G.S., Morris P.E., Dhar S., Callahan L.A.* Diaphragm Dysfunction in Critical Illness. *Chest.* 2018; 153 (4): 1040-1051. PMID: 28887062 PMCID: PMC6026291 DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.1157
 36. *Wang T., Xu Y.Q., Yuan Y.X., Xu P.-W., Zhang C., Li F., Wang L.-N., Yin C., Zhang L., Cai X.-C., Zhu C.-J., Xu J.-R., Liang B.-Q., Schaul S., Xie P.-P., Yue D., Liao Z.-R., Yu L.-L., Luo L., Zhou G., Yang J.-P., He Z.-H., Du M., Zhou Y.-P., Deng B.-C., Wang S.-B., Gao P., Zhu X.-T., Xi Q.-Y., Zhang Y.-L., Shu G., Jiang Q.-Y.* Succinate induces skeletal muscle fiber remodeling via SUNC1 signaling [published correction appears in *EMBO Rep.* 2020; 21 (5): e50461. PMID: 31318145 PMCID: PMC6727026 DOI: 10.15252/embr.201947892
 37. *Hakak Y., Lehmann-Bruinsma K., Phillips S., Le T., Liaw C., Connolly D.T., Behan D.P.* The role of the GPR91 ligand succinate in hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2009; 85: 837-843. PMID: 19204147 DOI: 10.1189/jlb.1008618
 38. *Rubic T., Lametschwandner G., Jost S., Hinteregger S., Kund J., Carballido-Perrig N., Schwarzler C., Junt T., Voshol H., Meingassner J.G., Mao X., Werner G., Rot A., Carballido J.M.* Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity. *Nat Immunol.* 2008; 9: 1261-1269. PMID: 18820681 DOI: 10.1038/ni.1657
 39. *Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D.* Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev.* 2005; 85: 1093-1129. PMID: 15987803 DOI: 10.1152/physrev.00006.2004
 40. *Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H.* The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol.* 2012; 3: 22. PMID: 22649411 PMCID: PMC3355999 DOI: 10.3389/fendo.2012.00022
 41. *Toma I., Kang J.J., Sipos A., Vargas S., Bansal E., Hanner F., Meer E., Peti-Peterdi J.* Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney. *J Clin Invest.* 2008; 118: 2526-2534. PMID: 18535668 PMCID: PMC2413183 DOI: 10.1172/JCI33293
 42. *He W., Miao F.J., Lin D.C., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J., Chen J.L., Tian H., Ling L.* Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature.* 2004; 429: 188-193. PMID: 15141213 DOI: 10.1038/nature02488
 43. *Badawy A.A.* Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Biosci Rep.* 2020; 40 (10): BSR20202856. DOI: 10.1042/BSR20202856
 44. *Horio Y., Hayashi T., Kuno A., Kunimoto R.* Cellular and molecular effects of sirtuins in health and disease. *Clin Sci (Lond).* 2011; 121 (5): 191-203. DOI: 10.1042/CS20100587. PMID: 21599635.
 45. *Huizenga R.* Dramatic Clinical Improvement in Nine Consecutive Acutely Ill Elderly COVID-19 Patients Treated with a Nicotinamide Mononucleotide Cocktail: A Case Series (August 17, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3677428>
 46. *Afanasev V.V., Barantsevich E.R., Vishnevetskaya T.P.* The ABC of neurocytoprotection. SPb.: Strela, 2016 [In Russ.].
 47. *Schönrich G., Raftery M.J., Samstag Y.* Devilishly radical NETWORK in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul.* 2020; 77: 100741. DOI: 10.1016/j.jbior.2020.100741. Epub 2020 Jul 4.
 48. *Beltrán-García J., Osca-Verdegal R., Pallardó F.V., Ferreres J., Rodríguez M., Mulet S., Sanchis-Gomar F., Carbonell N., García-Giménez J.L.* Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants (Basel, Switzerland).* 2020; 9 (10): 936. DOI: 10.3390/antiox9100936
 49. *Delgado-Roche L., Mesta F.* Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch. Med. Res.* 2020; 51: 384-387. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
 50. *Cecchini R., Cecchini A.L.* SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med. Hypotheses.* 2020; 143: 110102. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110102.
 51. *Fernandes I.G., de Brito C.A., Dos Reis V., Sato M.N., Pereira N.Z.* SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: What Does Oxidative Stress Have to Do with It? *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2020; 2020, 8844280. DOI: 10.1155/2020/8844280.
 52. *Laforge M., Elbim C., Frère C., Hémadi M., Massaad C., Nuss P., Benoit J.J., Becker C.* Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (9): 515-516. DOI: 10.1038/s41577-020-0407-1.
 53. *Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P.* COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 389-391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
 54. *Beltrán-García J., Osca-Verdegal R., Pallardó F.V., Ferreres J., Rodríguez M., Mulet S., Sanchis-Gomar F., Carbonell N., García-Giménez J.L.* Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9 (10): 936. DOI: 10.3390/antiox9100936. PMID: 33003552; PMCID: PMC7599810.
 35. *Supinski G.S., Morris P.E., Dhar S., Callahan L.A.* Diaphragm Dysfunction in Critical Illness. *Chest.* 2018; 153 (4): 1040-1051. PMID: 28887062 PMCID: PMC6026291 DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.1157
 36. *Wang T., Xu Y.Q., Yuan Y.X., Xu P.-W., Zhang C., Li F., Wang L.-N., Yin C., Zhang L., Cai X.-C., Zhu C.-J., Xu J.-R., Liang B.-Q., Schaul S., Xie P.-P., Yue D., Liao Z.-R., Yu L.-L., Luo L., Zhou G., Yang J.-P., He Z.-H., Du M., Zhou Y.-P., Deng B.-C., Wang S.-B., Gao P., Zhu X.-T., Xi Q.-Y., Zhang Y.-L., Shu G., Jiang Q.-Y.* Succinate induces skeletal muscle fiber remodeling via SUNC1 signaling [published correction appears in *EMBO Rep.* 2020; 21 (5): e50461. PMID: 31318145 PMCID: PMC6727026 DOI: 10.15252/embr.201947892
 37. *Hakak Y., Lehmann-Bruinsma K., Phillips S., Le T., Liaw C., Connolly D.T., Behan D.P.* The role of the GPR91 ligand succinate in hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2009; 85: 837-843. PMID: 19204147 DOI: 10.1189/jlb.1008618
 38. *Rubic T., Lametschwandner G., Jost S., Hinteregger S., Kund J., Carballido-Perrig N., Schwarzler C., Junt T., Voshol H., Meingassner J.G., Mao X., Werner G., Rot A., Carballido J.M.* Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity. *Nat Immunol.* 2008; 9: 1261-1269. PMID: 18820681 DOI: 10.1038/ni.1657
 39. *Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D.* Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev.* 2005; 85: 1093-1129. PMID: 15987803 DOI: 10.1152/physrev.00006.2004
 40. *Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H.* The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol.* 2012; 3: 22. PMID: 22649411 PMCID: PMC3355999 DOI: 10.3389/fendo.2012.00022
 41. *Toma I., Kang J.J., Sipos A., Vargas S., Bansal E., Hanner F., Meer E., Peti-Peterdi J.* Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney. *J Clin Invest.* 2008; 118: 2526-2534. PMID: 18535668 PMCID: PMC2413183 DOI: 10.1172/JCI33293
 42. *He W., Miao F.J., Lin D.C., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J., Chen J.L., Tian H., Ling L.* Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature.* 2004; 429: 188-193. PMID: 15141213 DOI: 10.1038/nature02488
 43. *Badawy A.A.* Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Biosci Rep.* 2020; 40 (10): BSR20202856. DOI: 10.1042/BSR20202856
 44. *Horio Y., Hayashi T., Kuno A., Kunimoto R.* Cellular and molecular effects of sirtuins in health and disease. *Clin Sci (Lond).* 2011; 121 (5): 191-203. DOI: 10.1042/CS20100587. PMID: 21599635.
 45. *Huizenga R.* Dramatic Clinical Improvement in Nine Consecutive Acutely Ill Elderly COVID-19 Patients Treated with a Nicotinamide Mononucleotide Cocktail: A Case Series (August 17, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3677428>
 46. *Afanasev V.V., Barantsevich E.R., Vishnevetskaya T.P.* The ABC of neurocytoprotection. SPb.: Strela, 2016 [In Russ.].
 47. *Schönrich G., Raftery M.J., Samstag Y.* Devilishly radical NETWORK in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul.* 2020; 77: 100741. DOI: 10.1016/j.jbior.2020.100741. Epub 2020 Jul 4.
 48. *Beltrán-García J., Osca-Verdegal R., Pallardó F.V., Ferreres J., Rodríguez M., Mulet S., Sanchis-Gomar F., Carbonell N., García-Giménez J.L.* Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants (Basel, Switzerland).* 2020; 9 (10): 936. DOI: 10.3390/antiox9100936
 49. *Delgado-Roche L., Mesta F.* Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch. Med. Res.* 2020; 51: 384-387. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
 50. *Cecchini R., Cecchini A.L.* SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med. Hypotheses.* 2020; 143: 110102. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110102.
 51. *Fernandes I.G., de Brito C.A., Dos Reis V., Sato M.N., Pereira N.Z.* SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: What Does Oxidative Stress Have to Do with It? *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2020; 2020, 8844280. DOI: 10.1155/2020/8844280.
 52. *Laforge M., Elbim C., Frère C., Hémadi M., Massaad C., Nuss P., Benoit J.J., Becker C.* Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (9): 515-516. DOI: 10.1038/s41577-020-0407-1.
 53. *Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P.* COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 389-391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
 54. *Beltrán-García J., Osca-Verdegal R., Pallardó F.V., Ferreres J., Rodríguez M., Mulet S., Sanchis-Gomar F., Carbonell N., García-Giménez J.L.* Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9 (10): 936. DOI: 10.3390/antiox9100936. PMID: 33003552; PMCID: PMC7599810.

- Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (10): 936. DOI: 10.3390/antiox9100936. PMID: 33003552; PMCID: PMC7599810.
55. Nagar H., Piao S., Kim C.-S. Role of Mitochondrial Oxidative Stress in Sepsis. *Acute Crit. Care*. 2018; 33: 65–72. DOI: 10.4266/acc.2018.00157.
 56. Li S., Ma F., Yokota T., Garcia G. Jr., Palermo A., Wang Y., Farrell C., Wang Y.C., Wu R., Zhou Z., Pan C., Morselli M., Teitell M.A., Ryazantsev S., Fishbein G.A., Ten Hoeve J., Arboleda V.A., Bloom J., Dillon B.J., Pellegrini M., Lusic A.J., Graeber T.G., Arumugaswami V., Deb A. Metabolic reprogramming and epigenetic changes of vital organs in SARS-CoV-2 induced systemic toxicity. *JCI Insight*. 2020: 145027. DOI: 10.1172/jci.insight.145027. Epub ahead of print. PMID: 33284134.
 57. Dikalov S.I., Nazarewicz R.R. Angiotensin II-Induced Production of Mitochondrial Reactive Oxygen Species: Potential Mechanisms and Relevance for Cardiovascular Disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2013; 19: 1085-1094. DOI: 10.1089/ars.2012.4604.
 58. Zablocki D., Sadoshima J. Angiotensin II and Oxidative Stress in the Failing Heart. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013; 19: 1095-1109. DOI: 10.1089/ars.2012.4588.
 59. Abouhashem A.S., Singh K., Azzazy H.M. E., Sen C.K. Is low alveolar type II cell SOD3in the lungs of elderly linked to the observed severity of COVID-19? *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020; 33 (2): 59-65. DOI: 10.1089/ars.2020.8111.
 60. Wong H.S., Dighe P.A., Mezera V., Monternier P.A., Brand M.D. Production of superoxide and hydrogen peroxide from specific mitochondrial sites under different bioenergetic conditions. *J Biol Chem*. 2017; 292 (41): 16804-16809. Epub 2017 Aug 24. DOI: 10.1074/jbc.R117.789271. PMID: 28842493; PMCID: PMC5641882.
 61. Steven S., Frenis K., Oelze M., Kalinovic S., Kuntic M., Bayo Jimenez M.T., Vujacic-Mirski K., Helmstädter J., Kröller-Schön S., Münzel T., Daiber A. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxidative Med. Cell. Longev*. 2019; 2019: 7092151. PMID: 31341533 PMCID: PMC6612399 DOI: 10.1155/2019/7092151
 62. Zhang X., Zink F., Hezel E., Vogt J., Wächter U., Wepler M., Loconte M., Kranz C., Hellmann A., Mizaikoff B., Radermacher P., Hartmann C. Metabolic substrate utilization in stress-induced immune cells. *Intensive Care Med Exp*. 2020; 8 (Suppl 1): 28. DOI: 10.1186/s40635-020-00316-0. PMID: 33336295; PMCID: PMC7746792.
 63. Зрячкин Н.И., Чудакова Т.К. Эффективность реамберина в инфузионной терапии ацетонемического синдрома у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76 (6): 41-44.
 64. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. Применение растворов сукцината в комплексной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза у детей (случай из практики). *Медицинский алфавит*. 2014; 9 (2): 32-36.
 65. Badauy A.A. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Biosci Rep*. 2020; 40 (10): BSR20202856. DOI: 10.1042/BSR20202856
 66. Михайлова Е.В., Данилов А.Н., Чудакова Т.К., Романовская А.В., Дубовицкая Н.А. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: клиника, гемореологические нарушения и методы их коррекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76 (3): 19-22.
 67. Михайлова Е.В., Чудакова Т.К. Грипп у детей. Гематологические показатели интоксикации, детоксикационная терапия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78 (5): 33-36.
 68. Александрович Ю.С., Юрков О.В., Пшениснов К.В., Красносельский К.Ю. Интраоперационная коррекция нарушений температурного гомеостаза у детей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75 (5): 39-43. PMID: 22834129.
 69. Красносельский К.Ю., Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Лосев Н.А. О возможности управления интраоперационной терморегуляцией. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 3: 33-35. PMID: 17684988.
 70. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2011; (1): 3-19.
 71. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Филиппов С.И., Глуценко А.В., Малюк А.И., Притыкина Т.В., Пархоменко К.К., Петрова Ю.В. Эффективность и безопасность сбалансированного раствора с антиоксидантной направленностью реамберин в интенсивной терапии перитонита и острой кишечной непроходимости. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012; (2): 64-69.
 72. Владимирцов Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. *Вестник РАМН* 1998; 7: 43-51.
 73. Сурина-Марышева Е.Ф., Кривохижина Л.В., Кантюков С.А., Сергиенко В.И., Ермолаева Е.Н., Смирнов Д.М. Влияние церулоплазмينا на количество и резистентность эритроцитов при физической нагрузке. *Биол эксперим биол*. 2009; 148: 8: 151-153.
 74. Corna G., Campana L., Pignatti E., Castiglioni A., Tagliafico E., Bosurgi L., Campanella A., Brunelli S., Manfredi A.A., Apostoli P., Silvestri L., Nagar H., Piao S., Kim C.-S. Role of Mitochondrial Oxidative Stress in Sepsis. *Acute Crit. Care*. 2018; 33: 65–72. DOI: 10.4266/acc.2018.00157.
 56. Li S., Ma F., Yokota T., Garcia G. Jr., Palermo A., Wang Y., Farrell C., Wang Y.C., Wu R., Zhou Z., Pan C., Morselli M., Teitell M.A., Ryazantsev S., Fishbein G.A., Ten Hoeve J., Arboleda V.A., Bloom J., Dillon B.J., Pellegrini M., Lusic A.J., Graeber T.G., Arumugaswami V., Deb A. Metabolic reprogramming and epigenetic changes of vital organs in SARS-CoV-2 induced systemic toxicity. *JCI Insight*. 2020: 145027. DOI: 10.1172/jci.insight.145027. Epub ahead of print. PMID: 33284134.
 57. Dikalov S.I., Nazarewicz R.R. Angiotensin II-Induced Production of Mitochondrial Reactive Oxygen Species: Potential Mechanisms and Relevance for Cardiovascular Disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2013; 19: 1085-1094. DOI: 10.1089/ars.2012.4604.
 58. Zablocki D., Sadoshima J. Angiotensin II and Oxidative Stress in the Failing Heart. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013; 19: 1095-1109. DOI: 10.1089/ars.2012.4588.
 59. Abouhashem A.S., Singh K., Azzazy H.M. E., Sen C.K. Is low alveolar type II cell SOD3in the lungs of elderly linked to the observed severity of COVID-19? *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020; 33 (2): 59-65. DOI: 10.1089/ars.2020.8111.
 60. Wong H.S., Dighe P.A., Mezera V., Monternier P.A., Brand M.D. Production of superoxide and hydrogen peroxide from specific mitochondrial sites under different bioenergetic conditions. *J Biol Chem*. 2017; 292 (41): 16804-16809. Epub 2017 Aug 24. DOI: 10.1074/jbc.R117.789271. PMID: 28842493; PMCID: PMC5641882.
 61. Steven S., Frenis K., Oelze M., Kalinovic S., Kuntic M., Bayo Jimenez M.T., Vujacic-Mirski K., Helmstädter J., Kröller-Schön S., Münzel T., Daiber A. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxidative Med. Cell. Longev*. 2019; 2019: 7092151. PMID: 31341533 PMCID: PMC6612399 DOI: 10.1155/2019/7092151
 62. Zhang X., Zink F., Hezel E., Vogt J., Wächter U., Wepler M., Loconte M., Kranz C., Hellmann A., Mizaikoff B., Radermacher P., Hartmann C. Metabolic substrate utilization in stress-induced immune cells. *Intensive Care Med Exp*. 2020; 8 (Suppl 1): 28. DOI: 10.1186/s40635-020-00316-0. PMID: 33336295; PMCID: PMC7746792.
 63. Zryachkin N.I., Chudakova T.K. Efficacy of reamberin in the infusion therapy of acetone syndrome in children with acute respiratory viral infections. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013; 76 (6): 41-44 [In Russ.].
 64. Pshenisov K.V., Aleksandrovich Yu.S. The use of succinate solutions in the complex intensive care of diabetic ketoacidosis in children (a case from practice). *Meditsinskiy alfavit*. 2014; 9 (2): 32-36 [In Russ.].
 65. Badauy A.A. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Biosci Rep*. 2020; 40 (10): BSR20202856. DOI: 10.1042/BSR20202856
 66. Mikhailova E.V., Danilov A.N., Chudakova T.K., Romanovskaya A.V., Dubovitskaya N.A. Acute respiratory viral infections in children: clinic, hemorheological disorders and methods of their correction. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013; 76 (3): 19-22 [In Russ.].
 67. Mihaylova E.V., Chudakova T.K. Flu in children. Hematological indicators of intoxication, detoxification therapy. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 78 (5): 33-36 [In Russ.].
 68. Aleksandrovich Yu.S., Yurev O.V., Pshenisov K.V., Krasnoselskiy K.Yu. Intraoperative correction of temperature homeostasis disorders in children. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012; 75 (5): 39-43 [In Russ.]. PMID: 22834129.
 69. Krasnoselskiy K.Yu., Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I., Losev N.A. On the possibility of controlling intraoperative thermoregulation. *Anesteziol. i reanimatol*. 2007; 3: 33-35 [In Russ.]. PMID: 17684988.
 70. Lukyanova L.D. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signaling mechanisms and their role in systemic regulation. *Patol. fiziologiya i eksperim. terapiya*. 2011; (1): 3-19 [In Russ.].
 71. Orlov Yu.P., Lukach V.N., Filippov S.I., Gluschenko A.V., Malyuk A.I., Pritykina T.V., Parhomenko K.K., Petrova Yu.V. Efficacy and safety of a balanced solution with an antioxidant orientation of reamberin in the intensive care of peritonitis and acute intestinal obstruction. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2012; (2): 64-69 [In Russ.].
 72. Vladimirov Yu.A. Free radicals and antioxidants. *Vestnik RAMN*. 1998; 7: 43-51 [In Russ.].
 73. Surina-Marysheva E.F., Krivohizhina L.V., Kanyukov S.A., Sergienko V.I., Ermolaeva E.N., Smirnov D.M. The effect of ceruloplasmin on the number and resistance of red blood cells during exercise. *Byul eksperim biol*. 2009; 148: 8: 151-153 [In Russ.].
 74. Corna G., Campana L., Pignatti E., Castiglioni A., Tagliafico E., Bosurgi L., Campanella A., Brunelli S., Manfredi A.A., Apostoli P., Silvestri L., Liu W., Zhang S., Nekhai S., Liu S. Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival.

Camaschella C., Rovere-Querini P. Polarization Dictates Iron Handling by Inflammatory and Alternatively Activated Macrophages. *Haematologica*. 2010; 95 (11): 1814-22. DOI: 10.3324/haematol.2010.023879.

75. *Liu W., Zhang S., Nekhai S., Liu S.* Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2020; 20: 1-7. PMID: 32318324 PMID: PMC7169647 DOI: 10.1007/s40588-020-00140-w

76. *Chapela S.P., Burgos I., Congost C., Canzonieri R., Muryan A., Alonso M., Stella C.A.* Parenteral Succinate Reduces Systemic ROS Production in Septic Rats, but It Does Not Reduce Creatinine Levels. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 1928945. DOI: 10.1155/2018/1928945. PMID: 30524651; PMID: PMC6247384.

77. *Protti A., Carré J., Frost M.T., Taylor V., Stidwill R., Rudiger A., Singer M.* Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. *Crit Care Med*. 2007; 35 (9): 2150-2155. DOI: 10.1097/01.ccm.0000281448.00095.4d. PMID: 17855829.

78. *Афанасьев В.В.* Клиническая фармакология реамберина (очерк): пособие для врачей; М-во здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации, ГУ Ин-т токсикологии, С.-Петерб. гос. мед. акад. последиплом. образования. СПб., 2005.

79. *Косинец В.А.* Применение реамберина в коррекции функциональной активности энтероцитов при экспериментальном гнойном перитоните. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2010; 73 (2): 35–38.

80. *Needham D.M.* A quantitative study of succinic acid in muscle. Glutamic and aspartic acids as precursors. *Biochem J*. 1930; 24 (1): 208-227. PMID: 16744345 PMID: PMC1254374 DOI: 10.1042/bj0240208

81. *Needham D.M.* A Quantitative Study of Succinic Acid in Muscle. II: The Metabolic Relationships of Succinic, Malic and Fumaric Acids. *Biochem J*. 1927; 21 (3): 739-750. DOI: 10.1042/bj0210739.

82. *Starling S.* Succinate regulates muscle exercise adaptations. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16 (12): 678-679. DOI: 10.1038/s41574-020-00429-2.

83. *Reddy A., Bozi L.H.M., Yaghi O.K., Mills E.L., Xiao H., Nicholson H.E., Paschini M., Paulo J.A., Garrity R., Laznik-Bogoslavski D., Ferreira J.C.B., Carl C.S., Sjøberg K.A., Wojtaszewski J.F.P., Jeppesen J.F., Kiens B., Gygi S.P., Richter E.A., Mathis D., Chouchani E.T.* pH-gated succinate secretion regulates muscle remodeling in response to exercise. *Cell*. 2020; 183 (1): 62-75.e17. PMID: 32946811 PMID: PMC7778787 (available on 2021-10-01) DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.039

84. *Макинтош Р., Махин В., Эпштейн Х.* Физика для анестезиологов, , Пер. с англ. Е. А. Теплицкого; Под ред. заслуж. деятеля науки проф. И. С. Жорова. Медгиз. 1962. 396 с.

Поступила 27.01.21

Curr Clin Microbiol Rep. 2020; 20: 1-7. PMID: 32318324 PMID: PMC7169647 DOI: 10.1007/s40588-020-00140-w

76. *Chapela S.P., Burgos I., Congost C., Canzonieri R., Muryan A., Alonso M., Stella C.A.* Parenteral Succinate Reduces Systemic ROS Production in Septic Rats, but It Does Not Reduce Creatinine Levels. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 1928945. DOI: 10.1155/2018/1928945. PMID: 30524651; PMID: PMC6247384.

77. *Protti A., Carré J., Frost M.T., Taylor V., Stidwill R., Rudiger A., Singer M.* Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. *Crit Care Med*. 2007; 35 (9): 2150-2155. DOI: 10.1097/01.ccm.0000281448.00095.4d. PMID: 17855829.

78. *Afanasyev V.V.* Clinical pharmacology of reamberin (essay): a manual for doctors; Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Russian Federation, State Institute of Toxicology, St. Petersburg State Medical University. acad. postgraduate course. education, St. Petersburg, 2005. [In Russ.].

79. *Kosinets V.A.* The use of reamberin in the correction of the functional activity of enterocytes in experimental purulent peritonitis. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2010; 73 (2): 35–38 [In Russ.].

80. *Needham D.M.* A quantitative study of succinic acid in muscle. Glutamic and aspartic acids as precursors. *Biochem J*. 1930; 24 (1): 208-227. PMID: 16744345 PMID: PMC1254374 DOI: 10.1042/bj0240208

81. *Needham D.M.* A Quantitative Study of Succinic Acid in Muscle. II: The Metabolic Relationships of Succinic, Malic and Fumaric Acids. *Biochem J*. 1927; 21 (3): 739-750. DOI: 10.1042/bj0210739.

82. *Starling S.* Succinate regulates muscle exercise adaptations. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16 (12): 678-679. DOI: 10.1038/s41574-020-00429-2.

83. *Reddy A., Bozi L.H.M., Yaghi O.K., Mills E.L., Xiao H., Nicholson H.E., Paschini M., Paulo J.A., Garrity R., Laznik-Bogoslavski D., Ferreira J.C.B., Carl C.S., Sjøberg K.A., Wojtaszewski J.F.P., Jeppesen J.F., Kiens B., Gygi S.P., Richter E.A., Mathis D., Chouchani E.T.* pH-gated succinate secretion regulates muscle remodeling in response to exercise. *Cell*. 2020; 183 (1): 62-75.e17. PMID: 32946811 PMID: PMC7778787 (available on 2021-10-01) DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.039

84. *Mackintosh R., Machin W., Epstein H.* Physics for anesthesiologists,, Translated from the English by E. A. Teplitsky; Ed. prof. I.S. Zhorov. Medgiz. 1962. 396 p [In Russ.].

Received 27.01.21

ERRATUM

Общая реаниматология. 2021; 17 (2): 37–44.

Erratum заявлен читателем. Читатель указал на опечатку индекса аффилиации на с. 37.

Исправление к статье: «Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном» DOI: 10.15360/1813-9779-2021-2-37-44.

Второй по счету автор, Д. В. Сундуков, имеет индекс аффилиации [На русск.] = 1.

Правильный вариант [На русск.]:

Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном

О. Л. Романова^{1,2*}, Д. В. Сундуков¹,
М. А. Голубев³, М. Л. Благодоров¹,
А. В. Ершов^{2,4}

ERRATUM

Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology. 2021; 17 (2): 37–44

Erratum was claimed by a reader. The reader pointed out a misprint in the affiliation index on p. 37.

Correction to the article: «Lung Histopathology in Baclofen Intoxication» DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-37-44.

The affiliation index [In Russ.] for the second author, Д. В. Сундуков, is 1.

The correct option [In Russ.] is:

Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном

О. Л. Романова^{1,2*}, Д. В. Сундуков¹,
М. А. Голубев³, М. Л. Благодоров¹,
А. В. Ершов^{2,4}