

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИЕЙ МЕМБРАН, И НАПРАВЛЕНИЯ ИХ КОРРЕКЦИИ

© 2023 г. Д.В. Вильянен*, Н.И. Пашкевич**, М.М. Борисова-Мубаракшина*,# , С.С. Осочук**,##

*Институт фундаментальных проблем биологии РАН – обособленное подразделение ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН», Институтская ул., 2, Пушкино Московской области, 142290, Россия

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, просп. Фрунзе, 27, Витебск, 210009, Республика Беларусь

#E-mail: mubarakshinamm@gmail.com

##E-mail: oss62@mail.ru

Поступила в редакцию 10.11.2022 г.

После доработки 05.12.2022 г.

Принята к публикации 07.12.2022 г.

Несмотря на значительный прогресс в лечении ожоговой болезни, смертность при данной патологии может превышать 50% при поражении свыше 30% площади тела вследствие развития синдрома полиорганной дисфункции. В обзоре рассматриваются наиболее важные молекулярно-биологические механизмы развития синдрома полиорганной дисфункции, реализующиеся через свободнорадикальную деструкцию плазматических мембран, митохондрий, вторичную продукцию свободных радикалов поврежденными митохондриями, модификацию митохондриальной ДНК и использование ее как триггера воспалительных процессов в периферических органах и системах. Рассматриваются вторичные изменения в системе транспорта липидов крови и их роль в генерализации полиорганной дисфункции и гормонального дисбаланса. С позиции патогенетических сдвигов метаболизма обосновывается применение антиоксидантов, в частности хинонов, в комплексе с модуляторами липидного обмена для снижения активности воспалительного процесса и гормонального дисбаланса при терапии ожоговой болезни.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, активные формы кислорода, окислительный стресс, синдром полиорганной дисфункции, антиоксиданты, пластохинон.

DOI: 10.31857/S0006302923010X180, EDN: OBNWBC

Экспериментальные и клинические исследования показали, что тяжелые ожоги, вне зависимости от их причины, приводят к выраженному воспалительному ответу и гипоксии. При этом последовательность событий и взаимодействие различных участников этих процессов противоречивы и недостаточно изучены [1], в том числе в связи с отличиями в реализации молекулярно-биологических механизмов ожоговой болезни в зависимости от площади ожогов, их выраженности и степени вторичного поражения органов.

При ожогах вследствие повреждения клеток происходит высвобождение молекулярных паттернов, связанных с повреждением, – молекул, способных инициировать неинфекционный вос-

палительный ответ, – мочевой кислоты, ферритина, гистонов, профилина 1, енолазы 1, фибронектина и др. [2]. При этом увеличивается образование активных форм кислорода (АФК) [3], что запускает процессы свободнорадикального окисления и индуцирует развитие окислительного стресса. Кроме того, такие молекулярные паттерны взаимодействуют с сенсорными рецепторами на макрофагах, нейтрофилах и эндотелиальных клетках, такими как толл-подобные рецепторы (TLR) [4, 5], рецепторы, подобные домену олигомеризации (NLR) [6], конечные продукты гликирования (AGE) [7] и рядом других рецепторов, которые запускают продукцию факторов транскрипции, управляющих продукцией провоспалительных цитокинов.

Вышеописанные процессы сопровождаются увеличением активности надпочечников и выделением большого количества кортизола и катехоламинов. В течение 24 ч после ожога развивается

Сокращения: АФК – активные формы кислорода, СПОД – синдром полиорганной дисфункции, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты, мтДНК – митохондриальная ДНК.

распределительный шок [8], характеризующийся повышением проницаемости капилляров, повышением гидростатического давления в микроциркуляторном русле, перемещением белков и жидкости из сосудов в интерстициальное пространство, ростом сосудистого сопротивления, снижением сердечного выброса и гиповолемией. Таким образом, тяжелый ожог (свыше 30% кожных покровов) требует неотложной инфузионной терапии [9]. Отсроченная инфузионная терапия при таких поражениях, как правило, приводит к развитию синдрома полиорганной дисфункции (СПОД), являющегося ведущей причиной смерти пациентов с тяжелыми ожогами [10]. У пациентов с тяжелой ожоговой травмой (площадь ожогов свыше 30%), частота поражения печени колеблется от 25 до 60%. В 20–40% случаев наблюдаются поражения миокарда [11], что в большей степени способствует гемодинамическим нарушениям и приводит к летальному исходу в течение первых 24–48 ч после ожоговой травмы. Смертность от СПОД увеличивается в зависимости от объема поражения органов и может превышать 75% [12–15], а при поражении почек может достигать 100% [16]. Схематически развитие синдрома полиорганной дисфункции при кожных ожогах представлено на рис. 1.

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

Основными факторами развития СПОД являются воспалительный ответ и гипоксия [17], которые, как было описано выше, являются следствием тяжелых ожоговых травм. При этом происходит снижение активности перфузии органов и их ишемизация [15]. И воспаление, и гипоксия индуцируют повышенное образование внутри- и внеклеточных АФК и инициируют развитие окислительного стресса, который является одной из наиболее значимых причин поражения печени, почек и легких при ожогах [18, 19]. Отсроченная инфузионная терапия отягощает течение болезни за счет распространения окислительного стресса, связанного с повышенной продукцией не только активных форм кислорода, но и азота в органах-мишенях [20], а также распространения молекулярных паттернов, связанных с повреждением.

Образующиеся в течение воспаления иммунными клетками внеклеточные АФК в первую очередь повреждают плазматические мембраны клеток и нарушают их целостность. Считается, что активация свободнорадикального окисления в отдаленных от ожога органах осуществляется, в том числе, посредством роста продукции АФК инфильтрированными в органы нейтрофилами [24]. Повреждение плазматических мембран при-

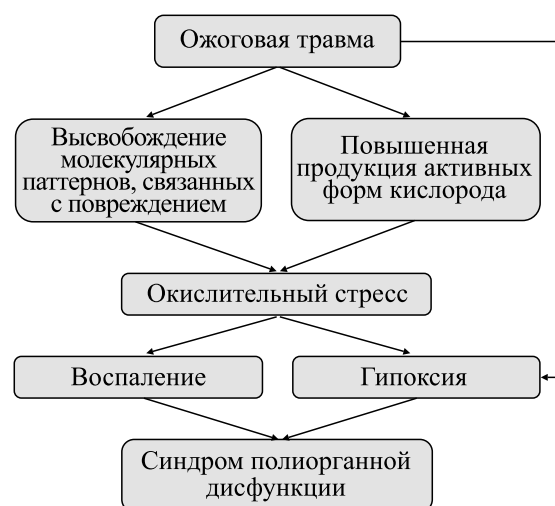


Рис. 1. Основные причины развития синдрома полиорганной дисфункции при ожоговой травме.

водит к нарушению регуляции ионного гомеостаза и высвобождению клеточного содержимого в межклеточное пространство, что способствует еще большему распространению молекулярных паттернов, связанных с повреждением. Возникающий при этом осмотический шок провоцирует развитие гиперкалиемии [21, 22], которая значительно ухудшает прогноз тяжелообожженных пациентов. Повышенная проницаемость плазматических мембран для Ca^{2+} усугубляет течение СПОД и повышает смертность среди пациентов с сепсисом [23].

Повреждение плазматических мембран приводит к повышению продукции внутриклеточных АФК (в особенности, митохондриями). Медиаторы воспаления могут вызвать повышение уровня NO внутри клеток, который связывается с сайтом связывания кислорода в комплексе IV дыхательной цепи в мембранах митохондрий. Это вызывает утечку электронов на молекулярный кислород с комплексов I и III с образованием супероксидного анион-радикала ($\text{O}_2^{\cdot-}$) [25]. В реакции дисмутации $\text{O}_2^{\cdot-}$, спонтанной или катализируемой супероксиддисмутазой, происходит генерация пероксида водорода (H_2O_2); кроме того, $\text{O}_2^{\cdot-}$ может быть восстановлен до H_2O_2 компонентами дыхательной электрон-транспортной цепи, например, убигидрохиноном [26]. В условиях гипоксии, которая, в свою очередь, также может быть индуцирована воспалением, происходит высвобождение ионов железа из ферритина, и реакция пероксида водорода с ионами Fe^{2+} (реакция Фентона) приводит к образованию гидроксильного радикала ($\cdot\text{OH}$), чрезвычайно реакционноспособной АФК.

Было показано, что тяжелые ожоги вызывают поражения митохондрий мышечной ткани [27], почек [28] и сердца [29]. Повреждение митохондрий сопровождается не только снижением продукции АТФ [30, 31] и повышением генерации АФК [32], но и нарушением регуляции экспрессии генов, кодирующих антиоксидантные ферменты [31]; это может приводить к так называемой вторичной продукции свободных радикалов или вторичному окислительному стрессу. В результате происходит повреждение субклеточных структур, приводя не только к значительным метаболическим нарушениям, но и к смерти клетки посредством активации апоптоза или некроза [33, 34] или аутофагии [35]. Одним из важнейших патогенетических звеньев ожоговой болезни является повреждение митохондрий сердечной мышцы, поскольку количество митохондрий в кардиомиоцитах составляет 20–40% их объема [36] и снижение их метаболической активности неминуемо приведет к нарушению гемодинамики и ишемизации органов. Деструкция митохондрий сопровождается выделением митохондриальной ДНК (мтДНК), имеющей высокую чувствительность к воздействию свободных радикалов из-за отсутствия в ее составе гистоновых белков [37]. Вследствие повреждения мтДНК снижается активность синтеза митохондриальных белков [38]. Поврежденная мтДНК может выступать в качестве активатора инфламмосомы 3 (NLRP3 – пиринового домена NOD-подобных рецепторов), которая активирует каспазу1 (сериновую протеиназу, расщепляющую белковый предшественник провоспалительных цитокинов), что приводит к высвобождению интерлейкинов IL-1 β и IL-18, способствующих вторичному апоптотическому и некротическому повреждению органов [38]. Наибольшее количество NLRP3 продуцируется в клетках Купфера [39], являющихся и основными источниками фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и IL-6 [40], также принимающих активное участие в повреждении печени. Кроме того, известно, что мтДНК способна диффундировать в кровотоки, а повышение ее концентрации в крови ассоциировано со СПОД [41].

Таким образом, при ожоговой болезни в ходе активации свободнорадикальных и других патологических процессов происходит нарушение циркуляции крови и перфузии органов, что приводит к развитию СПОД. Молекулярные механизмы реализации СПОД тесно взаимосвязаны и усиливают друг друга, при этом одним из основных деструктивных процессов является окислительный стресс.

ИЗМЕНЕНИЕ ЛИПИДНОГО СОСТАВА И СОДЕРЖАНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Возникающее при обширных ожоговых травмах поражение печени обуславливает снижение активности ее синтетической функции, в частности, за счет снижения количества апопротеинов С-II, С-III и А-I [42]. Учитывая, что эти апопротеины регулируют активность сывороточных липопротеинлипаз и лецитин-холестерол-ацилтрансферазы, абсолютно логичным становится описанное в работе [43] снижение количества холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и увеличение содержания триацилглицеридов у пациентов на третьи сутки после ожога тела с площадью поражения более 40%. Интересно отметить, что в клинических исследованиях хирургических ожоговых отделений [44, 45] показана взаимосвязь низкого уровня холестерина с повышенной восприимчивостью к инфекциям и негативным прогнозом исхода ожоговой болезни, особенно у пожилых людей. Авторы работы [46] выявили обратную корреляционную зависимость между уровнем IL-6 и холестерином, при этом низкий уровень холестерина и высокая концентрация IL-6 были связаны с длительностью пребывания пациента в стационаре. На основании полученных результатов авторы делают заключение, что поддержание высокого уровня холестерина в крови является обязательным компонентом успешной терапии ожоговой болезни. Вместе с тем известно, что холестерин используется как транспортная форма эссенциальных жирных кислот и изменение его количества должно быть ассоциировано с изменением их метаболизма. Действительно, в более ранних работах, посвященных исследованию липидного обмена при ожоговой болезни [47, 48] описано снижение содержания фосфолипидов, эфиров холестерина, а также количества эссенциальных (ω 3 и ω 6) полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

Продемонстрировано снижение количества арахидоновой кислоты (C20:4n6) на 55.7%, линолевой кислоты (C18:2n6) на 31.6%, при этом количество эйкозатриеновой кислоты (C20:3n3) было снижено на 49.5%, а количество пальмитиновой (C16:0) и олеиновой (C18:1n9) увеличено на 12.1 и 63.0% соответственно [49]. Такая картина может быть обусловлена повышенным окислением ПНЖК и увеличением продукции провоспалительного простагландина E2 (PG-E2) и тромбоксанов [50], а увеличение соотношения ω 6/ ω 3 ПНЖК может указывать на провоспалительную направленность этих изменений, поскольку биологически активные метаболиты, продуцирующиеся из ω 3 ПНЖК, обладают противовоспалительной активностью, а продукты ω 6 ряда, напро-

тив, — провоспалительной активностью [51]. Такая точка зрения подтверждается позитивными результатами использования $\omega 3$ ПНЖК для лечения ультрафиолетовых ожогов [52] и резолвина D2 (продукт $\omega 3$ ПНЖК) для экспериментального лечения глубоких кожных ожогов [53].

Помимо указанного известно, что кожные покровы являются гормонально активной тканью, способной продуцировать адренкортикотропный гормон и кортизол [54], являющиеся чрезвычайно важными регуляторами стрессорного обмена веществ. Возникающий при ожогах гормональный дисбаланс и разрыв взаимодействий в гипоталамо-гипофизарной оси [55] могут быть обусловлены, в том числе, и нарушением продукции гормонов в поврежденных кожных покровах. С учетом того, что кортизол синтезируется из холестерина, вторичное снижение его содержания в отсроченном послеожоговом периоде может способствовать развитию гормонального дисбаланса и послужить причиной сниженной реакции надпочечников на введение адренкортикотропного гормона, а снижение содержания самого адренкортикотропного гормона [56] — следствием нарушения его продукции в кожных покровах.

Таким образом, вовлечение вторичных изменений липидного обмена в патогенетические механизмы ожоговой болезни не вызывает сомнения и должно учитываться при разработке новых способов ее лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ В ТЕРАПИИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

Умеренное образование АФК необходимо для нормального функционирования клетки, так как некоторые из АФК выполняют роль мессенджеров в сигнальной системе клетки (например, пероксид водорода). Повышенное образование АФК приводит к деструктивным процессам. Зависимость течения клеточных процессов от уровня внутриклеточных АФК можно проследить на примере лизосомального экзоцитоза. Лизосомы играют ключевую роль при восстановлении клеточных компонентов, быстро устраняя поврежденные компоненты. Так, было показано, что действие АФК на лизосомальный экзоцитоз имеет двухфазный характер: в то время как небольшие количества АФК активируют экзоцитоз через активацию специфических ионных каналов TRPML1, высокие концентрации АФК ингибируют этот процесс [57].

Важность поддержания физиологически допустимого уровня АФК для предотвращения развития патологических процессов в клетке, как было

описано выше, неоспорима. Для контроля над уровнем АФК внутри клеток существует антиоксидантная система, состоящая из ряда ферментов (супероксиддисмутаза, пероксидаза, пероксиредоксины, каталаза и др.) и низкомолекулярных соединений (глутатион, восстановленные пиридиннуклеотиды (НАДФН и НАДН), убихинон, мочевая кислота). Однако в условиях интенсивного окислительного стресса ресурсов собственной антиоксидантной системы клетки становится недостаточно. Для борьбы с окислительным стрессом при различных заболеваниях и травмах используют экзогенные антиоксиданты.

Учитывая значительную роль активации свободнорадикальных процессов в формировании СПОД при ожогах, были предприняты попытки использования антиоксидантов при лечении ожоговой болезни. Так, в исследовании [56] для лечения пациентов с ожогами использовали 10 мл антиоксидантной смеси, включавшей 100 мг сквалена, 30 мг витамина С, 10 мг коэнзима Q₁₀, 5 мг цинка, 3.6 мг бета-каротина, 30 мг биофлавоноидов и 55 мкг селена. Однако пероральный прием этих антиоксидантов не привел к значимым изменениям в про- и антиоксидантной системе обследованных. В работе [58] на ожоговую поверхность наносили липосомы с дигидрохверцитином и глицином. Используемая липосомальная композиция вызывала улучшение регенерации кожи и восстанавливала волосные фолликулы и сальные железы.

Однако для защиты плазматических мембран и митохондрий в первую очередь необходимы липофильные антиоксиданты — молекулы, способные проникать в мембраны и защищать их от перекисного окисления липидов. Перспективными кандидатами на роль таких соединений являются природные хиноны — убихинон и пластохинон, а также их синтетические производные (рис. 2).

Общими структурными элементами этих соединений являются хиноновая гидрофильная «голова» и гидрофобный «хвост», чаще всего изопреноидный, но в синтетических аналогах имеющих иное строение. Такая структура обеспечивает хинонам амфифильность, что хорошо сказывается на их способности проникать в мембраны. Хиноны функционируют в качестве переносчиков электронов, кроме того, выполняют антиоксидантную функцию, а также обладают мембраностабилизирующим действием. Антиоксидантную функцию хиноны осуществляют, в основном, за счет хиноновой «головы», которая играет роль редокс-активного центра и вступает в окислительно-восстановительные реакции. Антиоксидантная роль «хвоста» хинонов была продемонстрирована для пластохинона: в модельных системах было показано, что изопреноидный «хвост» способен нейтрализовать синглетный

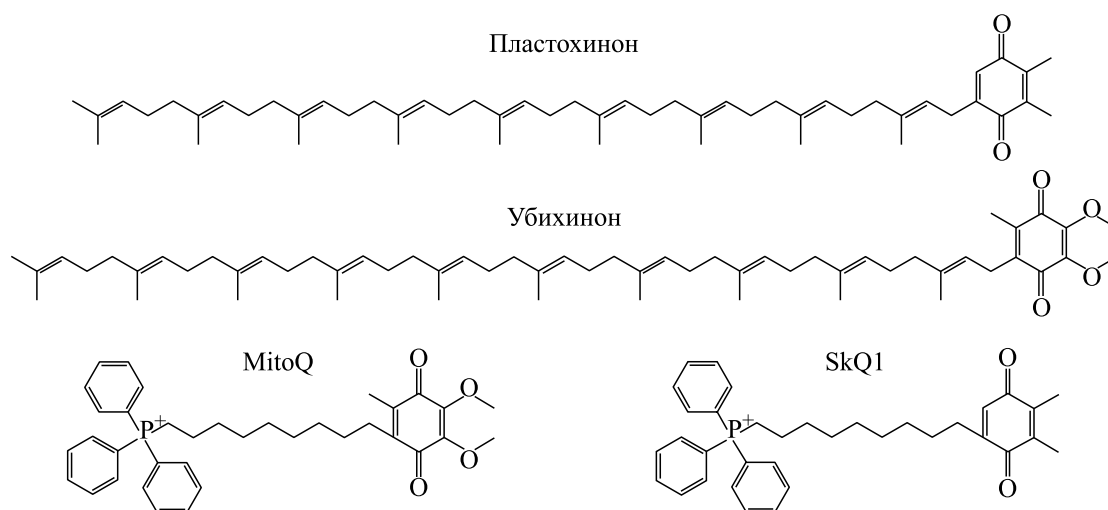


Рис. 2. Структурные формулы пластохинона, убихинона, митохондриально-направленного производного убихинона – MitoQ, митохондриально-направленного производного пластохинона – SkQ1.

кислород по химическому механизму с образованием пероксида водорода, при этом сам пластохинон превращается в гидроксипластохинон (так называемый пластохинон С). Для мембраностабилизирующих свойств хинонов важна и хиноновая составляющая, и боковая изопреноидная цепь. На модельных липидных везикулах, имитирующих состав плазматических мембран *E. coli*, было продемонстрировано [59], что убихинон повышает устойчивость мембран в условиях осмотического стресса посредством двух механизмов: полярная «голова» убихинона обеспечивает снижение коэффициента проницаемости мембраны за счет увеличения порядка упаковки липидов, а изопреноидный «хвост» создает внутримембранное давление, препятствующее потере воды.

Убихинон, также известный как коэнзим Q₁₀ (рис. 2), представляет собой 2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинон с десятичленной изопреноидной цепью. Основная функция убихинона в клетке – перенос электронов в электрон-транспортных цепях. Наибольшее его количество в клетке обнаружено во внутренней мембране митохондрий, где он является одним из участников дыхательной электрон-транспортной цепи. Убихинон содержится также в липопротеинах низкой плотности, плазме крови и во всех клеточных мембранах, в том числе – в плазматической мембране [60], где он участвует в работе коротких электрон-транспортных цепей, обеспечивая перенос электронов от внутриклеточных восстановленных пиридинных нуклеотидов к внешним окислителям [61].

Убихинон регулирует уровень АФК во всех мембранах клетки [62–64], в том числе – посредством восстановления токоферола [63, 65, 66]; прекращает перекисное окисление липидов по-

средством реакции с его продуктами – пероксидными, алкоксильными и липидными радикалами, а также с супероксидным анион-радикалом [26, 67]. Убихинон плазматической мембраны предотвращает апоптоз, вызванный накоплением церамида в клетке [68]; уменьшает повреждение ДНК, вызванное ультрафиолетовым облучением, в кератиноцитах человека *in vitro* [69], ингибирует апоптоз, вызванный окислительным стрессом [60].

Исследование действия убихинона при ожогах также показало положительный эффект. Авторы работы [39] вводили убихинон в дозе 4 мг/кг внутривенно крысам с ожогом третьей степени (аналог внутривенного введения). Оценка действия убихинона показала, что у таких животных снижалось поражение печени за счет уменьшения активности продукции активных форм кислорода, сохранения целостности и функции митохондрий, уменьшения активности образования мтДНК и последующей активации NLRP3. В исследовании [70], проведенном на мышах, было продемонстрировано, что использование восстановленного убихинона (убигидрохинона) при ожогах 30% кожных покровов может существенно снизить митохондриальную дисфункцию и воспалительные реакции в скелетных мышцах мышей. Было показано, что убигидрохинон предотвращает индуцированные ожоговой травмой морфологические изменения в митохондриях и значительно подавляет окислительный стресс. Данные, полученные на пациентах-добровольцах, свидетельствуют о том, что уровень общего убихинона у пациентов с ожоговой травмой ниже, чем у здоровых людей, и значительно повышается как в плазме, так и в мононуклеарных клетках периферической крови при его перо-

ральном введении больным [71, 72]. Однако, в отличие от экспериментов на животных, при этом не было выявлено какого-либо ощутимого вклада убихинона в улучшение прогноза пациентов с ожоговой травмой. Тем не менее, авторы данных исследований указывают на неравномерность и ограниченность исследуемых выборок пациентов и подчеркивают необходимость дальнейших исследований.

Структурным аналогом убихинона является пластохинон-9 (рис. 2), представляющий собой 2,3-диметил-1,4-бензохинон с девятичленным изопреноидным хвостом. Как и убихинон в дыхательной цепи, пластохинон выполняет роль мобильного липорастворимого переносчика электронов и протонов в фотосинтетической электрон-транспортной цепи организмов с окисленным типом фотосинтеза (высшие растения, зеленые водоросли и цианобактерии).

Фактически проявления антиоксидантных свойств пластохинона те же, что и убихинона: он прерывает перекисное окисление липидов [73], взаимодействует с продуктами перекисного окисления липидов, восстанавливает супероксидный анион-радикал до пероксида водорода H_2O_2 [74, 75]. Последнее свойство крайне важно, поскольку супероксидный анион-радикал образуется не только снаружи, в водной фазе, количество антиоксидантов в которой велико, но и внутри липидного бислоя мембран [76, 77], количество антиоксидантов в которых существенно ниже, чем в водной фазе. В фотосинтетических мембранах, в отличие от мембран животных клеток, в результате фотодинамической реакции пигментов (прежде всего хлорофиллов) происходит образование синглетного кислорода (1O_2) – одной из самых реакционноспособных и «губительных» для растений АФК. [78]. Пластохинон – эффективный нейтрализатор 1O_2 [79] и пигментов в триплетном состоянии, ответственных за продукцию 1O_2 [80].

На данный момент не существует данных об антиоксидантном действии природного пластохинона-9 на животные клетки. Поэтому перспективность его использования может быть лишь спрогнозирована на основании известных данных о его реакционной способности в отношении АФК в растениях и модельных системах. Тем не менее, считается, что пластохинон обладает более высокой антиоксидантной и низкой прооксидантной активностью, чем убихинон. Одна из возможных причин заключается в структурном отличии хиноновой «головы» пластохинона от убихинона – замене метоксильных групп на метильные и метильной на водород [81, 82].

Природные аналоги пластохинона-9, содержащиеся в некоторых водорослях, также прояв-

ляют антиоксидантные свойства. Так, аналоги пластохинона, выделенные из *Sargassum micracanthum* подавляли перекисное окисление липидов [83, 84]; аналоги из *Roldana barba-johannis* проявляли антиоксидантные и противовоспалительные свойства [85].

Ближайшими синтетическими аналогами убихинона и пластохинона являются соответственно MitoQ и SkQ1 (рис. 2). Эти соединения представляют собой митохондриально-направленные агенты с хиноновой «головой» убихинона и пластохинона, но с отличным от природных соединений «хвостом». В данных соединениях «хвост» представляет собой децильный линкер, к которому прикреплен трифенилфосфониевый катион, обеспечивающий молекулам направленный транспорт в митохондрии. Впервые такая концепция митохондриального таргетинга была предложена в работе [86]. SkQ1 был синтезирован под руководством академика В.П. Скулачева и является самым эффективным из всей линейки митохондриально-направленных хинонов. Примечательно то, что MitoQ и SkQ1 способны восстанавливаться и окисляться в дыхательной цепи митохондрий [87], что обеспечивает не только их способность проявлять высокую антиоксидантную активность за счет образования восстановленных форм – гидрохинонов, но также и их способность заменить убихинон при падении его содержания в клетке в стрессовых условиях. SkQ1 имеет более низкую прооксидантную активность, чем MitoQ, что поддерживает изложенное выше предположение о том, что пластохинон, вероятно, более эффективен как антиоксидант [88] по сравнению с убихиноном, и проявляет свое антиоксидантное действие при более низких концентрациях, чем MitoQ.

В литературе описан опыт применения как природного убихинона, так и его синтетического производного MitoQ при ожоговой болезни [39], а также синтетических производных пластохинона при реперфузионных поражениях головного мозга в экспериментах на животных [89] и гипотермическом хранении печени крыс [90]. Однако информация о применении природного пластохинона и его производных при ожоговых травмах отсутствует. Учитывая то, насколько важно поддерживать структурную и функциональную целостность как митохондрий, так и плазматических мембран при развитии СПОД в ответ на ожоговые поражения, применение как природных хинонов, так и их митохондриально-направленных производных может стать перспективным подходом в комплексной терапии ожоговых травм.

Исследование действия MitoQ при ожогах [39] не учитывало вторичные метаболические изменения липид-транспортной системы крови и свя-

занные с ними изменения эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот, носивших выраженный провоспалительный характер. В связи с этим в качестве системы доставки хинонов к клеткам целесообразно использование липосом, построенных из фосфатидилхолина, как основного носителя эссенциальных жирных кислот в организме. Помимо фосфатидилхолина, неотъемлемой частью липосом является холестерол [91], содержание которого, как было указано ранее, имеет обратную корреляционную зависимость с уровнем интерлейкина IL-6 и длительностью пребывания пациентов в стационаре. Кроме того, холестерол может быть использован для продукции кортизола и, таким образом, позитивно влиять на восстановление связи гипоталамо-гипофизарной оси и баланса стрессорных гормонов в целом. Однако в литературе есть указания и на возможные сложности с применением такой композиции. В работе [92], посвященной исследованию эффекта инкапсулированного в липосомы антиоксиданта SkQ1 на изолированные митохондрии, была обнаружена конкуренция в распределении SkQ1 между митохондриальными мембранами и липидными структурами. Это говорит о необходимости проведения исследований с широким спектром концентраций хинонов во избежание получения ложноотрицательного результата, связанного с распределением хинонов между мембранами клеток и липосомами.

Таким образом, представленный обзор описывает важность применения антиоксидантов, в частности хинонов, для предотвращения развития СПОД и других следствий ожоговых травм, а также указывает на необходимость дальнейших исследований, направленных на усиление защиты и регенерации кожных покровов при ожоговой болезни.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Государственная научная программа, тема № 122041100186-2).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. G. Jeschke, M. E. van Baar, M. A. Choudhry, et al., *Nat. Rev. Dis. Primers*, **6** (1), 11 (2020). DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5
2. P. B. Comish, D. Carlson, R. Kang, and D. Tang, *J. Immunol.*, **205** (5), 1189 (2020). DOI: 10.4049/jimmunol.2000439
3. A. J. Majmundar, W. J. Wong, and M. C. Simon, *Mol. Cell*, **40** (2), 294 (2010). DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.022
4. P. D'Arpa and K. P. Leung, *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, **6** (10), 330 (2017). DOI: 10.1089/wound.2017.0733
5. S. Patel, *Curr. Allergy Asthma Rep.*, **18** (11), 63 (2018). DOI: 10.1007/s11882-018-0817-3
6. J. M. Platnich and D. A. Muruve, *Arch. Biochem. Biophys.*, **670**, 4 (2019). DOI: 10.1016/j.abb.2019.02.008
7. C. Ott, K. Jacobs, E. Haucke, et al., *Redox Biol*, **2**, 411 (2014). DOI: 10.1016/j.redox.2013.12.016
8. D. Pantalone, C. Bergamini, J. Martellucci, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **22** (13), 7020 (2021). DOI: 10.3390/ijms22137020
9. M. P. Rowan, L. C. Cancio, E. A. Elster, et al., *Crit. Care*, **19**, 243 (2015). DOI: 10.1186/s13054-015-0961-2
10. A. Beiraghi-Toosi, R. Askarian, F. Sadrabadi Haghghi, et al., *Emerg. (Tehran)*, **6** (1), e54 (2018).
11. Н. Т. Ватугин, Г. А. Игнатенко, Г. Г. Тарадин и др., *Бюл. сибирской медицины*, **19** (4), 198 (2020).
12. J. A. Bortolin, H. T. Quintana, T. de C. Tomé, et al., *World J. Hepatol.*, **8** (6), 322 (2016). DOI: 10.4254/wjh.v8.i6.322
13. J. Ma, Y. Wang, Q. Wu, et al., *Burns*, **43** (5), 1011 (2017). DOI: 10.1016/j.burns.2017.01.028
14. C.-Y. Yuan, Q.-C. Wang, X.-L. Chen, et al., *Burns*, **45** (3), 641 (2019). DOI: 10.1016/j.burns.2018.09.017
15. J. Wu, M. Zhou, X. Yu, et al., *Minerva Med.*, **110** (6), 587 (2019). DOI: 10.23736/S0026-4806.19.06000-2
16. A. Niculae, I. Peride, M. Tiglis, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **23** (15), 8712 (2022). DOI: 10.3390/ijms23158712
17. A. V. Kozlov and J. Grillari, *Front Med (Lausanne)*, **9**, 806462 (2022). DOI: 10.3389/fmed.2022.806462
18. O. Cetinkale, A. Belce, D. Konukoglu, et al., *Burns*, **23** (2), 114 (1997). DOI: 10.1016/s0305-4179(96)00084-8
19. Y. K. Youn, G. J. Suh, S. E. Jung, et al., *J. Burn Care Rehabil.*, **19** (6), 542 (1998). DOI: 10.1097/00004630-199811000-00015
20. L. Guo, X. Wu, Y. Zhang, et al., *Hepatol. Res.*, **49** (3), 247 (2019). DOI: 10.1111/hepr.13315
21. J. Khanagavi, T. Gupta, W. S. Aronow, et al., *Arch. Med. Sci.*, **10** (2), 251 (2014). DOI: 10.5114/aoms.2014.42577
22. F. Dépret, W. F. Peacock, K. D. Liu, et al., *Ann. Intensive Care*, **9** (1), 32 (2019). DOI: 10.1186/s13613-019-0509-8
23. H. Illner and G. T. Shires, *Circ. Shock*, **9** (3), 259 (1982).
24. I. Alican, E. E. Unlüer, C. Yeğen, and B. C. Yeğen, *Peptides*, **21** (8), 1265 (2000). DOI: 10.1016/s0196-9781(00)00268-0

25. A. Weidinger, A. Müllebner, J. Paier-Pourani, et al., *Antioxid. Redox Signal.*, **22** (7), 572 (2015). DOI: 10.1089/ars.2014.5996
26. A. Maroz, R. F. Anderson, R. A. J. Smith, and M. P. Murphy, *Free Radic. Biol. Med.*, **46** (1), 105 (2009). DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.033
27. H. Nakazawa, K. Ikeda, S. Shinozaki, et al., *Sci. Rep.*, **7** (1), 6618 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-07011-3
28. S.-X. Guo, H.-L. Zhou, C.-L. Huang, et al., *Mar. Drugs*, **13** (4), 2105 (2015). DOI: 10.3390/md13042105
29. L. Li, J. Zhang, Q. Zhang, et al., *Burns Trauma*, **7**, 8 (2019). DOI: 10.1186/s41038-019-0146-3
30. T. Chao, B. I. Gómez, T. C. Heard, et al., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **317** (6), C1229 (2019). DOI: 10.1152/ajpcell.00224.2019
31. J. J. Wen, C. B. Cummins, and R. S. Radhakrishnan, *Int. J. Mol. Sci.*, **21** (7), E2350 (2020). DOI: 10.3390/ijms21072350
32. J. B. Perry, G. N. Davis, M. E. Allen, et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **135**, 160 (2019). DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.08.010
33. Q. Zang, D. L. Maass, J. White, and J. W. Horton, *J. Appl. Physiol.*, **102** (1), 103 (2007). DOI: 10.1152/jap-physiol.00359.2006
34. X. Lu, T. Costantini, N. E. Lopez, et al., *J. Cell. Mol. Med.*, **17** (5), 664 (2013). DOI: 10.1111/jcmm.12049
35. R. Xiao, M. Teng, Q. Zhang, et al., *PLoS One*, **7** (6), e39488 (2012). DOI: 10.1371/journal.pone.0039488
36. J. Marín-García and M. J. Goldenthal, *J. Card. Fail.*, **8** (5), 347 (2002). DOI: 10.1054/jcaf.2002.127774
37. E. P. K. Yu and M. R. Bennett, *Free Radic. Biol. Med.*, **100**, 223 (2016). DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.011
38. R. Yue, X. Xia, J. Jiang, et al., *J. Cell Physiol.*, **230** (9), 2128 (2015). DOI: 10.1002/jcp.24941
39. Y. Wu, C. Hao, X. Liu, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **80**, 106189 (2020). DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106189
40. W.-J. Zhang, Z.-M. Fang, and W.-Q. Liu, *Parasit. Vectors*, **12** (1), 29 (2019). DOI: 10.1186/s13071-018-3223-8
41. A. P. West and G. S. Shadel, *Nat. Rev. Immunol.*, **17** (6), 363 (2017). DOI: 10.1038/nri.2017.21
42. G. L. Vega, P. Alaupovic, Z. J. Zhang, et al., *J. Burn Care Rehabil.*, **9** (1), 18 (1988). DOI: 10.1097/00004630-198801000-00006
43. F. Rassoul, V. Richter, C. Kistner, et al., *West Ind. Med. J.*, **58** (5), 417 (2009).
44. B. R. Gordon, T. S. Parker, D. M. Levine, et al., *Crit. Care Med.*, **24** (4), 584 (1996). DOI: 10.1097/00003246-199604000-00006
45. B. R. Gordon, T. S. Parker, D. M. Levine, et al., *Crit. Care Med.*, **29** (8), 1563 (2001). DOI: 10.1097/00003246-200108000-00011
46. H. E. C. Vanni, B. R. Gordon, D. M. Levine, et al., *J. Burn Care Rehabil.*, **24** (3), 133 (2003). DOI: 10.1097/01.BCR.0000066812.96811.28
47. E. J. Coombes, P. G. Shakespeare, and G. F. Batstone, *J. Trauma*, **20** (11), 971 (1980). DOI: 10.1097/00005373-198011000-00012
48. R. L. Harris, G. L. Cottam, J. M. Johnston, and C. R. Baxter, *J. Trauma*, **21** (1), 13 (1981). DOI: 10.1097/00005373-198101000-00002
49. O. Cetinkale and Z. Yazici, *Burns*, **23** (5), 392 (1997). DOI: 10.1016/s0305-4179(97)89764-1
50. J. T. Grbic, J. A. Mannick, D. B. Gough, and M. L. Rodrick, *Ann. Surg.*, **214** (3), 253 (1991). DOI: 10.1097/00006558-199109000-00008
51. K. L. Fritsche, *Adv. Nutr.*, **6** (3), 293S (2015). DOI: 10.3945/an.114.006940
52. A. Nicolaou, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **88** (1), 131 (2013). DOI: 10.1016/j.plefa.2012.03.009
53. S. Bohr, S. J. Patel, D. Sarin, et al., *Wound Repair Regen.*, **21** (1), 35 (2013). DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00853.x
54. G. Talabér, M. Jondal, and S. Okret, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **380** (1–2), 89 (2013). DOI: 10.1016/j.mce.2013.05.007
55. T. L. Palmieri, S. Levine, N. Schonfeld-Warden, et al., *J. Burn Care Res.*, **27** (5), 742 (2006). DOI: 10.1097/01.BCR.0000238098.43888.07
56. E. Raposio, M. P. Grieco, and E. Caleffi, *J. Plast. Surg. Hand Surg.*, **51** (6), 393 (2017). DOI: 10.1080/2000656X.2017.1281821
57. S. Ravi, K. A. Peña, C. T. Chu, and K. Kiselyov, *Cell Calcium*, **60** (5), 356 (2016). DOI: 10.1016/j.ceca.2016.08.002
58. A. A. Naumov, Y. V. Shatalin, T. K. Sukhomlin, and M. M. Potselueva, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **147** (4), 531 (2009). DOI: 10.1007/s10517-009-0543-x
59. E. K. Eriksson, K. Edwards, P. Grad, et al., *Biochim. Biophys. Acta - Biomembranes*, **1861** (7), 1388 (2019). DOI: 10.1016/j.bbmem.2019.04.008
60. J. M. Villalba and P. Navas, *Antioxid. Redox Signal.*, **2** (2), 213 (2000). DOI: 10.1089/ars.2000.2.2-213
61. J. M. Villalba, F. Navarro, F. Córdoba, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92** (11), 4887 (1995). DOI: 10.1073/pnas.92.11.4887
62. E. Cadenas, P. Hochstein, and L. Ernster, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, **65**, 97 (1992). DOI: 10.1002/9780470123119.ch3
63. R. E. Beyer, *J. Bioenerg. Biomembr.*, **26** (4), 349 (1994). DOI: 10.1007/BF00762775
64. A. M. James, R. A. J. Smith, and M. P. Murphy, *Arch. Biochem. Biophys.*, **423** (1), 47 (2004). DOI: 10.1016/j.abb.2003.12.025
65. V. Kagan, E. Serbinova, and L. Packer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **169** (3), 851 (1990). DOI: 10.1016/0006-291x(90)91971-t
66. P. J. Quinn, J. P. Fabisiak, and V. E. Kagan, *Biofactors*, **9** (2–4), 149 (1999). DOI: 10.1002/biof.5520090209
67. M. Bentinger, K. Brismar, and G. Dallner, *Mitochondrion*, **7 Suppl**, S41 (2007). DOI: 10.1016/j.mito.2007.02.006
68. M. P. Barroso, C. Gómez-Díaz, J. M. Villalba, et al., *J. Bioenerg. Biomembr.*, **29** (3), 259 (1997). DOI: 10.1023/a:1022462111175
69. M. Inui, M. Ooe, K. Fujii, et al., *Biofactors*, **32** (1–4), 237 (2008). DOI: 10.1002/biof.5520320128
70. H. Nakazawa, K. Ikeda, S. Shinozaki, et al., *FEBS OpenBio*, **9** (2), 348 (2019). DOI: 10.1002/2211-5463.12580

71. M. W. Donnino, S. J. Mortensen, L. W. Andersen, et al., *Crit. Care*, **19**, 275 (2015). DOI: 10.1186/s13054-015-0989-3
72. N. Kuriyama, T. Nakamura, H. Nakazawa, et al., *Metabolites*, **12** (7), 613 (2022). DOI: 10.3390/metabol2070613
73. U. Maciejewska, L. Polkowska-Kowalczyk, E. Swiezewska, and A. Szkopinska, *Acta Biochim. Polonica*, **49** (3), 775 (2002). DOI: 10.18388/abp.2002_3785
74. M. Mubarakshina, S. Khorobrykh, and B. Ivanov, *Biochim. Biophys. Acta - Bioenergetics*, **1757** (11), 1496 (2006). DOI: 10.1016/j.bbabi.2006.09.004
75. M. M. Mubarakshina and B. N. Ivanov, *Physiologia Plantarum*, **140** (2), 103 (2010). DOI: 10.1111/j.1399-3054.2010.01391.x
76. M. Kozuleva, I. Klenina, I. Proskuryakov, et al., *FEBS Lett.*, **585** (7), 1067 (2011). DOI: 10.1016/j.febslet.2011.03.004
77. M. Kozuleva, I. Klenina, I. Mysyn, et al., *Free Radic. Biol. Med.*, **89**, 1014 (2015). DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.08.016
78. C. Triantaphylidès, M. Krischke, F. A. Hoeberichts, et al., *Plant Physiol.*, **148** (2), 960 (2008). DOI: 10.1104/pp.108.125690
79. J. Kruk and A. Trebst, *Biochim. Biophys. Acta*, **1777** (2), 154 (2008). DOI: 10.1016/j.bbabi.2007.10.008
80. S. Rajagopal, E. A. Egorova, N. G. Bukhov, and R. Carpentier, *Biochim. Biophys. Acta*, **1606** (1–3), 147 (2003). DOI: 10.1016/s0005-2728(03)00111-7
81. V. P. Skulachev, Y. N. Antonenko, D. A. Cherepanov, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **1797** (6–7), 878 (2010). DOI: 10.1016/j.bbabi.2010.03.015
82. S. Kishi, K. Saito, Y. Kato, and H. Ishikita, *Photosynth. Res.*, **134** (2), 193 (2017). DOI: 10.1007/s11120-017-0433-4
83. M. Iwashima, J. Mori, X. Ting, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **28** (2), 374 (2005). DOI: 10.1248/bpb.28.374
84. J. Mori, M. Iwashima, H. Wakasugi, et al., *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **53** (9), 1159 (2005). DOI: 10.1248/cpb.53.1159
85. A. L. Pérez-Castorena, A. Arciniegas, M. T. Apan, et al., *Planta Med.*, **68** (7), 645 (2002). DOI: 10.1055/s-2002-32890
86. R. J. Burns, R. A. Smith, and M. P. Murphy, *Arch. Biochem. Biophys.*, **322** (1), 60 (1995). DOI: 10.1006/abbi.1995.1436
87. G. F. Kelso, C. M. Porteous, C. V. Coulter, et al., *J. Biol. Chem.*, **276** (7), 4588 (2001). DOI: 10.1074/jbc.M009093200
88. Y. N. Antonenko, A. V. Avetisyan, L. E. Bakeeva, et al., *Biochemistry (Moscow)*, **73** (12), 1273 (2008). DOI: 10.1134/s0006297908120018
89. D. N. Silachev, E. Y. Plotnikov, L. D. Zorova, et al., *Molecules*, **20** (8), 14487 (2015). DOI: 10.3390/molecules200814487
90. D. V. Cherkashina, I. A. Sosimchik, O. A. Semenchenko, et al., *Biochemistry (Moscow)*, **76** (9), 1022 (2011). DOI: 10.1134/S0006297911090069
91. P. Nakhaei, R. Margiana, D. O. Bokov, et al., *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **9**, 705886 (2021). DOI: 10.3389/fbioe.2021.705886
92. Y. N. Antonenko, I. V. Perevoshchikova, T. I. Rokitskaya, et al., *J. Bioenerg. Biomembr.*, **44** (4), 453 (2012). DOI: 10.1007/s10863-012-9449-9

Pathogenetic Mechanisms of Burn Disease Associated with Oxidative Membrane Damage and Ways of Their Correction

D.V. Vilyanen*, **N.I. Pashkevich****, **M.M. Borisova-Mubarakshina***, and **S.S. Osochuk****

**Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, prosp. Frunze 27, Vitebsk, 210009 Republic of Belarus*

***Institute of Fundamental Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 2, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

Despite significant progress in the treatment of burn disease, mortality in this pathology can exceed 50% owing to the development of multiple organ dysfunction syndrome when more than 30% of the body surface area is affected. The review describes the most important molecular and biological mechanisms that underlie the development of multiple organ dysfunction syndrome in which free-radicals cause damage to plasma membranes, mitochondria, damaged mitochondria generate other free radicals, mitochondrial DNA is modified and used as a trigger of inflammatory processes in peripheral organs and systems. Secondary changes in the system of lipid transport in the blood and their role in generalization of multiple organ failure and hormonal imbalance are considered. In view of pathogenic metabolic shifts, use of antioxidants (such as quinones) in combination with lipid metabolism modulators is a reasonable strategy to reduce the activity of the inflammatory process and hormonal imbalance in the treatment of burn disease.

Keywords: burn disease, reactive oxygen species, oxidative stress, multiple organ dysfunction syndrome, antioxidants, plastoquinone