

Расширение показаний антигипоксанта инфузионного раствора фумарата натрия в хирургии рака почки: обзор литературы

С.В. Попов¹⁻³, А.В. Дунаев⁴, Р.Г. Гусейнов^{1,3}, К.В. Сивак^{1,5}, Т.А. Лелявина^{1,6}, Е.В. Потапова⁴,
А.Ю. Винокуров⁴, Н.С. Буненков^{1,6}, И.О. Шмидт¹, Р.О. Грушевский¹, Е.А. Малышев¹, А.Х. Бештоев¹

¹СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6;

³ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; Россия, 195271 Санкт-Петербург, Кондратьевский пр-кт, 72, лит. А.

⁴ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева»; Россия, 302026 Орел, ул. Комсомольская, 95;

⁵ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева»; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

Контакты: Сергей Валерьевич Попов info@lucaclinic.ru

Данный обзор литературы посвящен актуальной проблеме органосохраняющей хирургии рака почки – ишемически-гипоксической альтерации сохраняемой почечной ткани и возможностям ее предупреждения путем использования сукцинатобразующего препарата фумарата натрия 15 %.

Ключевые слова: тепловая ишемия почки, гипоксия почки, сукцинатобразующее лекарственное средство, фумарат натрия 15 %

Для цитирования: Попов С.В., Дунаев А.В., Гусейнов Р.Г. и др. Расширение показаний антигипоксанта инфузионного раствора фумарата натрия в хирургии рака почки: обзор литературы. Онкоурология 2025;21(2):167–79.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-167-179>

Expanding indications for sodium fumarate anti-hypoxia infusion solution in kidney cancer surgery: literature review

S.V. Popov¹⁻³, A.V. Dunaev⁴, R.G. Guseynov^{1,3}, K.V. Sivak^{1,5}, T.A. Lelyavina^{1,6}, E.V. Potapova⁴, A.Yu. Vinokurov⁴, N.S. Bunenkov^{1,6},
I.O. Shmidt¹, R.O. Grushevskiy¹, E.A. Malyshev¹, A.H. Beshtoev¹

¹St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russia;

³Saint Petersburg Medical and Social Institute; Lit. A, 72 Kondratievsky Prospekt, Saint Petersburg 195271, Russia;

⁴I.S. Turgenev Orel State University; 95 Komsomol'skaya St., Orel 302026, Russia;

⁵A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17 Professora Popova St., Saint Petersburg 197376, Russia;

⁶V.A. Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Sergey Valer'evich Popov info@lucaclinic.ru

This literature review is devoted to the urgent problem of organ-saving surgery for kidney cancer: hypoxic-ischemic changes in the spared renal tissue and possibilities of their prevention through the use of the succinate-forming drug sodium fumarate 15 %.

Keywords: warm ischemia of the kidney, renal hypoxia, succinate-forming drug, sodium fumarate 15 %

For citation: Popov S.V., Dunaev A.V., Guseynov R.G. et al. Expanding indications for sodium fumarate anti-hypoxia infusion solution in kidney cancer surgery: literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(2):167–79. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-167-179>

Среди населения России распространенность рака почки за период от начала 2011 г. и до конца 2021 г. повысилась на 40,9 % (в 1,7 раза), ежегодный прирост данного показателя составил в среднем 4,1 %. Результаты соответствующих эпидемиологических изысканий в других странах в целом не имели существенных отличий от таковых, полученных отечественными исследователями [1–5].

Локализованная форма рака почки выявляется примерно у 60–70 % заболевших, и в настоящее время полноценная медицинская помощь, в которой нуждаются эти пациенты, невозможна без оперативного вмешательства — радикальной нефрэктомии тотальной или парциальной, т. е. резекции почки [6].

Согласно обобщенным данным литературы, после открытой или лапароскопической резекции почки регистрируются более высокие показатели почечной функции и меньший риск развития в отдаленном периоде хронической болезни почек, метаболических расстройств и сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с радикальной нефрэктомией. В соответствии с этим, а также с данными многих исследований, свидетельствующими о сопоставимости онкологических результатов резекции почки и радикальной нефрэктомии, резекция почки является методом выбора при почечно-клеточном раке стадии T1 (если резекция почки технически выполнима) и стадий T2 и T3a в случаях с единственной почкой или с двусторонним опухолевым поражением [6–21].

При резекции почки сохранение неповрежденной паренхимы, которое обеспечивает более высокий уровень почечной функции по сравнению с таковым после радикальной нефрэктомии, сопряжено с риском массивного паренхиматозного кровотечения непосредственно во время иссечения пораженного фрагмента. Среди хирургических методов предупреждения таких кровотечений — полное пережатие почечной артерии с тотальным обескровливанием всей почки, суперселективное пережатие сегментарных ветвей почечной артерии, питающих опухоль, суперселективная трансартериальная эмболизация сегментарных почечных артерий, технология zero ishaemia, при которой резекция почки выполняется без пережатия почечных сосудов в условиях контролируемой индуцированной гипотонии или нормотонии. В настоящее время чаще всего (до 60–90 % случаев при лапароскопической резекции почки) в целях максимально возможного предупреждения интраоперационного паренхиматозного кровотечения выполняется временное полное интраоперационное обескровливание (тепловая ишемия) оперируемого органа путем пережатия почечной артерии, находящейся в составе почечной ножки [22–29].

Тепловая ишемия почки (ТИП) не только является мерой профилактики интраоперационного паренхиматозного кровотечения, но и существенно повы-

шает качество визуализации операционного поля, улучшает условия, в которых оценивают границы разрастания, облегчает доступ к полостной системе и ушивание паренхимы в области ложа резецированной опухоли [30]. Однако одновременно в условиях ТИП активируются механизмы острой ишемически-гипоксической альтерации сберегаемых нефронов, весьма вероятным результатом их задействования может стать развитие острого почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде, хронической болезни почек и хронической почечной недостаточности в дальнейшем [31–35].

Одним из важнейших механизмов ТИП-ассоциированных расстройств структуры и функций почки является угнетение биосинтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях эпителиоцитов проксимальных канальцев. Последствия дефицита энергообразования в этих клетках заключаются в деструкции и некротической гибели эпителия канальцев, прежде всего в проксимальном сегменте S-3, накоплении в просветах канальцевой системы фрагментов (обломков) разрушенного эпителия, повышении внутриканальцевого давления выше места обтурации (фактор, противодействующий ультрафильтрации и уменьшающий скорость клубочковой фильтрации), образовании аморфных скоплений белка Тамма–Хорсфалла в толстых сегментах восходящей части петли Генле (еще одна причина увеличения внутриканальцевого давления и снижения скорости клубочковой фильтрации), сдавлении канальцев извне и дополнительном увеличении внутриканальцевого давления за счет гипоксия-опосредованной вазоконстрикции в корковом слое с шунтированием крови в медулярную зону [36–38].

Р.Г. Гусейновым в эксперименте были изучены изменения микроструктуры почечной ткани, возникающие в результате теплового обескровливания почки. Опыты проводились на кроликах-самцах ($n = 72$) породы «шиншилла», модель ТИП создавалась посредством полного пережатия почечной артерии, гистологический анализ образцов почечной ткани проводился методом трансмиссионной электронной микроскопии. После 30-минутной ТИП в эпителиоцитах проксимальных канальцев регистрировались признаки повреждения лизосом, изменения формы и объема микроворсин щеточной каймы, вакуолизация цитоплазмы; в просветах дистальных канальцев и собирательных трубочек наблюдались скопления хлопьевидного материала средней электронной плотности. В сыворотке крови животных в течение 3 нед после операции отмечалась гиперкреатининемия, выраженная максимально (вдвое более высокий уровень по сравнению с дооперационным) в первые 24 ч после моделирования ТИП [39].

Также в исследовании Р.Г. Гусейнова результаты анализа ультраструктуры почечной ткани животных, перенесших 30-минутную ТИП, сравнивались с таковыми

после 60- и 90-минутного экспериментального теплового обескровливания. С увеличением продолжительности ТИП возрастала степень выраженности тех нарушений, которые были отмечены после 30-минутной ишемии. Кроме того, появлялись новые расстройства, среди них: в микрососудах почки — агрегация и агглютинация форменных элементов крови; в эпителиоцитах проксимальных канальцев — альтерация актин-миозинового аппарата, фрагментация хроматина, митохондрий и цитоплазмы, потеря межклеточных контактов, обнажение участков базальной мембраны; в дистальных канальцах и собирающих трубчатках — появление детрита; в сыворотке крови — выраженное превышение физиологической нормы концентрации креатинина [39, 40]. Таким образом:

- Признаки острого почечного повреждения (в соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [41]) в виде увеличения сывороточной концентрации креатинина более чем на 26,5 мкмоль/л в первые 48 ч и более чем в 1,5 раза по сравнению с исходной величиной в течение первых 7 сут были зарегистрированы уже после 30-минутной экспериментальной ТИП, сохранялись и имели большую степень выраженности при 60- и 90-минутной ТИП.
- Первые признаки гибели эпителиального слоя проксимальных канальцев (нарушение целостности данного слоя, дезорганизация межклеточных плотных контактов, хроматина и митохондрий и др.) регистрировались не ранее чем через 60 мин теплового обескровливания, после 90-минутной ТИП эти признаки приобретали широкомасштабный характер, что свидетельствовало о массовой гибели канальцевого эпителия в условиях 90-минутной ТИП [39].

Прямая зависимость между временем ТИП и тяжестью экспериментального острого почечного повреждения, зарегистрированная в экспериментах Р.Г. Гусейнова [39], полностью подтверждалась выводами многих исследователей о первостепенной значимости времени тепловой ишемии для выраженности последствий ТИП [42–45].

Как было отмечено выше, в условиях ТИП одной из важнейших причин структурно-функциональной альтерации сохраняемой паренхимы почки и острого почечного повреждения является гипоксия-ассоциированное расстройство биосинтеза АТФ в эпителиоцитах проксимальных канальцев — митохондриальная дисфункция эпителиоцитов проксимальных канальцев. Следовательно, поиск методов медикаментозного антигипоксического корригирования дисфункции митохондрий канальцевого эпителия — актуальная задача органосохраняющей хирургии почки.

В основе современного учения о специфической фармакологической профилактике и/или терапии гипоксической альтерации органов и тканей лежит кон-

цепция антигипоксической органопротекции, впервые разработанная и предложенная вниманию специалистов в 60-х годах XX века нашим соотечественником Василием Михайловичем Виноградовым (1924–2003), известным советским и российским фармакологом, возглавлявшим кафедру фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) в 1968–1987 гг. В.М. Виноградовым, а также его сподвижниками и учениками в экспериментальных и клинических условиях были впервые доказаны необходимость, целесообразность и оправданность медикаментозной защиты органов и тканей, находящихся под влиянием гипоксического воздействия, изучены антигипоксические свойства более 200 лекарственных препаратов и вновь синтезированных соединений [46–49].

В настоящее время известны и применяются в клинической практике несколько десятков лекарственных средств, обладающих антигипоксической активностью. Их многообразие отражено в табл. 1, 2, где показаны: 1) клиническая классификация препаратов, у которых антигипоксические эффекты являются основными или преобладающими (см. табл. 1); 2) классификация антигипоксических лекарственных средств, учитывающая специфичность или неспецифичность влияния препаратов на процессы энергообразования в митохондриях (см. табл. 2) [50].

Как отмечает Л.Д. Лукьянова [51], одним из наиболее перспективных направлений медикаментозной антигипоксической органопротекции является применение сукцинатобразующих лекарственных средств, способных к непосредственному взаимодействию с дыхательной цепью и прямому корригирующему влиянию на энергетический обмен [51, 52].

Такого рода взаимодействия с цепью переноса электронов и влияние на образование АТФ для сукцинатобразующих лекарственных средств (мафусол, полиоксифумарин, фумарат натрия 15 %) объясняются наличием в их составе анионов фумаровой кислоты — фумаратов. При экзогенном поступлении в митохондрии фумараты включаются в реакции восстановительного обращения цикла трикарбоновых кислот с образованием сукцината. За счет этого становятся возможными пополнение митохондриальных ресурсов сукцината, поддержка и интенсификация сукцинатоксидазного механизма продукции АТФ в рамках репрограммирования работы цепи переноса электронов с переключением энергообразования на сукцинатоксидазный путь биосинтеза АТФ в условиях гипоксии [51, 52].

Все применяемые сейчас в клинической практике фумаратсодержащие лекарственные средства (мафусол, полиоксифумарин, фумарат натрия 15 %) выпускаются в виде растворов для инфузий и отличаются выраженными антигипоксическими свойствами [51].

Рецептура и теоретическая осмолярность перечисленных лекарственных средств представлена в табл. 3,

Таблица 1. Клиническая классификация лекарственных средств антигипоксического типа действия (цит. по Н.Н. Каркищенко и соавт., 2017) [50]

Table 1. Clinical classification of anti-hypoxic drugs (cited per N.N. Karkischenko et al., 2017) [50]

Группы лекарственных средств Pharmaceutical group	Подгруппы лекарственных средств Pharmaceutical subgroup	Примеры лекарственных средств Example of a drug
Ингибиторы окисления жирных кислот Fatty acid oxidation inhibitors	Прямые ингибиторы кислот карнитин-пальмитоил-трансферазы 1 Direct inhibitors of carnitine palmitoyltransferase 1	Пергекселин Этмоксир Perhexiline Etomoxir
	Парциальные ингибиторы окисления жирных кислот Partial inhibitors of fatty acid oxidation	Ранолазин Триметазидин Мельдоний Ranolazine Trimetazidine Meldonium
	Непрямые ингибиторы окисления жирных кислот Indirect inhibitors of fatty acid oxidation	Карнитин Carnitine
Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства Succinate-containing and succinate-forming drugs	Сукцинатсодержащие препараты Succinate-containing drugs	Реамберин Ремаксол Цитофлавин Мексидол Reamberin Remaxol Cytoflavin Mexidol
	Сукцинатобразующие средства Succinate-forming drugs	Натрия оксibuтират Мафусол Полиоксифумарин Конфумин Sodium oxybate Mafusol Polyoxyfumarin Konfumin
Естественные компоненты дыхательной цепи Natural components of the respiratory chain	—	Цитохром С Убихинон Cytochrome C Ubiquinone
Искусственные редокс-системы Artificial redox systems	—	Олифен Olifen
Макроэргические соединения Macroergic compounds	—	Препарат неотон, созданный на основе креатинфосфата Neoton drug based on phosphocreatine

Таблица 2. Классификация антигипоксических лекарственных средств прямого и непрямого действия (цит. по Н.Н. Каркищенко и соавт., 2017) [50]

Table 2. Classification of anti-hypoxia drugs with direct and indirect action (cited per N.N. Karkischenko et al., 2017) [50]

Группы лекарственных средств Pharmaceutical group	Подгруппы лекарственных средств Pharmaceutical subgroup	Примеры лекарственных средств Example of a drug
Антигипоксиканты прямого (специфического) действия Anti-hypoxia drugs with direct (specific) action	Производные гуанилтиомочевина Guanylthiourea derivatives	Гутимин Амтизол Gutimine Amtizole
	Полифенолы Polyphenols	Олифен Кверцетин Корвитин Липофлавонон Olifen Quercetin Corvitin Lipoflavon
	Препараты, улучшающие энергоснабжение, уменьшающие выраженность гипоксии Drugs improving energy supply, decreasing hypoxia severity	Триметазидин Мельдоний Левокарнитин Магния оротат Таурин Trimetazidine Meldonium Levocarnitine Magnesium orotate Taurine
	Ферменты и коферменты дыхательной цепи переноса электронов Enzymes and co-enzymes of the respiratory electron transport chain	Цитохром С Убихинон (коэнзим Q) Энергостим Cytochrome C Ubiquinone (co-enzyme Q) Energostim
	Производные янтарной кислоты Succinic acid derivatives	Мексидол Мексикор Лимонтар Реамберин Янтарин Mexidol Mexicor Limontar Reamberin Yantarin
	Препараты, способствующие образованию янтарной кислоты Drugs promoting succinic acid formation	Кислота глутаминовая калия/магния аспарагинат Potassium glutamate/magnesium asparaginate
	Субстраты для утилизации по альтернативным метаболическим путям Substrates for utilization via alternative metabolic pathways	АТФ АТФ-ЛОНГ Креатинфосфат АТР АТФ-LONG Phosphocreatine
	Производные ГАМК GABA derivatives	Натрия оксибутират Фенибут Пантогам Аминалон Sodium oxybate Phenibut Pantogam Aminalon

Группы лекарственных средств Pharmaceutical group	Подгруппы лекарственных средств Pharmaceutical subgroup	Примеры лекарственных средств Example of a drug
Антигипоксанта́ны прямо́го (специфического) действия Anti-hypoxia drugs with direct (specific) action	Витаминные препараты Vitamins	Витамины E, C, PP, группы B E, C, PP and B vitamins
	Невитаминные кофакторы Non-vitamin factors	Карнитин Рибоксин Калия/магния оротат Липоевая кислота Carnitine Riboxin Potassium/magnesium orotate Lipoic acid
	Препараты фосфатидилхолина Phosphatidylcholine drugs	Липин Лецитин Lipin Lecithin
	Антиоксиданты Antioxidants	Церулоплазмин Цереброкурин Препараты селена Тиотриазолин Карнозин Солкосерил Актовегин Ceruloplasmin Cerebrocurin Selenium drugs Thiotriazoline Carnosine Solcoseryl Actovegin
Антигипоксанта́ны непрямого действия Anti-hypoxia drugs with indirect action	Периферические вазодилататоры Peripheral vasodilators	Пентоксифиллин Винпоцетин Pentoxifylline Vinpocetine
	Антагонисты кальция Calcium antagonists	Циннаризин Флунаризин Cinnarizine Flunarizine
	β -адреноблокаторы β -adrenergic blockers	Пропранолол Метопролол Бетаксолол Карведилол Propranolol Metoprolol Betaxolol Carvedilol

Таблица 3. Состав и теоретическая осмолярность фумаратсодержащих инфузионных растворов [53]

Table 3. Composition and theoretical osmolarity of fumarate-containing infusion solutions [53]

Инфузионный раствор Infusion solution	Состав Composition		Теоретическая осмолярность, мОсм/л Theoretical osmolarity, mOsm/L
Мафусол Mafusol	Натрия фумарат Sodium fumarate	14,0 г 14.0 g	400—410
	Натрия хлорид Sodium chloride	6,0 г 6.0 g	
	Калия хлорид Potassium chloride	0,3 г 0.3 g	
	Магния хлорид Magnesium chloride	0,12 г 0.12 g	
	Вода для инъекций Water for injections	До 1 л Up to 1 L	
Полиоксифумарин Polyoxyfumarin	Макрогол-20000 (полиэтиленгликоль-20000) Macrogol 20000 (polyethylene glycol 20000)	15,0 г 15.0 g	479,2
	Натрия фумарат Sodium fumarate	14,0 г 14.0 g	
	Натрия хлорид Sodium chloride	6,0 г 6.0 g	
	Калия йодид Potassium iodide	0,5 г 0.5 g	
	Магния хлорида гексагидрат Magnesium chloride hexahydrate	0,12 г 0.12 g	
	Вода для инъекций Water for injections	До 1 л Up to 1 L	
Конфумин (фумарат натрия 15 %) Konfumin (sodium fumarate 15 %)	Натрия фумарат Sodium fumarate	15,0 г 15.0 g	2440
	Вода для инъекций Water for injections	До 100 мл Up to 100 mL	

где хорошо видна разница составов данных растворов и связанные с этим отличия их физико-химических свойств: мафусол является раствором солевым (кристаллоидным), полиоксифумарин — коллоидным, фумарат натрия 15 % — гипертоническим высокоосмолярным [54].

Как отмечают Б.Б. Баховадинов и соавт., мафусол, как и полиоксифумарин, рекомендуется применять при лечении гиповолемических и гипоксических состояний различного происхождения: кровопотерях, шоке любого генеза, интоксикациях (в том числе при перитоните, сепсисе, кишечной непроходимости), травмах, а также в качестве компонента перфузионной смеси для заполнения аппарата искусственного кровообращения [55].

Исследователи отмечают способность мафусола и полиоксифумарина к нормализации энергетического статуса клетки, кардиопротекторную активность, эффективность при корригировании показателей центральной и периферической гемодинамики, кислотно-основного состояния и водно-солевого обмена, нарушений функций печени и почек и т. д. [56–58].

Фумарат натрия 15 %, как и мафусол и полиоксифумарин, является кровезамещающим инфузионным

раствором с антигипоксической активностью, содержащим фумарат натрия. При этом имеются весьма существенные различия между фумаратом натрия 15 %, с одной стороны, и мафусолом и полиоксифумарином — с другой (см. табл. 3). Прежде всего обращает на себя внимание предельно простая рецептура фумарата натрия 15 % — только фумарат натрия и вода для инъекций. Однако для данного раствора характерен больший уровень осмолярности — 2440 мОсм/л, что в 6,1 и 5,1 раза выше, чем для мафусола и полиоксифумарина соответственно. В классификации кровезамещающих инфузионных растворов по механизму терапевтического действия (разработана А.А. Багдасаровым, П.С. Васильевым и Д.М. Гроздовым, дополнена О.К. Гавриловым (1973)) в силу своей высокой осмолярности фумарат натрия 15 % относится к группе растворов для малообъемной реанимации и назначается при гипоксических состояниях пациентов с гиповолемией на фоне кровопотери, шока, интоксикации, травматических и ожоговых повреждений в целях низкообъемной гиперосмотической волюмокоррекции и восстановления энергетического статуса клеток. Механизм низкообъемной гиперосмотической волюмокоррекции основан на явлении движения молекул воды из интерстициального

в интравасальное пространство, если осмотическое давление в сосуде превышает осмотическое давление в тканях. После внутривенной инфузии высокоосмолярного фумарата натрия 15 % интерстициальная жидкость быстро перемещается во внутрисосудистое пространство в ответ на повышение внутрисосудистого осмотического давления. Фумарат натрия 15 % всегда применяется в комплексе с базовой инфузионно-трансфузионной терапией, которая включает инфузии коллоидных растворов (декстран, гидроксипропилкрахмал и др.), обеспечивающих одновременный рост интраваскулярного онкотического давления и эффективной онкотической всасывающей силы. В целом применение в рассматриваемой ситуации гипертонических (фумарат натрия 15 %, раствор натрия хлорида 7,2 %) и коллоидных инфузионных растворов становится коллоидно-осмотическим фактором восстановления объема циркулирующей крови и других параметров гемодинамики путем мобилизации и удерживания во внутрисосудистом пространстве воды из внеклеточного водного сектора, в частности из его интерстициального подсектора [55].

Данные, представленные в различных публикациях, подтверждают эффективность фумарата натрия 15 % как фармакологического средства низкообъемной гиперосмотической волюмокоррекции и энерготропной терапии при лечении гиповолемии тяжелой степени у пациентов обоего пола и разного возраста с массивными гастродуоденальными кровотечениями, а также с множественными травмами, сопровождающимися внутренними и наружными кровотечениями. Как отмечают Е.А. Селиванов и соавт. [57], В.Г. Вербицкий и соавт. [59], у лиц, получавших фумарат натрия 15 %

в составе комплексной инфузионно-трансфузионной терапии, результаты лечения были лучше и стабильнее, чем у больных контрольной группы, которым данный инфузионный раствор не назначался. На фоне действия фумарата натрия 15 % нормализация ударного и минутного объемов сердца наблюдалась уже в первые 24 ч после начала лечения, тогда как в группе контроля регистрируемые в этом же временном интервале уровни ударного и минутного объемов сердца были статистически значимо ниже примерно в 1,5 раза. Также Е.А. Селиванов и соавт. отметили гепатопротекторные свойства фумарата натрия 15 %, его способность корригировать нарушения кислотно-основного состояния и АТФ-синтетической функции митохондрий, вызванные тяжелой циркуляторной гипоксией и гиповолемией различного генеза. Отдельно авторы подчеркивают, что при низкообъемной гиперосмотической волюмокоррекции тяжелой гиповолемии эффективность инфузионного раствора фумарата натрия 15 % сопоставима с таковой для гипертонического 7,5 % раствора хлорида натрия, который традиционно используется при проведении низкообъемной гиперосмотической волюмокоррекции [57]. При этом побочные эффекты гипертонического 7,5 % раствора хлорида натрия — закисление внутренней среды [60] и отрицательное инотропное действие [61] — совершенно не характерны для фумарата натрия 15 %, что делает данный инфузионный раствор препаратом выбора при проведении низкообъемной гиперосмотической волюмокоррекции тяжелой гиповолемии различной этиологии [57, 59].

Анализ литературы позволяет говорить о комплексном характере воздействия фумарата натрия 15 % на метаболизм клеток в условиях гипоксии (рис. 1).

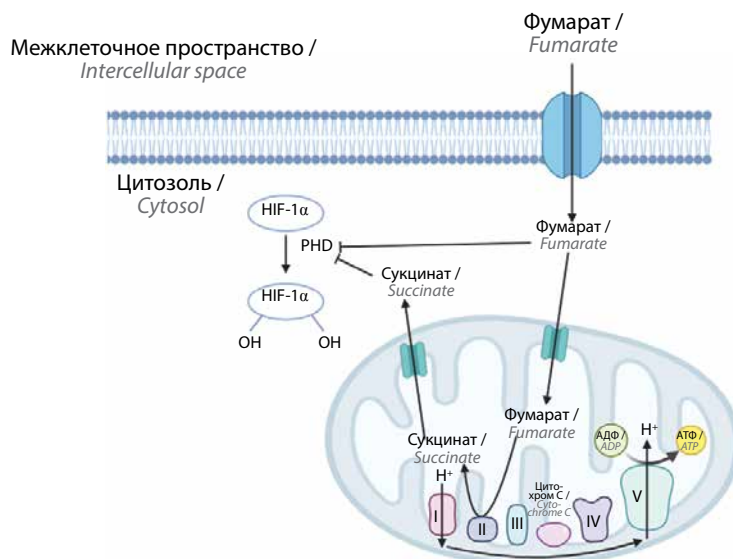


Рис. 1. Представление о возможных механизмах антигипоксического эффекта фумарата. HIF-1α — фактор, индуцируемый гипоксией, 1α; PHD — пролилгидроксилаза; АДФ — аденозиндифосфат; АТФ — аденозинтрифосфат
Fig. 1. Possible mechanisms of fumarate's anti-hypoxia action. HIF-1α — hypoxia-inducible factor 1α; PHD — prolyl hydroxylase; ADP — adenosine diphosphate; ATP — adenosine triphosphate

Перенос экзогенного фумарата в клетку осуществляется посредством дикарбоксилатного транспортера [62]. Последующее влияние фумарата может быть связано с переносом в митохондрии, где в условиях отсутствия кислорода как конечного акцептора электронов возможна инверсная работа сукцинатдегидрогеназы, образующей сукцинат из фумарата. При этом последний играет роль акцептора электронов от комплекса I электронтранспортной цепи, что обеспечивает перенос протонов в межмембранное пространство митохондрий с их возвращением обратно в матрикс через АТФ-синтазу и соответствующее образование макроэрга [21]. Альтернативным объяснением защитного эффекта выступает способность как фумарата, так и образующегося в митохондриях и транспортируемого в цитозоль сукцината, ингибировать пролилгидроксилазы (PHD), обеспечивающие окисление и, соответственно, инактивацию фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (HIF-1 α) [63]. В таком случае можно предположить, что предварительная инфузия препарата способна еще до ишемизации обеспечить активацию комплекса естественных антигипоксических механизмов, регулируемых HIF-1 α и включающих, в частности, стимулирование экспрессии фосфофруктокиназы, фосфоглицераткиназы и лактатдегидрогеназы, а также транспортеров глюкозы и, следовательно, увеличение уровня АТФ, продуцируемого в ходе гликолиза [64].

На базе Санкт-Петербургского городского центра эндоскопической урологии и новых технологий была изучена эффективность фумарата натрия 15 % при использовании его в целях профилактики острого почечного повреждения в органосохраняющей хирургии почки. Для достижения поставленной цели у подопытных кроликов путем пережатия почечной артерии моделировалась 30-, 60- и 90-минутная ТИП. При разделении животных на контрольные и рабочие группы учитывали время ТИП и неприменение/применение фумарата натрия 15 %. Как уже было отмечено, у кроликов, незащищенных фумаратом натрия 15 %, 30-минутная ТИП вызывала в клетках эпителия проксимальных канальцев определенные нарушения структуры щеточной каймы, цитоплазмы, лизосом, индуцировала ограничение проходимости дистальных канальцев и собирательных трубочек за счет скопления в них рыхлого хлопьевидного материала. При увеличении времени обескровливания наблюдались те же нарушения ультраструктуры почки, что и после получасовой ТИП, однако, во-первых, степень их выраженности

была заметно выше, во-вторых, к ним добавлялись новые расстройства (сладжирование крови в микросудах почки, признаки массовой гибели эпителиоцитов проксимальных канальцев и др.). На фоне действия фумарата натрия 15 % отмеченные микроструктурные нарушения были выражены в значительно меньшей степени, их встречаемость сократилась до единичных случаев, концентрация креатинина в сыворотке крови статистически значимо не отличалась от исходной величины на протяжении всего периода наблюдения (28 сут от начала эксперимента). Полученные данные свидетельствовали о весьма заметном потенциале фумарата натрия 15 % как надежного средства предупреждения ТИП-ассоциированного острого почечного повреждения в органосохраняющей хирургии почки [36].

Органосохраняющее хирургическое лечение почечно-клеточного рака стадий T1–T3 в подавляющем большинстве случаев проводится с применением ТИП, которая сама по себе считается фактором риска развития интраоперационного острого почечного повреждения. При этом главным звеном патогенеза острого почечного повреждения, обусловленного ТИП, является несоответствие между потребностями сохраняемой ткани почки в образовании АТФ и действительным объемом продукции АТФ в условиях ТИП и гипоксии. Вывод о возможной целесообразности применения в таких ситуациях лекарственных средств антигипоксического типа действия напрашивается сам собой. Учитывая особенности клеточных реакций адаптации к гипоксии, важность механизма репрограммирования работы цепи переноса электронов с переключением энергообразования на сукцинатоксидазный путь биосинтеза АТФ в условиях гипоксии, представляется перспективным для профилактики ТИП-ассоциированного острого почечного повреждения применение сукцинатобразующих лекарственных средств, которые в настоящее время рекомендованы только для лечения гиповолемических состояний различного происхождения, осложненных тотальной гипоксией. Тем не менее в ряде экспериментальных работ, выполненных на базе Санкт-Петербургского городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, установлена эффективность фумаратсодержащего препарата фумарата натрия 15 % при использовании его для профилактики острого почечного повреждения во время органосохраняющего хирургического лечения рака почки, что заметно расширяет представления о возможных сферах применения данного препарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М., Полторацкий А.Н., Носов А.К. и др. Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (заболеваемость, смертность, достоверность учета, одногодичная и погодичная летальность, гистологическая структура). Часть 1. Онкоурология 2021;17(2):182–94. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194
Merabishvili V.M., Poltorackiy A.N., Nosov A.K. et al. The state of oncology care in Russia. Kidney cancer (morbidity, mortality, index of accuracy, one-year and year-by-year mortality, histological structure). Part 1. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):182–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
3. Du Z., Chen W., Xia Q. et al. Trends and projections of kidney cancer incidence at the global and national levels, 1990–2030: a Bayesian age-period-cohort modeling study. Biomark Res 2020;8:16. DOI: 10.1186/s40364-020-00195-3
4. Saad A.M., Gad M., Al-Husseni M.J. et al. Trends in renal-cell carcinoma incidence and mortality in the United States in the last 2 decades: a SEER-based study. Clin Genitourin Cancer 2019;17(1):46–57.e5. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.10.002
5. Sung H., Ferlay J., Siegel R. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
6. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023.
7. Асташов В.Л., Шаповалов В.В., Баланюк В.В. и др. Первый опыт суперселективной эмболизации артерий, кровоснабжающих опухоль, с последующей лапароскопической резекцией почки. Онкоурология 2021;17(3):30–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-30-36
Astashov V.L., Shapovalov V.V., Balanyuk V.V. et al. First experience of superselective embolization of renal arteries supplying the tumor with subsequent laparoscopic kidney resection. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):30–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-30-36
8. Волкова М.И., Ридин В.А., Черняев В.А. и др. Нужна ли технически сложная резекция больным опухолями почечной паренхимы с нормальной контралатеральной почкой? Онкоурология 2019;15(4):39–49. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-39-49
Volkova M.I., Ridin V.A., Cherniayev V.A. et al. Is technically complicated partial nephrectomy justified in renal cell carcinoma patients with normal contralateral kidney? Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(4):39–49. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-39-49
9. Кульченко Н.Г. Лечение локализованного рака почки. Южно-Российский онкологический журнал 2020;1(1):69–75. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-6
Kulchenko N.G. Treatment of localized renal cancer. Uzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = South Russian Journal of Cancer 2020;1(1):69–75. (In Russ.). DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-6
10. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации. М., 2022. Renal parenchymal cancer. Clinical guidelines. Moscow, 2022. (In Russ.).
11. Шорманов И.С., Лось М.С. Способы противоишемической защиты почки при органосохраняющем хирургическом лечении больных почечно-клеточным раком. Урологические ведомости 2019;9(3):39–47. DOI: 10.17816/uroved9339-47
Shormanov I.S., Los M.S. Approaches to kidney anti-ischemic protection in organ-preserving surgical treatment of patients with renal cell cancer. Urologicheskie ведомosti = Urological Reports (Saint Petersburg) 2019;9(3):39–47. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved9339-47
12. Breau R.H., Kapoor A., Nash D.M. et al. Partial vs. radical nephrectomy and the risk of all-cause mortality, cardiovascular, and nephrological outcomes. Can Urol Assoc J 2020;14(10):337–45. DOI: 10.5489/cuaj.6436
13. Campbell S.C., Clark P.E., Chang S.S. et al. Renal mass and localized renal cancer: evaluation, management and follow-up: AUA guideline: Part I. J Urol 2021;206(2):199–208. DOI: 10.1097/JU.0000000000001911
14. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30(5):706–20. DOI: 10.1093/annonc/mdw328
15. Janssen M.W.W., Linxweiler J., Terwey S. et al. Survival outcomes in patients with large (≥ 7 cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results of a multicenter cohort with long-term follow-up. PLoS One 2018;13(5):e0196427. DOI: 10.1371/journal.pone.0196427
16. Li C.C., Chien T.M., Huang S.P. et al. Single-site sutureless partial nephrectomy for small exophytic renal tumors. J Clin Med 2020;9(11):3658. DOI: 10.3390/jcm9113658
17. Liu H., Kong Q.F., Li J. et al. A meta-analysis for comparison of partial nephrectomy vs. radical nephrectomy in patients with pT3a renal cell carcinoma. Transl Androl Urol 2021;10(3):1170–8. DOI: 10.21037/tau-20-1262
18. Ljunberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. Eur Urol 2019;75:799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011
19. Palacios D., Zabor E., Munoz-Lopez C. et al. Does reduced renal function predispose to cancer-specific mortality from renal cell carcinoma? Eur Urol 2021;79(6):774–780. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.02.035
20. Patel S.H., Uzzo R.G., Larcher A. et al. Oncologic and functional outcomes of radical and partial nephrectomy in pT3a pathologically upstaged renal cell carcinoma: a multi-institutional analysis. Clin Genitourin Cancer 2020;18(6):e723–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.05.002
21. Spinelli J.B., Rosen P.C., Sprenger H.G. et al. Fumarate is a terminal electron acceptor in the mammalian electron transport chain. Science 2021;374(6572):1227–37. DOI: 10.1126/science.abi7495
22. Джалилов И.Б., Осетник В.К., Мамижев Э.М. и др. Нормотония – новое слово в лапароскопической резекции почки. Онкоурология 2020;16(2):36–43. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-36-43
Dzhalilov I.B., Osetnik V.K., Mamizhev E.M. et al. Normotension – new approach in laparoscopic partial nephrectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(2):36–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-36-43
23. Носов А.К., Петров С.Б., Лушина П.А. и др. Fast track при резекции почки. Онкоурология 2019;15(3):47–55. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-47-55
Nosov A.K., Petrov S.B., Lushina P.A. et al. Fast track for partial nephrectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):47–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-47-55
24. Amparore D., Pecoraro A., Checucci F. et al. Comparison between minimallyinvasive partial and radical nephrectomy for the treatment of clinical T2 renal masses: results of a 10-year study in a tertiary care center. Minerva Urol Nephrol 2021;73(4):509–17. DOI: 10.23736/S2724-6051.21.04390-1

25. Antonelli A., Cindolo L., Sandri M. et al. Safety of on- vs off-clamp robotic partial nephrectomy: per-protocol analysis from the data of the CLOCK randomized trial. *World J Urol* 2020;38(5):1101–8. DOI: 10.1007/s00345-019-02879-4
26. Chang K.D., Raheem A.A., Kim K.H. et al. Functional and oncological outcomes of open, laparoscopic and robotassisted partial nephrectomy: a multicentre comparative matched-pair analyses with a median of 5 years' follow-up. *BJU Int* 2018;22(4):618–26. DOI: 10.1111/bju.14250
27. Chenam A., Lau C. Management of small renal masses. *Cancer Treat Res* 2018;175:105–26. DOI: 10.1007/978-3-319-93339-9_5
28. Dong W., Wu J., Suk-Ouichai C. et al. Ischemia and functional recovery from partial nephrectomy: refined perspectives. *Eur Urol Focus* 2018;4(4):572–8. DOI: 10.1016/j.euf.2017.02.001
29. Melgarejo J., Yang W., Thijs L. et al. Association of fatal and nonfatal cardiovascular outcomes with 24-hour mean arterial pressure. *Hypertension* 2021;77(1):39–48. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14929
30. Осетник В.К., Орлова Р.В., Гаджиев Н.К. и др. Лапароскопическая резекция почки: результаты различных техник выполнения операции. *Онкоурология* 2022;18(1):17–23. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-17-23
31. Osetnik V.K., Orlova R.V., Gadzhiev N.K. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: results of various surgery techniques. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):17–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-17-23
31. Dagenais J., Bertolo R., Garisto J. et al. “At-risk” kidney: how surgical factors influence renal functional preservation after partial nephrectomy. *Int J Urol* 2019;26(5):565–70. DOI: 10.1111/iju.13930
32. Gonzalez S.R., Cortês A.L., Silva R.C.D. et al. Acute kidney injury overview: From basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharmacol Ther* 2019;200:1–12. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.001
33. Kormann R., Kavvas P., Placier S. et al. Periostin promotes cell proliferation and macrophage polarization to drive repair after AKI. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(1):85–100. DOI: 10.1681/ASN.2019020113
34. Martini A., Sfakianos J.P., Paulucci D.J. et al. Predicting acute kidney injury after robot-assisted partial nephrectomy: implications for patient selection and postoperative management. *Urol Oncol* 2019;37(7):445–51. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.04.018
35. Melo Ferreira R., Sabo A.R., Winfree S. et al. Integration of spatial and single-cell transcriptomics localizes epithelial cell-immune cross-talk in kidney injury. *JCI Insight* 2021;6(12):147703. DOI: 10.1172/jci.insight.147703
36. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Скрыбин О.Н., Сивак К.В. Тепловая ишемия почки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 272 с. Popov S.V., Guseynov R.G., Skryabin O.N., Sivak K.V. Warm ischemia of the kidney. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 271 p. (In Russ.).
37. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Помешкин Е.В. и др. Острое повреждение почек в хирургии рака почки: патогенез, терапия ранних и поздних осложнений. Исследования и практика в медицине 2023;10(2):104–17. DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-2-10
37. Popov S.V., Guseynov R.G., Pomeshkin E.V. et al. Perioperative acute kidney injury in surgical treatment of renal cancer: pathogenesis, therapy of early and late complications. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2023;10(2):104–17. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-2-10
38. Balzer M.S., Doke T., Yang Y.W. et al. Single-cell analysis highlights differences in druggable pathways under-lying adaptive or fibrotic kidney regeneration. *Nat Commun* 2022;13(1):4018. DOI: 10.1038/s41467-022-31772-9
39. Гусейнов Р.Г. Повышение эффективности фармакологической защиты почки при нефросберегающих вмешательствах (экспериментальное исследование. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2020. 257 с. Guseynov R.G. Increasing efficacy of pharmacological protection of the kidney during nephron-sparing interventions (experimental study). Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2020. 257 p. (In Russ.).
40. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Скрыбин О.Н. и др. Оценка результатов применения фумарата натрия, фуросемида и маннитола на начало и исход тепловой ишемии почек в экспериментальном исследовании. *Урология* 2022;(2):18–26. Popov S.V., Guseynov R.G., Skryabin O.N. Evaluation of the results of sodium fumarate, furosemide, and mannitol on the initiation and outcome of renal warm ischemia in an experimental study. *Urologiia = Urology* 2022;(2):18–26. (In Russ.).
41. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология* 2020;24(1):67–95. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
41. Smirnov A.V., Rumyantsev A.Sh. Acute kidney disease. Part I. *Nefrologiya = Nephrology (Saint Petersburg)* 2020;24(1):67–95. (In Russ.). DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
42. Гусейнов Р.Г., Попов С.В., Горшков А.Н. и др. Влияние времени тепловой ишемии почек на восстановление фильтрационной функции в эксперименте. *Урология* 2017;(6):20–9. Guseynov R.G., Popov S.V., Gorshkov A.N. et al. Effects of the of renal warm ischemia time on the recovery of filtration function in the experiment. *Urologiia = Urology* 2017;(6):20–9. (In Russ.).
43. Chen Y.L., Li H.K., Wang L. et al. No safe renal warm ischemia time – the molecular network characteristics and pathological features of mild to severe ischemia reperfusion kidney injury. *Front Mol Biosci* 2022;9:1006917. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1006917
44. Lai D., Wang L., Li J.R. et al. Transcriptional progressive patterns from mild to severe renal ischemia/reperfusion-induced kidney injury in mice. *Front Genet* 2022;13:874189. DOI: 10.3389/fgene.2022.874189
45. Zhang J., Shen R., Lin H. et al. Effects of contralateral nephrectomy timing and ischemic conditions on kidney fibrosis after unilateral kidney ischemia-reperfusion injury. *Ren Fail* 2022;44(1):1568–84. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2126790
46. Шабанов П.Д. Хроники Санкт-Петербургской фармакологии (к 210-летию кафедры фармакологии Военно-медицинской академии). Экспериментальная и клиническая фармакология 2009;72(4):46–51. Shabanov P.D. Chronicles of St. Petersburg pharmacology (on 210th anniversary of the Department of Pharmacology of the St. Petersburg State Military Medical Academy. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology* 2009;72(4):46–51. (In Russ.).
47. Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии: история второго столетия существования. *Психофармакология и биологическая наркологи* 2023;14(2):113–8. DOI: 10.17816/phbn501756
47. Shabanov P.D. Department of Pharmacology at the Imperial Medical and Surgical (Military Medical) Academy: History of the second century of existence (1899–2000). *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Psychopharmacology and Biological Narcology* 2023;14(2):113–8. (In Russ.). DOI: 10.17816/phbn501756
48. Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии в XXI веке: новые достижения на основе исторических традиций (2000–2023). *Психофармакология и биологическая наркологи* 2023;14(4):263–84. DOI: 10.17816/phbn623094
48. Shabanov P.D. Department of Pharmacology of the Military Medical Academy in the 21st century: New achievements based on historical traditions (2000–2023). *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Psychopharmacology and Biological Narcology* 2023;14(4):263–84. (In Russ.). DOI: 10.17816/phbn623094
49. Шабанов П.Д. Создатель концепции антигипоксантов и актопротекторов (к 100-летию профессора В.М. Виноградова). *Психофармакология и биологическая наркологи* 2024;15(1):79–90. DOI: 10.17816/phbn625959

- Shabanov P.D. Creator of the concept of antihypoxants and actoprotectors: on the occasion of the 100th anniversary of Professor V.M. Vinogradov. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* = Psychopharmacology and Biological Narcology 2024;15(1):79–90. (In Russ.). DOI: 10.17816/phbn625959
50. Методические рекомендации. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств. Под ред. Н.Н. Каркищенко. М., 2017. 98 с. Methodological recommendations for biomedical (preclinical) study of the antihypoxic activity of drugs under the editorship. Ed.: N.N. Karkishchenko. Moscow, 2017. 98 p. (In Russ.).
 51. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019. (In Russ.).
 52. Де К. Фонсека М., Агуйар К.Д., да Роча Франко Ж.А. и др. GPR91: Расширение представлений о метаболитах цикла Кребса. *Нефрология* 2017;21(1):9–18. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-1-9-18 De C. Fonseca M., Aguiar C.J., da Rocha Franco J.A. et al. GPR91: Expanding the frontiers of Krebs cycle intermediates. *Nephrologiya* = Nephrology 2017;21(1):9–18. (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-1-9-18
 53. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств: ежегодный сборник. М.: Веданта, 2019. 860 с. Russian register of medicines. Encyclopedia of medicines: Annual collection. Moscow: Vedanta, 2019. 860 p. (In Russ.).
 54. Справочник лекарственных средств «Регистр лекарственных средств России». 2000–2024. Drug reference “Russian register of medicines.” 2000–2024. (In Russ.).
 55. Кровезаменители, компоненты крови, посттрансфузионные реакции и осложнения: справочник для врачей. Под ред. Б.Б. Баховадинова, Б.А. Барышева. СПб.: Оптима, 2018. 288 с. Blood substitutes, blood components, post-transfusion reactions and complications: Reference for doctors. Eds.: B.B. Bakhovadinova, B.A. Barysheva. Saint Petersburg: Optima, 2018. 288 p. (In Russ.).
 56. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н. и др. Опыт применения полиоксифумарина для лечения гиповолемии у детей. *МЕДЛАЙН.РУ* 2010;11:1–11. Selivanov E.A., Slepneva L.V., Alekseeva N.N. et al. Experience in the use of polyoxifumarin for treatment hypovolemia of children. *MEDLINE.RU* 2010;11:1–11. (In Russ.).
 57. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н. и др. Фумаратсодержащие инфузионные растворы как средство выбора при оказании неотложной медицинской помощи. *Медицина экстремальных ситуаций* 2012;(1):85–94. Selivanov E.A., Slepneva L.V., Alekseeva N.N. et al. Fumarate-containing infusion solutions as a tool of choice in emergency medical care. *Meditsina ekstremalnykh situatsiy* = Extreme Medicine 2012;(1):85–94. (In Russ.).
 58. Софронов Г.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д. и др. Использование антигипоксических инфузионных растворов в хирургии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова* 2011;6(1):87–91. Sofronov G.A., Selivanov E.A., Khanevich M.D. et al. Application of infusions of anti-hypoxic drug solutions in surgery. *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center 2011;6(1):87–91. (In Russ.).
 59. Вербицкий В.Г., Сухомлин А.К., Слепнева Л.В. Возможности применения инфузионного антигипоксанта натрия фумаровокислого в терапии постгеморрагических нарушений гомеостаза при гастродуоденальных кровотечениях. *Экстренная медицина* 2015;(3):42–50. Verbitsky V.G., Sukhomlin A.K., Slepneva L.V. Possibilities of application of infusion antihypoxant Konfumin in therapy of posthemorrhagic disturbances of homeostasis during gastroduodenal bleedings. *Ekstrennaya meditsina* = Emergency Medicine 2015;(3):42–50. (In Russ.).
 60. Великанова Л.К. Осморецепторы. Новосибирск, 1985. 48 с. Velikanova L.K. Osmoreceptors. Novosibirsk, 1985. 48 p. (In Russ.).
 61. Боговявленский И.Ф., Закс И.О. Применение гипертонических растворов натрия хлорида в реаниматологии, интенсивной терапии и медицине катастроф. *Анестезиология и реаниматология* 1994;(2):59–63. Bogoyavlenskiy I.F., Zaks I.O. Use of hypertonic sodium chloride solutions in intensive care and disaster medicine. *Anesteziologiya i reanimatologiya* = Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology 1994;(2):59–63. (In Russ.).
 62. Funder D.R., Hardin C.D. Transport and metabolism of exogenous fumarate and 3-phosphoglycerate in vascular smooth muscle. *Mol Cell Biochem* 1999;195(1–2):113–21. DOI: 10.1023/a:1006976432578
 63. Koivunen P., Hirsilä M., Remes A.M. et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolism and stabilization of HIF. *J Biol Chem* 2007;282(7):4524–32. DOI: 10.1074/jbc.M610415200
 64. Kierans S.J., Taylor C.T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol* 2021;599(1):23–37. DOI: 10.1113/JP280572

Вклад авторов

С.В. Попов, А.В. Дунаев: разработка дизайна исследования;
Р.Г. Гусейнов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
К.В. Сивак: написание текста статьи;
Т.А. Лебявина, Н.С. Буненков, И.О. Шмидт, Р.О. Грушевский: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Е.В. Потапова, А.Ю. Винокуров, Е.А. Малышев, А.Х. Бештоев: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.V. Popov, A.V. Dunaev: developing the research design;
R.G. Guseynov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
K.V. Sivak: article writing;
T.A. Lelyavina, N.S. Bunenkov, I.O. Shmidt, R.O. Grushevskiy: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
E.V. Potapova, A.Yu. Vinokurov E.A. Malyshev, A.H. Beshtoev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Попов / S.V. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>
А.В. Дунаев / A.V. Dunaev: <https://orcid.org/0000-0003-4431-6288>
Р.Г. Гусейнов / R.G. Guseynov: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>
К.В. Сивак / K.V. Sivak: <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>
Т.А. Леявина / T.A. Lelyavina: <https://orcid.org/0000-0001-6796-4064>
Е.В. Потапова / E.V. Potapova: <https://orcid.org/0000-0002-9227-6308>
А.Ю. Винокуров / A.Yu. Vinokurov: <https://orcid.org/0000-0001-8436-1353>
Н.С. Буненков / N.S. Bunenkov: <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>
И.О. Шмидт / I.O. Shmidt: <https://orcid.org/0000-0003-0653-6757>
Р.О. Грушевский / R.O. Grushevskiy: <https://orcid.org/0009-0006-9032-7729>
Е.А. Малышев / E.A. Malyshev: <https://orcid.org/0000-0001-6294-6182>
А.Х. Бештоев / A.H. Beshtoev: <https://orcid.org/0009-0004-6436-3860>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.08.2024. **Принята к публикации:** 22.06.2025. **Опубликована онлайн:** 22.07.2025.
Article submitted: 08.08.2024. **Accepted for publication:** 22.06.2025. **Published online:** 22.07.2025.