

© Р.В.Голубев, А.В.Смирнов, 2017
УДК 616.61-008.64 - 036.12-085.38 : 661.743.24

Р.В. Голубев, А.В. Смирнов

РАСШИРЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ДИАЛИЗИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ

Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

R. V. Golubev, A. V. Smirnov

EXPANDING THE FRONTIERS OF SUCCINATE-CONTAINING DIALYSATE'S EFFECTS

Research Institute of Nephrology of the Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Сукцинат является метаболитом гипоксического стресс-сигнала. Попадая в организм больного из диализирующего раствора во время сеанса гемодиализа, сукцинат ингибирует пролилгидроксилазы, что приводит к стабилизации фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), и к разворачиванию многочисленных HIF-опосредованных эффектов. Применение сукцинатсодержащих диализирующих растворов можно рассматривать как псевдогипоксическое preconditioning, оказывающее благоприятное действие на ряд клинико-биохимических показателей пациентов.

Ключевые слова: сукцинат, гемодиализ, сукцинатсодержащий диализирующий раствор, фактор, индуцируемый гипоксией (HIF).

ABSTRACT

Succinate is hypoxic stress signal metabolite. Entering the patient's body from the dialysate during hemodialysis, succinate inhibits prolylhydroxylases, leading to stabilization of hypoxia-inducible factor (HIF) and to the deployment of many HIF-mediated effects. Application of succinate-containing dialysis solutions can be considered as pseudohypoxic preconditioning, which provides the beneficial effect on several clinical and biochemical parameters of patients.

Key words: succinate, hemodialysis, succinate-containing dialysate, hypoxia-inducible factor (HIF).

Опубликованная в данном номере журнала «Нефрология» статья Матеуса де Кастро Фонсеки и соавт. «GPR91: расширение представлений о метаболитах цикла Кребса» является лаконичным, но достаточно полным обзором современных знаний об эффектах стимуляции сукцинатом рецепторов GPR91 и, безусловно, заслуживает внимания читателя. Однако физиологические функции сукцината далеко не ограничиваются ролью лиганда GPR91. Поэтому кажется целесообразным дополнить картину сведениями о других биологических процессах, в которых важную роль играет сукцинат, тем более что на протяжении последних лет в НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова были проведены ряд исследований, касающихся применения сукцинатсодержащих диализирующих растворов у больных на хроническом

гемодиализе. Некоторые результаты, полученные нами, могут послужить практическим подтверждением экспериментальных данных из литературных источников. Ввиду того, что многие аспекты биохимического действия сукцината были рассмотрены в наших предыдущих публикациях [1–5], в этом сообщении хотелось бы прежде всего остановиться на взаимоотношениях сукцината и фактора, индуцируемого гипоксией.

В соответствии с современными представлениями, сукцинат является метаболитом стресс-сигнала, в первую очередь – гипоксического [6–8]. Схема биохимических процессов, приводящих к увеличению продукции сукцината в условиях гипоксии, представлена в статье де Кастро Фонсеки и соавт. Данный механизм адаптации клеток к гипоксии является, по всей видимости, эволюционно древним и присутствует, к примеру, в гетеротрофных тканях растений, где при недостатке кислорода также происходит альтернативный приток метаболитов в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК, цикл Кребса), а

Голубев Р.В. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии. Тел. (812) 338-69-14; E-mail: romvladgol@gmail.com

сам цикл претерпевает бифуркацию на «восстановительную» и «окислительную» части [9].

К этому необходимо добавить, что в организме человека и животных увеличение продукции сукцината в митохондриях в условиях гипоксии, вероятно, обусловлено не только частичным обращением ЦТК и неферментативным декарбокислированием α -кетоглутарата, но и активизацией части цикла Кребса в «прямом» направлении, а именно, стимуляцией ферментативного превращения α -кетоглутарата в сукцинат. Как справедливо указано в статье де Кастро Фонсеки, при недостатке кислорода возникает дефицит окисленного никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺), необходимого для целого ряда ключевых биохимических процессов, в том числе, для функционирования ЦТК [10]. Однако в этих условиях α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс может производить сукцинил-КоА, используя НАД⁺, который образуется в результате превращения оксалацетата в малат (см. схему обращения цикла Кребса в статье Фонсеки), а также генерируется митохондриальными ферментами из группы диафораз [6, 11]. Далее сукцинил-КоА-лигаза катализирует реакцию, в которой из сукцинил-КоА и АДФ (или ГДФ) образуется АТФ (ГТФ), сукцинат и КоАШН (так называемое субстратное фосфорилирование). Данный процесс частично компенсирует торможение окислительного фосфорилирования, обеспечивая потребности митохондрии в АТФ в условиях гипоксии [6, 11].

Вышеуказанные предположения отчасти гипотетичны, однако важно подчеркнуть, что к настоящему времени общепринятым стало понятие того, что структура и функционирование цикла Кребса не являются жестко запрограммированными, но могут существенно модулироваться для приспособления к меняющимся метаболическим потребностям.

В организме животных и человека появились дополнительные сукцинат-зависимые механизмы приспособления к стрессу. Сукцинат участвует в ответе на гипоксическое воздействие путем активации GPR91, чему и посвящена статья де Кастро Фонсеки. Но не менее важным механизмом является стабилизация сукцинатом фактора, индуцируемого гипоксией (HIF).

HIF – гетеродимер, состоящий из субъединиц HIF α (существуют изоформы HIF-1 α , -2 α и -3 α , несколько различающиеся по структуре и функциям) и HIF β [12,13]. В условиях нормоксии HIF α быстро инактивируется ферментами из группы пролилгидроксилаз (prolyl hydroxylase domains,

PHDs), из которых в тканях организма человека наиболее широко представлена изоформа PHD2. Гидрокселирование HIF α требует присутствия кислорода и α -кетоглутарата; при этом происходит образование CO₂ и сукцината. Гидрокселированный HIF α связывается с убиквитинным комплексом фон Гиппеля–Линдау (pVHL-E3-убиквитинлигаза) и далее подвергается протеасомальной деградации [12–14].

При недостатке кислорода замедляется захват HIF α убиквитинлигазой, в результате чего содержание HIF α в клетке возрастает. HIF α поступает в ядро клетки, где связывается с субъединицей HIF β . Данный димер активирует целый ряд (по некоторым данным, более тысячи) генов, ответственных за продукцию сосудистых факторов роста (VEGF) и ангиогенез, метаболизм глюкозы, пролиферацию эритроцитов и других клеток [6, 8]. Так, HIF активирует гликолиз, индуцируя гены, кодирующие транспортеры глюкозы (GLUT1, GLUT3), апрегулирует лактатдегидрогеназу А, которая конвертирует пируват в лактат и регенерирует NAD⁺, необходимый для гликолиза, а также монокарбоксилатный транспортер 4 (MCT4), переносящий лактат за пределы клетки [14, 15].

HIF ингибирует пируватдегидрогеназу, замедляя тем самым конверсию пирувата в ацетил-КоА и увеличивая шунтирование пирувата из клетки. Вследствие этого происходит подавление цикла Кребса и окислительного фосфорилирования. [14]. Снижение интенсивности митохондриального дыхания понижает потребности митохондрий в кислороде и уменьшает образование активных форм кислорода (АФК), которые могут оказывать повреждающее действие на клеточные структуры.

Активация HIF приводит к торможению липолиза и, соответственно, к ограничению утилизации свободных жирных кислот [14]. При гликолизе на синтез одной молекулы АТФ расходуется на 35–40% меньше кислорода, чем при окислении жирных кислот, поэтому в условиях гипоксии предпочтительным является процесс окисления глюкозы [16, 17]. Аналогичный механизм действия имеет известный препарат триметазидин из группы р-FOX-ингибиторов, который тормозит бета-окисление жирных кислот в митохондриях, блокируя фермент 3-кетоацил-КоА-тиолазу, что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности синтеза АТФ и одновременным уменьшением образования свободных радикалов [3, 18, 19].

HIF увеличивает экспрессию цитохрома b (DcytB), восстанавливающего трехвалентное же-

лезо до двухвалентного, и транспортера дивалентных ионов металлов (DMT1), усиливая тем самым всасывание железа в кишечнике [20, 21].

Кофактором PND2 является α -кетоглутарат. В ходе реакции гидроксирования HIF α происходит, как было указано выше, образование сукцината в результате окисления и декарбоксилирования α -кетоглутарата. Сукцинат по механизму обратной связи ингибирует пролилгидроксилазы, способствуя стабилизации HIF [12]. Таким образом, повышение концентрации сукцината в тканях, в том числе за счет его экзогенного поступления, приводит к разворачиванию всех многочисленных эффектов, обусловленных HIF (рисунок). Подтверждением этого могут послужить полученные нами результаты. Так, во всех проведенных исследованиях, посвященных изучению эффектов применения сукцинатсодержащих диализирующих растворов (СДР), было отмечено достоверное, хотя и умеренное, повышение концентрации гемоглобина в крови пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом, а также гипохолестеринемический эффект [1–4]. Имеющий большое клиническое значение для этой группы пациентов гипонатриемический эффект СДР, как нам представляется, также может быть HIF-опосредованным. В организме человека значительные количества натрия депониру-

ются в соединительной ткани (преимущественно, в интерстиции кожи) путем связывания с глюкозаминогликанами [22–24].

Стабилизация сукцинатом HIF приводит к активации ангиогенеза, в том числе, новообразование лимфатических капилляров в интерстиции, что способствует выведению натрия из интерстициального депо в кровяной ток и улучшает эквilibрацию натрия в крови и межклеточной жидкости во время сеанса гемодиализа [4, 23, 24].

Помимо этого, применение СДР можно рассматривать как своего рода гипоксическое или, точнее, псевдогипоксическое preconditionирование. Около 30 лет назад было показано, что короткие повторные эпизоды гипоксии уменьшают клеточный ответ на недостаток кислорода и оказывают протективное в отношении последующих эпизодов ишемии действие на миокард и головной мозг [25, 26]. Различные методики гипоксического preconditionирования (гипобарическое, нормобарическое, гипоксическое) широко используются, в частности, в спортивной медицине [27]. Данный феномен хорошо укладывается в рамки одного из базовых принципов физиологии – гормезиса, под которым понимают стимулирующее влияние малых доз различных стрессорных факторов при наличии ингибирующего эффекта в высоких дозах

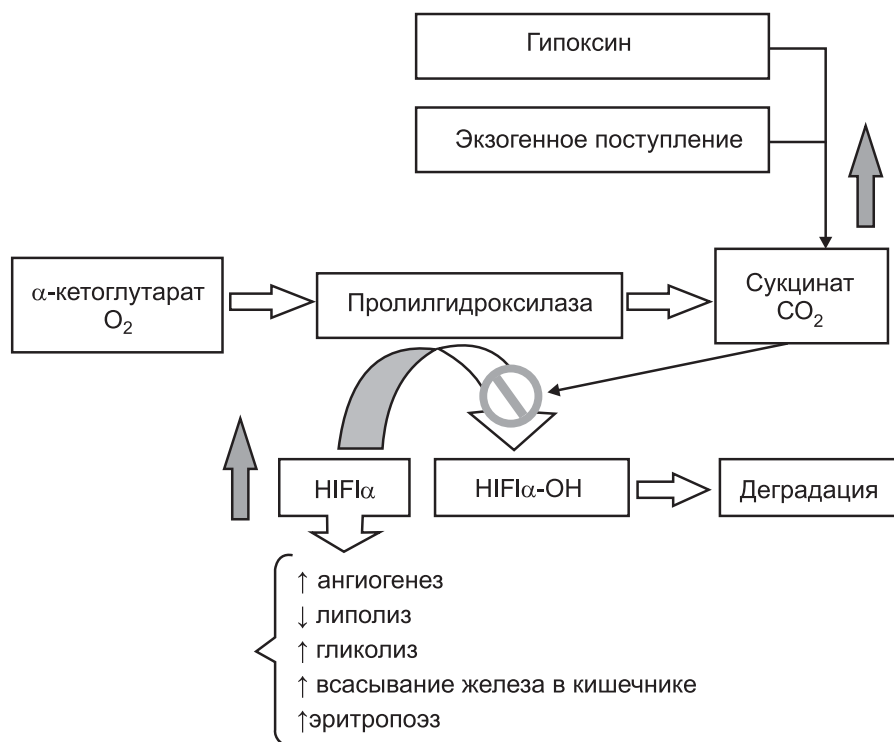


Схема взаимодействия сукцината и фактора, индуцируемого гипоксией (HIF). Повышение содержания сукцината в цитоплазме, вызванное гипоксией или экзогенным поступлением сукцината, по механизму обратной связи ингибирует пролилгидроксилазы, препятствуя гидроксированию и последующей деградация HIF. Стабилизация и накопление HIF приводят к разворачиванию указанных на рисунке эффектов.

[28]. Наиболее известный пример гормезиса – позитивное действие малых доз радиации (радоновые ванны и проч.), в то время как высокие дозы вызывают лучевую болезнь. Одним из ключевых механизмов реализации протективного действия гипоксического preconditionирования считают активацию HIF. При этом существует предположение, что ответ на длительную гипоксию отличается от такового при кратковременной преходящей гипоксии, поскольку в этих двух ситуациях индуцируются разные наборы генов [29].

Таким образом, необходимыми условиями для проявления защитного эффекта являются кратковременность и повторность эпизодов гипоксии, т.е. чередование состояний гипоксии и реоксигенации, а также надлежащая (не низкая и не чрезмерная) интенсивность воздействия [27]. Эти условия соблюдаются при использовании СДР, когда больной подвергается воздействию умеренных доз сукцината (по нашим данным, за сеанс гемодиализа в кровяной поток поступает в среднем около 1 г сукцината [5]) три раза в неделю по 4–5 ч во время сеансов гемодиализа. Феномен гипоксического preconditionирования может дополнять описанные нами ранее механизмы противоишемического (уменьшение суммарной длительности эпизодов депрессии сегмента ST по данным 24-часового кардиомониторирования) и антиаритмического действия СДР [1, 2, 5].

Необходимо также помнить, что одни и те же молекулярные механизмы могут обуславливать как защитные, так и патогенные эффекты. Так, в настоящее время продолжают клинические исследования нового класса противоанемических лекарственных препаратов (роксадустат, дапродустат, молидустат и др.), механизм действия которых основан на стабилизации HIF [8]. Уже полученные данные не только показали эффективность этих препаратов в отношении коррекции анемии, но и продемонстрировали ряд прогнозируемых преимуществ, таких как улучшение биодоступности железа и положительное влияние на липидный профиль, перед используемыми с этой целью другими медикаментозными средствами [13, 30, 31]. В то же самое время проходят испытания ингибиторы HIF уже в качестве противоопухолевых препаратов, поскольку HIF-зависимые механизмы принимают непосредственное участие в процессах канцерогенеза и метастазирования злокачественных опухолей [32, 33].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе гипоксического preconditionирования, во многом соответствуют имеющим место при синдро-

ме обструктивного ночного апноэ, который четко ассоциирован с развитием сердечно-сосудистой патологии [29, 34].

Сукцинат, накопившийся в клетке во время эпизода ишемии, в условиях реоксигенации после восстановления перфузии активно окисляется с образованием большого количества АФК. «Взрывная» продукция АФК митохондриями считается одним из основных патогенных факторов ишемическо-реперфузионного повреждения [35]. Негативные последствия оксидативного стресса хорошо известны, однако само по себе повышение образования АФК не является его синонимом. В соответствии с современными представлениями, оксидативный стресс – не просто отклонение от нейтрального баланса между продукцией и утилизацией АФК. Концепция оксидативного стресса на сегодняшний день обязательно включает в себя дополнительные сведения о преимущественной локализации АФК (субклеточной или тканевой), химической природе АФК (свободнорадикальные или нерадикальные, такие как перекись водорода, гипохлорит, пероксинитрит и др.), данные о кинетике образования и деградации АФК [36]. Состояние восстановительного стресса, могущее возникнуть в том числе и при гипоксии, не менее (а возможно, и более) опасно для организма, чем оксидативный стресс [37]. АФК являются естественными и необходимыми сигнальными метаболитами организма [38]. К примеру, показано, что при гипоксии митохондрии – один из главных источников АФК в организме – образуют кластер вблизи ядра; при этом содержание АФК в ядре увеличивается, что является необходимым условием для связывания HIF1 α с VEGF-промоутером и экспрессии VEGF [39]. Физические упражнения являются зачастую недооцениваемым, но доказанно эффективным методом профилактики и лечения десятков болезней [40]. Так, регулярные физические нагрузки снижают резистентность к инсулину и увеличивают продолжительность жизни больных с сахарным диабетом 2-го типа, несмотря на то, что при физических упражнениях происходит усиленная выработка АФК [28]. Более того, назначение антиоксидантов ослабляет или даже полностью исключает этот протективный эффект [41]. Таким образом, кратковременное увеличение продукции АФК за счет окисления накопившегося во время эпизода ишемии сукцината может являться не только неизбежной платой за выживание клеток в условиях гипоксии, но и адаптационным механизмом.

Сукцинат (точнее, сукцинил-КоА) принимает активное участие в процессах посттрансляцион-

ной модификации белков (реакции сукцинирования). Сукцинирование нужно отличать от сукцинирования, т.е. образования 2-сукциноцистеина из цистеина и fumarата. Образующаяся при этом тиоэфирная связь является весьма стабильной в отличие от обратимых реакций сукцинирования и ацетилирования по лизиновым остаткам белков [42]. Биологические и клинические эффекты сукцинирования протеинов находятся в стадии изучения. Имеющиеся на данный момент свидетельства неоднозначны: с одной стороны, высокий уровень сукцинирования обнаружен в раковых клетках [6, 43], с другой – выявлено гипосукцинирование протеинов в различных тканях головного мозга при болезни Альцгеймера [44]. По-видимому, можно провести аналогию с более хорошо изученным феноменом ацетилирования белков, за счет которого регулируется множество процессов в клетках, в том числе, экспрессия генов, и сукцинирование также является важным регуляторным механизмом. Об этом свидетельствует, например, то, что уровень сукцинирования, также как и ацетилирования, контролирует фермент из группы гистоновых деацетилаз – сиртуин 5, а также широкая распространенность сукцинирования: по имеющимся данным, сукцинировано около 25% митохондриальных белков в клетках животных [45].

Таким образом, сукцинат – не только лиганд GPR91. Сукцинат-зависимый ответ на гипоксию реализуется с помощью целого ряда биохимических процессов. Сукцинат – стабилизатор фактора, индуцируемого гипоксией. Сукцинат – субстрат сукцинатдегидрогеназы, одного из ключевых ферментов цикла Кребса и компонента дыхательной цепи митохондрий, и продукт реакции субстратного фосфорилирования. Тем самым сукцинат является непосредственным участником процессов синтеза АТФ, продукции активных форм кислорода, ана- и катаплероза. Множественность биологических функций и общность молекулярных механизмов, обеспечивающих положительные и негативные эффекты сукцината, обуславливает необходимость учета возможных неблагоприятных последствий при использовании сукцината в качестве лекарственного средства. Краеугольный камень успешного медикаментозного лечения – дать нужное лекарство в нужной дозе в нужное время. Это в полной мере относится и к сукцинатсодержащим растворам для гемодиализа, причем в последнем случае количество сукцината, поступающее в организм за конкретный промежуток времени, определяется главным образом фактором диффузии через диализную мембрану.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Голубев РВ и др. Кардиопротективные эффекты сукцинатсодержащего диализирующего раствора. *Нефрология* 2012; 16(2): 69-78 [Smirnov AV, Nesterova OB, Golubev RV i dr. Kardioprotektivnyye e'ffekty sukcinatsoederzhashhego dializiruyushhego rastvora. *Nefrologiya* 2012; 16(2): 69-78]
2. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Суглобова ЕД и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности с использованием хронического гемодиализа и ацидосукцината. *Тер Арх* 2013; 85(1): 69-75 [Smirnov AV, Nesterova OB, Suglobova ED i dr. Kliniko-laboratornaya ocenka e'fektivnosti lecheniya bol'nykh s terminal'noj stadijey pochechnoj nedostatochnosti s ispol'zovaniem hronicheskogo gemodializa i acidosukcinata. *Ter Arh* 2013; 85(1): 69-75]
3. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Голубев РВ. Янтарная кислота и её применение в медицине. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине. *Нефрология* 2014; 18(4): 12-24 [Smirnov AV, Nesterova OB, Golubev RV. Yantarnaya kislota i eyo primeneniye v medicine. Chast' II. Primeneniye yantarnoy kisloty v medicine. *Nefrologiya* 2014; 18(4): 12-24]
4. Смирнов АВ, Голубев РВ, Васильев АН и др. Гемодинамические эффекты содержащего сукцинат диализирующего раствора. *Тер Арх* 2015; 87(6): 56-61. doi: 10.17116/terarkh201587656-61 [Smirnov AV, Golubev RV, Vasil'ev AN i dr. Gemodinamicheskie e'ffekty soderzhashhego sukcinat dializiruyushhego rastvora. *Ter Arh* 2015; 87(6): 56-61. doi: 10.17116/terarkh201587656-61]
5. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Голубев РВ, Лазеба ВА. Сукцинатсодержащие диализирующие растворы в практике гемодиализа. Левша, СПб., 2014; 73-82 [Smirnov AV, Nesterova OB, Golubev RV, Lazeba VA. *Succinatsoederzhashhie dializiruyushhie rastvory v praktike gemodializa*. Levsha, SPb, 2014; 73-82]
6. Benit P, Letouze E, Rak M et al. Unsuspected task for an old team: succinate, fumarate and other Krebs cycle acids in metabolic remodeling. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1837(8): 1330-1337. doi: 10.1016/j.bbabi.2014.03.013
7. Glissen J, Jouret F, Pirotte B, Hanson J. Insight into SUCNR1 (GPR91) structure and function. *Pharmacol Ther* 2016; doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.01.008 [Epub ahead of print]
8. Tretter L, Patocs A, Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *BBA – Bioenergetics* 2016; doi: 10.1016/j.bba-bio.2016.03.012 [Epub ahead of print]
9. Antonio C, Papke C, Rocha M et al. Regulation of primary metabolism in response to low oxygen availability as revealed by carbon and nitrogen isotope redistribution. *Plant Physiol* 2016; 170(1): 43-56. doi: 10.1104/pp.15.00266
10. Titov D, Cracan V, Goodman R et al. Complementaion of mitochondrial electron transport chain by manipulation of the NAD⁺/NADH ratio. *Science* 2016; 352(6282): 231-235. doi: 10.1126/science.aad4017
11. Kiss G, Konrad C, Pour-Ghaz I et al. Mitochondrial diaphorases as NAD⁺ donors to segments of the citric acid cycle that support substrate-level phosphorylation yielding ATP during respiratory inhibition. *FASEB J* 2014; 28(4): 1682-1697. doi: 10.1096/fj.13-243030
12. Qutub A, Popel A. Three autocrine feedback loops determine HIF1 α expression in chronic hypoxia. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773(10): 1511-1525. doi: 10.1016/j.bbamcr.2007.07.004
13. Schmid H, Jelkmann W. Investigational therapies for renal disease-induced anemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2016; doi: 10.1080/13543784.2016.1182981 [Epub ahead of print]
14. Schonenberger M, Kovacs W. Hypoxia signaling pathways: modulators of oxygen-related organelles. *Front Cell Dev Biol* 2015; 3: 42. doi: 10.3389/fcell.2015.00042
15. Semenza G. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148(3): 399-408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021
16. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85(3): 1093-1129. doi: 10.1152/physrev.00006.2004

17. Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodeling. *Cardiovasc Res* 2009; 81(3): 412-419. doi: 10.1093/cvr/cvn301
18. Тугушева ФА, Куликова АИ, Коношкова РЛ. О влиянии предуктала-20 на ишемию миокарда и показатели липопероксидации в крови больных с хронической почечной недостаточностью, получающих регулярный гемодиализ. *Нефрология* 1997; 1(2): 73-78 [Tugusheva FA, Kulikova AI, Konoshkova RL. O vliyaniy preduktala-20 na ishemiyu miokarda i pokazateli lipoperoksidacii v krovi bol'nyh s hronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'yu, poluchayushhih regulyarnyj gemodializ. *Nefrologiya* 1997; 1(2): 73-78]
19. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLOS One* 2014, 9(5), e94660. doi: 10.1371/journal.pone.0094660
20. Anderson E, Xue X, Shah Y. Intestinal hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α) is critical for efficient erythropoiesis. *J Biol Chem* 2011; 286(22): 19533-19540. doi: 10.1074/jbc.M111.238667
21. Barrett TD, Palomino HL, Brondstetter TI et al. Prolyl hydroxylase inhibition corrects functional iron deficiency and inflammation-induced anaemia in rats. *Br J Pharmacol* 2015; 172(16): 4078-4088. doi: 10.1111/bph.13188
22. Titze J, Machnic A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(4): 385-392. doi: 10.1097/MNH.0b013e32833aeb3b
23. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K et al. Spooky sodium balance. *Kidney Int* 2013; 85(4): 759-767. doi: 10.1038/ki.2013.367
24. Titze J, Muller DN, Luft FC. Taking another "look" at sodium. *Can J Cardiol* 2014; 30(5): 473-475. doi: 10.1016/j.cjca.2014.02.006
25. Murry C, Jennings R, Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74(5): 1124-1136. doi: 10.1161/01.CIR.74.5.1124
26. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M. et al. «Ischemic tolerance» phenomenon found in the brain. *Brain Res* 1990; 528(1): 21-24. doi: 10.1016/0006-8993(90)90189-1
27. Rybnikova E, Samoilov M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and postconditioning using hypobaric hypoxia. *Front Neurosci* 2015; 9: 388. doi: 10.3389/fnins.2015.00388
28. Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova A et al. Cellular stress responses, the hormesis paradigm, and vitagenes: novel targets for therapeutic intervention in neurodegenerative disorders. *Antioxid Redox Signal* 2010; 13(11): 1763-1811. doi: 10.1089/ars.2009.3074
29. Samaja M, Milano G. Editorial – Hypoxia and reoxygenation: from basic science to bedside. *Front Pediatr* 2015; 3: 86. doi:10.3389/fped.2015.00086
30. Besarab A, Provenzano R, Hertel J et al. Randomised placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Neprol Dial Transplant* 2015; 30(10): 1665-1673. doi: 10.1093/ndt/gfv302
31. Provenzano R, Besarab A, Wright S et al. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *AJKD* 2016; doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.020 [Epub ahead of print]
32. Lee K, Kim HM. A novel approach to cancer therapy using PX-478 as a HIF-1 α inhibitor. *Arch Pharm Res* 2011; 34(10): 1583-1585. doi: 10.1007/s12272-011-1021-3
33. Hu Y, Liu J, Huang H. Recent agents targeting HIF-1 α for cancer therapy. *J Cell Biochem* 2013; 114(3): 498-509. doi: 10.1002/jcb.24390
34. Ali S, Oni E, Waraich H et al. Systematic review on non-invasive assessment of subclinical cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: new kid on the block! *Sleep Med Rev* 2014; 18(5): 379-381. doi: 10.1016/j.smrv.2014.01.004
35. Chouchani E, Pell V, Gaude E et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature* 2014; 515(7527): 431-435. doi: 10.1038/nature13909
36. Schmidt H, Stocker R, Vollbracht C et al. Antioxidants in translational medicine. *Antioxid Redox Signal* 2015; 23(14): 1130-1143. doi: 10.1089/ars.2015.6393
37. Zhang H, Limphong P, Pieper J et al. Glutathione-dependent reductive stress triggers mitochondrial oxidation and cytotoxicity. *FASEB J* 2012; 26(4): 1442-1451. doi: 10.1096/fj.11-199869
38. Veal E, Day A, Morgan B. Hydrogen peroxide sensing and signaling. *Mol Cell Rev* 2007; 26(1): 1-14. doi: 10.1016/j.molcel.2007.03.016
39. Al-Mehdi A-B, Pastukh V, Swiger B et al. Perinuclear mitochondrial clustering creates an oxidant-reach nuclear domain required for hypoxia-induced transcription. *Sci Signal* 2012; 5(231): ra47. doi: 10.1126/scisignal.2002712
40. Powers S, Smuder A, Kavazis A, Quindry J. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. *Physiology (Bethesda)* 2014; 29(1):27-38. doi: 10.1152/physiol.00030.2013
41. Ristow M, Zarse K, Oberbach A et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(21): 8665-8670. doi: 10.1073/pnas.0903485106
42. Merkley E, Metz T, Smith R. The succinated proteome. *Mass Spectrom Rev* 2014; 33(2): 98-109. doi: 10.1002/mas.21382
43. Kuo C-Y, Cheng C-T, Hou P et al. HIF-1- α links mitochondrial perturbation to the dynamic acquisition of breast cancer tumorigenicity. *Oncotarget* 2016; doi: 10.18632/oncotarget.8570 [Epub ahead of print]
44. Gibson G, Xu H, Chen H-L et al. Alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex-dependent succinilation of proteins in neurons and neuronal cell lines. *J Neurochem* 2015; 134(1): 86-96. doi: 10.1111/jnc.13096
45. McKenna M, Rae C. A new role for α -ketoglutarate dehydrogenase complex: regulating metabolism through post-translational modification of other enzymes. *J Neurochem* 2015; 134(1): 3-6. doi: 10.1111/jnc.13150

Сведения об авторах:

Голубев Роман Владимирович, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория почечной недостаточности, зав. лабораторией. Тел. (812) 338-69-14; E-mail: romvldgol@gmail.com
Roman V. Golubev, PhD
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Renal Insufficiency, head. Phone: (812) 338-69-14; E-mail: romvldgol@gmail.com

Проф. Смирнов Алексей Владимирович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, директор. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru
Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, director. Phone: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.06.2016 г.
Принята в печать: 05.12.2016 г.