

УДК 612.8.015

## ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА КАК КЛЕТОЧНЫЙ ХРОНОБЛОКАТОР

Петрище Т.Л.

*Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва*

**В статье рассмотрена янтарная кислота с точки зрения биологии, физиологии и медицинской практики. Показано, что янтарная кислота и ее соли сукцинаты являются натуральными регуляторами физиологических и биохимических процессов, протекающих в организме.**

Ключевые слова: янтарная кислота, клеточные хроноблокаторы, биорегуляция.

## SUCCINIC ACID AS THE CELLULAR CHRONOBLOCKER

Petrishche T. L.

*Research Medical Center "Gerontology", Moscow*

**The article considers succinic acid from the point of view of biology, physiology and medical practice. It is shown that succinic acid and its succinate salts are natural regulators of physiological and biochemical processes occurring in the body.**

Keywords: succinic acid, cellulat chronoblockers, bioregulation

В данной статье представлен обзор по янтарной кислоте как клеточному хроноблокатору.

*Химические свойства.* Янтарная кислота (бутандиовая кислота, этан-1,2-дикарбоновая кислота) относится к классу органических кислот. Это двухосновная предельная карбоновая кислота. Химическая формула –  $C_4H_6O_4$ . Кислота растворима в воде и спиртовых субстанциях. В организме человека ЯК активна в виде анионов солей – сукцинатов.

*Участие в биохимических и физиологических процессах в организме.* ЯК и ее соли сукцинаты являются натуральными регуляторами физиологических и биохимических процессов, протекающих в организме. Без них существование организма фактически не возможно, прежде все потому, что они участвуют участием в производстве энергии, затрачиваемой на жизнедеятельность всех органов и систем живого организма.

Биологическая роль ЯК обусловлена ее вовлеченностью в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), который занимает центральное место в энергетическом метаболизме.

Участвуя в цикле Кребса, сукцинаты выполняют универсальную *энергосинтезирующую функцию*. При участии коэнзима флавинадениндинуклеотида

(ФАД) и под воздействием сукцинатдегидрогеназы, которая является митохондриальным ферментом класса оксидоредуктаз, ЯК биотрансформируется в фумаровую кислоту, а затем в другие продукты метаболизма цикла Кребса. Конечными продуктами являются углекислый газ (химическая формула –  $\text{CO}_2$ ) и вода (химическая формула -  $\text{H}_2\text{O}$ ). ЯК стимулирует распад глюкозы по аэробному пути и синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), которая играет важную роль в энергетическом обмене веществ. При взаимодействии сукцинатов с кислородом высвобождается большое количество энергии, необходимой для ускорения метаболизма, поддержания нормальной физической активности. При возрастании нагрузки на любую из систем организма, поддержание его работы обеспечивается преимущественно за счет окисления ЯК. Мощность системы энергопродукции, использующей ЯК, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма. Это дает основания использовать ЯК и ее соединения для коррекции синдрома хронического информационного истощения и состояний, ассоциированных с ним, для поддержания системы энергопродукции клетки в условиях длительной гипоксии.

В цикле Кребса происходит преобразование сукцинатов до фумаратов под действием сукцинатдегидрогеназы, которая прочно связана с внутренней мембраной митохондрий. Такое окисление сопровождается переходом электронов от сукцинатов через переносчиков ФАД, ФАДН<sub>2</sub> на конечный акцептор электронов – кислород, который сопряжён с синтезом АТФ. За счет активации электронного транспорта в митохондриях *улучшается клеточное и тканевое дыхание*, кроме того, происходит быстрое перемещение и всасывание аминокислотных соединений, витаминных комплексов, минеральных микроэлементов, что обеспечивает нормальное функционирование тканей организма. Эти свойства ЯК важны для профилактики и коррекции когнитивных нарушений, истощённости организма после активных физических и умственных перегрузок.

Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, ЯК снижает в крови концентрацию других интермедиаторов данного цикла – лактата, пирувата и цитрата, продуцируемых на ранних стадиях гипоксии. Феномен быстрого окисления ЯК сукцинатдегидрогеназой, сопровождающийся АТФ-зависимым восстановлением пула пиримидиновых динуклеотидов, получил название «монополизация дыхательной цепи», биологическое значение которого заключается в быстром ресинтезе АТФ. Действие ЯК как *антигипоксанта* обусловлено не только активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи – цитохромоксидазы. За счет антигипоксического действия целесообразно применение ЯК в мультимодальных программах профилактики и реабилитации у лиц пожилого и старческого возраста, а также у спортсменов после усиленных тренировок для быстрого восстановления.

ЯК обладает ярко выраженными *антиоксидантными свойствами* направленного митохондриального действия, что способствует восстановлению организма на клеточном уровне. Стимулирует компенсаторно-защитные и адаптационные возможности организма. Применение препаратов, содержащих ЯК, при разных формах гипоксии приводило к повышению активности ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и каталазы и ингибированию процессов перекисного окисления липидов, что выражалось в уменьшении содержания первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Препараты, содержащие ЯК, способствует повышению резистентности организма к дефициту кислорода при гипоксических состояниях и снижает риск развития постшемических нарушений, оказывают вазопротекторное действие за счет способности улучшать мозговой кровоток и микроциркуляцию, ингибировать агрегацию тромбоцитов. Антиоксидантное свойство ЯК обуславливает возможность ее широкого применения в мультимодальных программах профилактики и реабилитации в геронтологии и гериатрии. В качестве сильнейшего антиоксиданта ЯК применяется после стрессовых нагрузок.

*Нейромедиаторное* действие проявляется в том, что ЯК нормализует содержание гистамина и серотонина и повышает микроциркуляцию в органах и тканях, прежде всего в тканях ГМ, не влияя на АД и другие показатели работы ССС. Это позволяет позиционировать ЯК как вещество с противовоспалительным и противоаллергическим эффектом.

ЯК обладает также *нейропротекторным действием*. Ее окисление является необходимой ступенью в процессе усвоения клетками двухатомного кислорода. Терапевтический эффект сукцинатов основан на модифицирующем воздействии на клеточный обмен веществ – клеточное дыхание, транспорт микроэлементов, продукцию протеинов. В нервной ткани функционирует так называемый аминобутиратный шунт (цикл Робертса), в ходе которого ЯК образуется из ГАМК через промежуточную стадию янтарного альдегида. Нейропротекторное действие ЯК обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также увеличением содержания ГАМК в ГМ при функционировании шунта Робертса. Нейропротекция ЯК делает ее незаменимой при когнитивных нарушениях различного генеза.

Следует также отметить *детоксицирующее действие ЯК*. Активизируя внутриклеточный метаболизм и клеточное дыхание, запускает каскад выведения из организма свободных радикалов, способствует уменьшению оксидативного стресса и уменьшает токсическое действие алкоголя и других ксенобиотиков. ЯК усиливает процессы элиминации различных токсических веществ, в т.ч. ЛС. Восстановление пула пиримидиновых динуклеотидов приводит к увеличению концентрации восстановленного глутатиона и усилению устойчивости митохондрий к перекисной деградации, стимулированной ксенобиотиками, при этом ЯК под действием сублетальных доз активного генератора радикальных частиц нитрита натрия полностью нивелирует

блокирование дыхательной цепи митохондрий. В эксперименте показано гепатотропное действие ЯК – стимуляция энергетического обмена в гепатоцитах, уменьшение некрозов, нормализация показателей окислительного фосфорилирования и другие эффекты – на моделях токсического и септического поражения печени. При поражении печени ксенобиотиками ЯК стимулирует ее метаболизирующую функцию с одновременным повышением устойчивости мембран гепатоцитов к радикальному окислению. Поэтому ЯК целесообразно применять в детокс-программах, что особенно актуально при полипрагмазии (для снижения токсического эффекта ЛС) и диетических программах для снижения веса.

*Иммунопротекция и иммуномоделирование* определяется тем, что ЯК способствует эффективному синтезу клеток иммунной системы. В экспериментальных исследованиях доказана способность ЯК подавлять воспалительные реакции при различных инфекционных заболеваниях, и оказывать иммуномодулирующий эффект. Сукцинат влияет на экспрессию ключевых цитокинов, участвующих в реализации воспалительных реакций (ИЛ-1-β, ИЛ-6, TNF-α и др.), а также способствует посттрансляционным модификациям ряда провоспалительных белков, стимулирует дендритные клетки посредством активации собственных рецепторов. Данные свойства определяют целесообразность применения ЯК в качестве эффективного иммунопротектора и иммуномодулятора.

*Метаболический эффект.* Сукцинатные рецепторы SUCNR1, идентифицированные в жировой ткани, печени, почках, сердце, ГМ, нейронах сетчатки, дендритных клетках и тромбоцитах, рассматриваются в качестве физиологических регуляторов и сенсоров клеточных стресс-индуцированных повреждений и гипоксии. Модуляция активности SUCNR1-рецепторов через изменение концентрации сукцината является одним из способов контроля секреции метаболических гормонов или регуляции метаболической активности определённых клеток. Действие сукцината можно считать назвать гормоноподобным. При развитии кетонового ацидоза в случае сахарного диабета (СД), метаболического синдрома (МС) и ожирения эффективно применение ЯК для снижения такого метаболического ацидоза. ЯК стимулирует в организме выработку собственного инсулина, а ее регуляторная активность повышает сопротивляемость организма и обеспечивает его стремление к нормализации обмена веществ. Повышает образование хлористоводородной кислоты и секреторную функцию желез желудка. Повышает сократительную функцию гладких и поперечно-полосатых мышц. Поддерживает в пределах нормы водно-солевой обмен, ускоряет сжигание жиров. Метаболический эффект обуславливает незаменимость ЯК в мультимодальных программах нормализации веса и детоксикации организма, а также в комплексном лечении СД.

*Онкопротекторное действие* обуславливает ее применение в качестве профилактического средства при риске развития или наличии онкологического процесса. ЯК способствует ингибированию развития опухолей и предупреждают деление злокачественных клеток. ЯК стимулируют фермент митохондрий. Благодаря этому рост раковых клеток уменьшается без угнетающего действия соединения на здоровые клетки.

Таким образом, ЯК оказывает множество позитивных эффектов, которые в комплексе определяют возможность ее применения в качестве КХБ в мультимодальных программах профилактики и реабилитации гериатрических пациентов (рис. 1).

*Основные пути и источники поступления ЯК в организм.* Ежедневно организм человека вырабатывает 200 грамм кислоты в день, которая расходуется для поддержания жизненных циклов. ЯК также поступает в организм с продуктами питания. Суточная потребность в ЯК рассчитывается индивидуально: необходимо массу человека умножить на 0,03 г.

● Продукты питания природный источник ЯК: арахис, брокколи, ревень, сахарная свекла, зеленый крыжовник, виноград, свежие мясные экстракты, сыр, квашеная капуста, устрицы, йогурты, семена подсолнечника, клубника, кефир, простокваша, подсолнечное масло, старое вино (и другие напитки, полученные на основе брожения), дрожжи пивные, ячмень, хлеб бородинский, сухарики и хлебцы из ржаной муки, яблоки, люцерна, ревень, репа, сахарный тростник, вишня.

Источником ЯК являются также лекарственные растения: алоэ, боярышник, крапива. В пищевой промышленности ЯК используется в качестве подкислителя (пищевая добавка E363).



Рисунок 1. Эффекты ЯК в организме

Если человек съедает недостаточно пищи с ЯК, то ему необходимо дополнять рацион биорегулирующими нутрицевтическими препаратами, в состав которых входит ЯК.

Дефицит ЯК может быть заподозрен клиницистами по следующим жалобам, синдромам и состояниям: общее ухудшение самочувствия, которое сопровождается частыми головокружениями, постоянным недомоганием, слабостью в мышцах даже без физических нагрузок, быстрой утомляемостью без причины, упадком сил даже после хорошего сна. Также стоит обратить внимание на снижение иммунного ответа и низкую сопротивляемость к заболеваниям, которое может проявляться как обострением имеющихся патологий хронического характера, так и развитием острых инфекционных заболеваний.

Рекомендуемая суточная дозировка ЯК не должна превышать 1 грамма действующего вещества. Оптимально разделить прием на несколько раз и не принимать за 3-4 часа до сна из-за возможной активизации и возбуждения центральной нервной системы (ЦНС). Поддерживающий курс составляет 1 месяц с периодичностью 3-4 раза в год. Оценку эффективности можно проводить уже через 7 дней применения, по общему состоянию и самочувствию пациентов.

Следует помнить о том, что существуют ограничения и противопоказания в применении янтарной кислоты:

- индивидуальная непереносимость или гиперчувствительность;
- заболевания ССС в анамнезе (неконтролируемая АГ, инфаркт миокарда, стенокардия напряжения);
  - хронические патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): язвенная болезнь 12-перстной кишки и желудка, гастрит с повышенной кислотностью (ЯК повышает секрецию желудочного сока);
- офтальмологическая патология сетчатки или хрусталика, в частности глаукома;
- ранний послеоперационный период (применение допустимо не ранее, чем через 1 месяц после хирургического вмешательства);
- мочекаменная болезнь (ЯК ускоряет образование камней) и заболевания, связанные с нарушением функции почек;
- применение пациентом барбитуратов и транквилизаторов.

Мы рекомендуем использовать биорегулирующий нутрицевтический препарат НИКА Энерготон (Nika Energoton), который производится по специальному заказу лаборатории «ГЕРОНТИОН» в Институте физико-органической химии НАН Беларуси. Основной активный компонент - сукцинат натрия (химическая формула –  $\text{Na}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ).

Специалисты в области геронтологии и гериатрии могут использовать препарат с ЯК в комплексных программах лечения, профилактики и реабилитации в следующих случаях:

- синдром преждевременного старения;
- синдром хронического информационного истощения;
- синдром хронической усталости;
- снижение иммунного ответа;
- для профилактики развития онкологических процессов;
- физические и умственные перегрузки;
- психо-стрессо-эмоциональные перенапряжения;
- низкие показатели уровня кислорода в крови;
- когнитивные нарушения;
- МС, ожирение;
- метеочувствительность;

- профилактика поражений печени, в т.ч. вследствие приема ЛС;
- комплексное лечение СД;
- детокс-программы по снижению веса;
- послеоперационный период (но не ранее чем через 1 месяц после хирургического вмешательства).

### **Список литературы**

Включает 158 источников, можно запросить в редакции