

УДК 616-001.4+577.334

***УЧАСТИЕ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ В ФОРМИРОВАНИИ
АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ФАЗУ РЕГЕНЕРАЦИИ РАНЕВО-
ГО ПРОЦЕССА***

Ходосевич А.А.

к.б.н., ассистент

*кафедра биохимии, ФГБОУ ВО «Омский государственный меди-
цинский университет» Минздрава России, Россия, Омск*

Ефременко Е.С.

к.м.н., доцент, зав. кафедрой биохимии

*ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, Омск*

Аннотация. В статье представлена информация об активности супероксиддисмутазы в отделяемом раны при моделировании повреждения кожи. Установлено снижение ферментативной активности в регенераторную стадию раневого процесса. Рассмотрены возможные причины, обуславливающие данные изменения.

Ключевые слова: кожа, рана, повреждение, травма, хирургия, воспаление, свободные радикалы, антиоксиданты, ферменты, СОД.

***THE PARTICIPATION OF SUPEROXIDE DISMUTASE IN THE
FORMATION OF ANTIOXIDANT PROTECTION DURING THE REGEN-
ERATION PHASE OF THE WOUND PROCESS***

Khodosevich A.A.

Ph.D., assistant

*Department of Biochemistry, Omsk State Medical University, Ministry of
Health of Russia,*

Russia, Omsk

Efremenko E.S.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head. Department of Biochemistry

FSBEI HE "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Russia, Omsk

Abstract. The article presents information about the activity of superoxide dismutase in the separated wound when modeling skin damage. A decrease in enzymatic activity in the regenerative stage of the wound process was found. The possible reasons for these changes are considered.

Keywords: skin, wound, injury, trauma, surgery, inflammation, free radicals, antioxidants, enzymes, SOD.

Актуальность.

Независимо от причин возникновения, травматизм, зачастую, сопряжен с повреждением кожных покровов. Течение раневого процесса при этом носит фазовый характер, имеющий общие проявления и местные реакции, характеризующиеся как одно из проявлений воспалительного процесса.

Важнейшим звеном патогенеза воспаления рассматривается увеличение интенсивности генерации свободных радикалов, которые формируются при участии клеток фагоцитарного ряда и призваны осуществлять защиту от действия бактериальных компонентов. Однако, чрезмерное количество свободнорадикальных веществ может приводить к повреждению интактных структур тканей организма, а снижение уровня продукции свободных радикалов сопровождается опасностью присоединения бактериальной инфекции. В указанном аспекте актуальна оценка роли ферментативной части антиоксидантной системы организма, начальные этапы работы которой связаны с активностью супероксиддисмутазы.

Изучение эффективности работы данного фермента может внести ясность в понимание необходимости антиоксидантной коррекции при раневом процессе.

Цель исследования. Оценка супероксиддисмутазной активности в раневом отделяемом при повреждении кожных покровов в фазу регенерации для установления эффективности функционирования ферментативного звена антиоксидантной системы.

Материалы и методы исследования. Путем удаления участка кожи площадью 200 мм² проводили экспериментальное моделирование полнослойной плоскостной раны в группе подопытных животных (белые, нелинейные крысы массой 120-180г, n=30). Оценку состояния ферментативного звена антиокислительной системы осуществляли с помощью уровня активности в раневом отделяемом супероксиддисмутазы на пятые сутки постановки эксперимента [4]. Для статистической обработки полученных данных применяли следующие показатели описательной статистики: медиана (Me), верхний (H) и нижний (L) квартили. Оценка статистической значимости полученных различий проводилась с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (W) для связанных выборок [3].

Результаты и их обсуждение. В результате моделирования повреждения кожных покровов сформированием полнослойной, плоскостной раны было выявлено, что активность супероксиддисмутазы раневого отделяемого на пятые сутки после нанесения повреждения кожи снижена в 5,9 раза ($pW=0,028$) по сравнению с активностью в первые сутки проведения эксперимента. Ферментативная активность в данный период течения раневого процесса составила 8,62 (17,40; 7,74) ед. акт.

Пятые сутки течения раны предлагается расценивать в качестве начала молекулярных событий воспалительного процесса, обозначаемых как фаза регенерации. Общепринято, что ключевым звеном механизма

развития воспаления представляется гиперпродукция различных свободнорадикальных соединений. Последствием этого является возникновение структурных нарушений генетического материала ядра клеток, белковых молекул, полиеновых эссенциальных жирных кислот и фосфолипидов мембранных образований. Активное функционирование в клетках фагоцитарного ряда НАДФН-оксидазы в указанный момент – существенный фактор, который обуславливает генез свободнорадикальных форм. По информации из литературных источников, НАДФН-оксидаза формирует каталитическую систему, обеспечивающую химический процесс восстановления молекулы кислорода до воды, сопряженный с продукцией супероксидного анион-радикала.

Способы предотвращения действия аниона супероксида на окружающие неповрежденные структуры могут включать: а) особенность интрацеллюлярного расположения энзима, связанную с отграничительной функцией фагоцитарных мембран; б) аутоинактивирующий механизм регуляции активности фермента, который существенно контролирует его продолжительность действия; в) локализацию ферментных протомеров в разных отделах фагоцитов; г) возникающие изменения в молекулярных взаимоотношениях белковых молекул и липидных структур, обуславливающие модификацию энзиматической активности НАДФ-оксидазы [2].

Активация фагоцитов под влиянием различных стимулов приводит к инициации самосборки НАДФН-оксидазного комплекса. Каталитическая эффективность чрезмерного транспорта электрона на молекулярный кислород с сопряженным образованием супероксидного анион-радикала во многом обусловлена достаточной степенью пространственного соответствия цитоплазматических и мембранных компонентов комплекса.

Согласно предлагаемым принципам классификации, супероксидный радикал представлен в группе активированных кислородных метаболитов, подгруппе радикалов кислорода. Низкая способность указанного

радикала к переносу через мембранные образования связана с наличием отрицательного заряда. Указано, что наиболее выраженными являются восстановительные свойства супероксидного анион-радикала в отношении широкого спектра веществ.

Отмечается, что ферментами, которые могут в ходе катализа образовывать супероксид, являются: митохондриальная цитохром *c*-оксидаза, ксантиноксидоредуктаза, микросомальные монооксигеназы.

В условиях воспалительного процесса эффекты супероксидного анион-радикала сопряжены с: а) образованием хемоаттрактантов; б) усилением процесса пролиферации лимфоцитов; в) увеличением адгезии гранулоцитов к эндотелию сосудов.

Инициаторное значение супероксида в отношении формирования иных кислородных радикальных форм обуславливает его действие в качестве опосредованного микробицидного агента.

Усиление продукции свободных радикалов может считаться защитным процессом при нарушении структурной целостности кожных покровов. Однако, чрезмерный уровень образования соединений свободнорадикального характера способен привести к расширению участка повреждения. В указанном аспекте, существенной кажется роль энзиматической составляющей антиоксидантной системы в фазу регенерации при полнослойной, плоскостной ране кожи. При этом значение приобретает выяснение активности супероксиддисмутазы в раневом отделяемом.

Внутриклеточный фермент – супероксиддисмутаза – ускоряет реакцию соединения между двумя супероксидными анион-радикалами. В результате данного процесса, обозначаемого как дисмутация, происходит образование пероксида водорода. С позиций общей биологии, значение дисмутирования определяется в аспекте остановки цепного каскада свободнорадикальных превращений биомолекул в начальных стадиях.

Уровень активности супероксиддисмутазы может меняться в зависимости от присутствия/отсутствия исходных веществ для протекания реакции – супероксидных анион-радикалов. Так, приводятся данные, свидетельствующие о влиянии уровня указанных активных форм кислорода относительно интрацеллюлярной супероксиддисмутазной активности. Блеомицин-индуцированная гиперпродукция супероксида имеет отражение в увеличении активности супероксиддисмутазы [6, 7].

Установленное в настоящей работе почти шестикратное снижение активности супероксиддисмутазы в раневом отделяемом на пятые сутки после повреждения кожных покровов, предопределяет мнение о том, что генерация радикалов супероксида в регенераторную фазу воспаления осуществляется в существенно ограниченном количестве, которое не позволяет говорить о возможной активации супероксиддисмутазы путем увеличения количества субстрата.

Вполне вероятно, что указанная ситуация может быть обусловлена недостаточной хемоаттрактантной активностью медиаторов воспаления. Это ведет за собой уменьшенное количество клеток фагоцитарного ряда, привлекаемых в очаг воспаления и, соответственно, более низкое проявление НАДФН-оксидазной активности.

Описание регуляторных аспектов работы супероксиддисмутазы должно быть сопряжено с указанием наличия принципа обратной связи. Данное обстоятельство означает, что происходит уменьшение активности супероксиддисмутазы в ответ на повышенное формирование продукта реакции дисмутирования – пероксида водорода.

Также следует упомянуть о возможности регуляторного воздействия на супероксиддисмутазу через механизм, сопряженный с функционированием антиоксидант-респонсивного элемента. Преобладающей локализацией структурных частей указанного элемента являются промоторные области многих генов, определяющих синтез ферментов антиок-

сидантной системы [5]. В работе Scandalios J. et al. (2005) представлена информация о наличии антиоксидант-респонсивного элемента в гене супероксиддисмутазы [8]. Установлено, что активация данного элемента обеспечивается действием пероксида водорода [1]. Поэтому сниженный уровень образования пероксида водорода может отражаться на неэффективном функционировании антиоксидант-респонсивного элемента и, следовательно, супероксиддисмутазы в условиях проведения эксперимента.

Таким образом, уменьшение активности супероксиддисмутазы на пятые сутки течения раневого процесса может быть определено: 1) субстратной недостаточностью; 2) принципом отрицательной обратной связи; 3) неэффективной работой антиоксидант-респонсивного элемента.

Библиографический список

1. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-респонсивный элемент (Обзор) // Биохимия. – 2006. – Т. 71, № 9. – С. 1183 – 1198.
2. Окислительный стресс. Антиоксиданты и прооксиданты. / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. М.: Фирма «Слово», 2006. – 556с.
3. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А.Е. Платонов. – М.: Издательство РАМН, 2000. – 52 с.
4. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Вопросы медицинской химии. 1998. Т. 45. № 3. С. 263.

5. Ткачев В.О., Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Механизм работы сигнальной системы NRF2/KEAP1/ARE (Обзор) // Биохимия. – 2011. – Т. 76, № 4. – С. 502 – 519.
6. Giri S. Increases in lung prolyl hydroxylase and superoxide dismutase activities during bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters / Giri S., Misra H., Chandler D., Chen Z. // Exp. Mol. Pathol. – 1983. – № 39 (3). – P. 317 – 326.
7. Hassan H., Fridovich I. Physiological function of superoxide dismutase in glucose-limited chemostat cultures of Escherichia coli // J. Bacteriol. – 1977. – Vol. 130 (2). – P. 805 – 811.
8. Scandalios J. Oxidative stress: molecular perception and transduction of signals triggering antioxidant gene defenses. // Braz. J. Med. Biol. Res. Mol. Med. Rep. – 2005. – № 38 (7). – P. 995 – 1014.

Оригинальность 95%