

## СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА В СОСТАВЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ: СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т.А. Пушкина<sup>1</sup>, Э.С. Токаев<sup>2</sup>, Т.С. Попова<sup>3</sup>, Е.Н. Бородина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России

<sup>2</sup> ООО «Академия-Т»

<sup>3</sup> ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Российская Федерация

## SUPEROXIDE DISMUTASE AS A COMPONENT OF ANTIOXIDANT THERAPY: CURRENT STATE OF THE ISSUE AND PROSPECTS. A LITERATURE REVIEW

T.A. Pushkina<sup>1</sup>, E.S. Tokayev<sup>2</sup>, T.S. Popova<sup>3</sup>, E.N. Borodina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal Medical and Biophysical Center n.a. A.I. Burnazyan, Moscow

<sup>2</sup> ООО (LLC) Academia-T, Moscow

<sup>3</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

### РЕЗЮМЕ

Окислительный стресс, развивающийся при многих заболеваниях, является нарушением баланса между прооксидантами и антиоксидантными защитными механизмами организма. Антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (СОД), играют ключевую роль в снижении окислительного стресса в естественных условиях. Таким образом, уменьшение образования активных форм кислорода, а также активации процессов перекисного окисления липидов за счет экзогенного поступления СОД могло бы стать эффективным методом профилактики и лечения ряда заболеваний. В данной работе мы предлагаем обзор результатов экспериментальных и клинических исследований по использованию внутривенно вводимых препаратов и пищевых добавок, содержащих СОД, при лечении воспалительных, инфекционных, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. В результате введения СОД большинство авторов наблюдали увеличение содержания эндогенных антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы, глутатионпероксидазы), т.е. стимуляцию эндогенной антиоксидантной защиты, и, следовательно, снижение уровня окислительного стресса, что может объяснять механизмы положительных наблюдаемых эффектов.

### Ключевые слова:

окислительный стресс, антиоксиданты, супероксиддисмутаза, антиоксидантные ферменты, каталаза, глутатионпероксидаза, эксперименты, клиника.

### ABSTRACT

Oxidative stress, developing in many diseases, is an imbalance between pro-oxidants and antioxidant defense mechanisms of the body. Antioxidant enzymes such as superoxide dismutase (SOD) play a key role in reduction of oxidative stress in vivo. Thus, a decrease in formation of reactive oxygen species (ROS), as well as activation of lipid peroxidation (LPO) due to exogenous SOD intake could be an effective method of prevention and treatment of some diseases. In this paper, we provide an overview of the results of experimental and clinical studies on the use of intravenous drugs and dietary supplements, containing SOD, in the treatment of inflammatory, infectious, cardiovascular and neurodegenerative diseases. As a result of SOD administration, the majority of authors observed an increase in the content of endogenous antioxidant enzymes (SOD, catalase, glutathione peroxidase), i.e., stimulation of endogenous antioxidant defence and consequent reduction of oxidative stress, which may explain mechanisms of positive effects observed.

### Keywords:

oxidative stress, antioxidants, superoxide dismutase, antioxidant enzymes, catalase, glutathione peroxidase, experiments, clinic.

АФК — активные формы кислорода  
ПОЛ — перекисное окисление липидов  
СОД — супероксиддисмутаза  
КАТ — каталаза

АО — антиоксиданты  
АТФ — аденозинтрифосфат  
ARE — адаптивный антиоксидантный ответ

Одним из главных механизмов неспецифической защиты органов и тканей от неблагоприятных факторов является активность антиоксидантных систем, защищающих живые клетки от свободнорадикального повреждения. Установлено, что механизмы антиоксидантной защиты универсальны для всех живых

клеток, независимо от структурно-тканевой организации [1, 2].

По мере развития современных представлений становится все более понятной роль окислительного стресса, представляющего собой дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантными защитными меха-

низмами организма как центрального звена патогенеза ряда острых и хронических состояний и заболеваний, таких как рак, атеросклероз, диабет, нейродегенеративные повреждения, ишемия, травма, обструктивные заболевания легких и др. [3, 4].

Прооксидантные элементы включают все факторы, которые играют активную роль в повышенном образовании свободных радикалов или других активных форм кислорода (АФК). В этом случае могут участвовать как клеточные механизмы (дефекты в митохондриальном дыхании, специфические ферменты), так и экзогенные.

Одним из важнейших последствий образования АФК является избыточная и неконтролируемая активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Избыточная активация ПОЛ может возникать вследствие резких изменений кислородного режима клетки. При том, что гипероксия является причиной временного усиления процессов ПОЛ, стойкая гипоксия приводит к лавинообразному накоплению токсичных продуктов перекисного окисления. Продукция АФК, и, соответственно, интенсивность процессов ПОЛ в клетках, резко возрастают при действии на организм различных стрессорных факторов химической, физической и биологической природы [5–7].

В конечном итоге все эти воздействия могут приводить к напряжению и последующей декомпенсации механизмов антиоксидантной защиты организма и развитию оксидативного стресса, проявляющегося на клеточном, тканевом и органном уровнях [8, 9].

Для большинства заболеваний оксидативный стресс является следствием основной патологии; неконтролируемое распространение токсичных радикалов вызывает больше клеточных повреждений, чем основное заболевание. Оксидативный стресс участвует в возникновении генерализованных изменений проницаемости капилляров и тканевой диффузии, что характерно для полиорганной недостаточности [10–12].

АФК и продукты ПОЛ оказывают прямое деструктивное действие на внутренние органы и приводят к развитию полиорганной недостаточности после тяжелых травм и обширных ожогов [8].

Многочисленные публикации обзорного и экспериментального характера, а также клинические исследования свидетельствуют о фундаментальном значении АФК и ПОЛ в патогенезе различных заболеваний.

Фармакологическое действие антиоксидантов обусловлено их способностью связывать свободные радикалы, разрушающие генетический аппарат клетки и структуру их мембран, и уменьшать интенсивность окислительных процессов в организме. Основными положительными свойствами антиоксидантов являются следующие [13–15]:

- замедление процессов старения клеточных мембран, структур самих клеток и, следовательно, всего организма в целом;
- повышение устойчивости к воздействию ионизирующего излучения и других вредных факторов внешней среды;
- усиление иммунитета;
- нормализация функции сердечно-сосудистой и нервной систем;
- антиканцерогенное действие.

Главным механизмом антиоксидантной защиты в естественных условиях является фермент супероксиддисмутаза (СОД), окислительная способность которой позволяет инактивировать свободные радикалы в месте образования, не допуская их диффузии.

Антиоксидантный фермент СОД был открыт в 1968 г. в США, что превратило «теорию свободных радикалов и токсичности кислорода» в «супероксидную теорию токсичности кислорода». *J.M. McCord* и *I. Fridovich* сумели охарактеризовать фермент СОД, выделив его из бычьих эритроцитов [16–18]. Авторы впервые доказали, что СОД содержат металлы, необходимые для их каталитической функции, — медь и цинк. Существует также марганецсодержащий фермент СОД, обнаруженный в печени крыс и человека. В бактериальных клетках обнаружен железосодержащий фермент СОД [19].

#### ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ СОД

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали благотворное влияние применения бычьей Cu/Zn-СОД при некоторых расстройствах дыхательной системы.

В экспериментах на животных было показано, что введение СОД способно обеспечивать защиту организма в отношении легочной формы токсичности кислорода [20, 21].

*A.H. Assa'ad et al.* (1998) показали ослабление хронической аллергической астмы у кроликов после внутривенной инъекции бычьей Cu/Zn-СОД [22]. *K. Tanaka et al.* (2011) установили, что ингаляционное или внутривенное введение человеческой Cu/Zn-СОД защищает мышей от эмфиземы легких [23]. И, наконец, *J.B. Laurson et al.* (1997) было показано, что при внутритрахеальном введении человеческой Cu/Zn-СОД уменьшались проявления респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных детей [24].

Несколько групп также показали положительный эффект внутривенной инъекции Cu/Zn-СОД при повреждениях нервной ткани и нервной деятельности. Что касается защиты нервной ткани, то *T.M. Wengenack et al.* (1997) продемонстрировали увеличение выживаемости крысиных нейронов CA1 после внутривенной инъекции бычьей Cu/Zn-СОД при глобальной ишемии головного мозга [25].

Несколько исследований при заболеваниях суставов у людей также показали положительные эффекты применения бычьей Cu/Zn-СОД после их внутрисуставного введения: в коленный сустав [26], в сустав пальца [27] и локтевой сустав [28].

*M.C. Vozenin-Brotans et al.* (2001) продемонстрировали противовоспалительное действие бычьей Cu/Zn-СОД на модели кожного фиброза методом *co-culture* (уменьшение экспрессии трансформирующего ростового фактора, бета 1 и уменьшение уровней внеклеточных компонентов матрикса, таких как коллаген) [29].

*M.A. Edeas et al.* (1997) показали, что бычья Cu/Zn-СОД ингибирует репликацию ВИЧ, и что передача вируса невозможна в присутствии этого фермента [30]. Они также продемонстрировали, аналогично результатам *Y. Takehara et al.* (1994), то, что бычья Cu/Zn-СОД предохраняет ДНК [31].

Другие авторы показали, что инъекции бычьей или человеческой Cu/Zn-СОД приводят к снижению кровяного давления у крыс с моделью гипертонии [32].

В 1994 г. был разработан первый отечественный препарат СОД, получаемый из эритроцитов человека. Положительный эффект длительной внутривенной инфузии препарата в дозе 2–4 мг/ч был продемонстрирован у пациентов с обширными ожогами, механическими травмами, респираторным дистресс-синдромом, при инфекционных и токсических поражениях

печени, а также постишемических реперфузионных повреждениях внутренних органов и конечностей [8].

В то же время следует отметить, что наличие большого числа аллергических реакций, связанных с применением препаратов на основе бычьей СОД, и потенциальная опасность, так или иначе присущая препаратам крови человека, ограничивают терапевтическое применение как тех, так и других.

Развитие проблемы по изучению клинической эффективности СОД в 90-е годы XX столетия замедлилось в значительной мере из-за того, что с рынка была изъята СОД крупного рогатого скота. В последнее время в качестве источников СОД наиболее часто используются препараты, полученные из растений, чаще — выделенные из дынного концентрата, процесс получения экстракта из которого запатентован [9, 33, 34].

Во многих экспериментах и клинических исследованиях используется лиофилизированный сок дыни, полученный путем физической обработки конкретного сорта дынь, который содержит ферментные антиоксиданты (в основном СОД, 90 МЕ/мг) [32].

Многочисленные положительные эффекты применения СОД были получены при экспериментальном моделировании воспалительных заболеваний. Авторы эксперимента на крысах воспроизвели модель отека на лапе крысы, а затем убедительно продемонстрировали профилактический эффект СОД как на объем отека, так и на связанное с ним воспаление [35, 36].

Также противовоспалительные свойства применения СОД были выявлены у крыс в экспериментах на модели индуцированного полиартрита. При этом отмечалось, что многие клинические признаки, наблюдаемые у крыс, были очень похожи на признаки ревматических заболеваний человека [37].

Исследования углеводного и липидного обмена также продемонстрировали положительные эффекты введения СОД. Предотвращение безалкогольного стеатогепатита у животных, соблюдающих диету, которая вызывает ожирение, наблюдалось через 2–3 мес перорального применения СОД дыни. Эти исследования также показали, что СОД предотвращает увеличение массы тела и рост уровня в крови маркеров ожирения (холестерин, триглицериды, лептин) [35].

С целью оптимизации доставки СОД непосредственно в кишечник многие авторы разрабатывали защитные капсулы с различным покрытием. Наиболее часто пероральная добавка представляет собой СОД дыни, капсулированную растительным маслом или гуммиарабиком, которые могут обладать антиоксидантными свойствами [9].

Среди различных систем доставки СОД нередко используют капсулы из биополимера глиадина пшеницы, которые представляют большему двойное преимущество: (I) они способны задерживать и освобождать активный ингредиент в процессе пищеварения и (II) у них наблюдаются биоадгезивные свойства, которые улучшают и/или способствуют доставке активного ингредиента в слизистую оболочку кишечника.

*C.V. Webb et al.* (2008) подтвердили эффективность перорального применения СОД дыни с глиадин комплексом у ВИЧ-инфицированных кошек [38].

Ряд авторов (*M.A. Milesi et al.*, 2009) наблюдали сочетание антиоксидантных и противовоспалительных свойств СОД дыни, капсулированной с глиадином [39]. Они также продемонстрировали, что при ее комбинации с глиадином активность СОД в процессе пищеварения сохраняется [40, 41].

Также было показано положительное воздействие СОД с глиадин-комплексом на сердечно-сосудистые заболевания. *K. Décordé et al.* (2009) показали, что пероральное введение СОД дыни животным, соблюдающим диету, которая вызывает атеросклероз, предотвращает отложение липидов в аорте [42].

Таким образом, помещение в капсулу СОД является целесообразным, так как улучшает условия ее перемещения по кишечнику.

#### ГИПОТЕЗА МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СОД

Оксидативный стресс сопровождает многие заболевания, в том числе сердечно-сосудистые, диабет, рак, артрит, нейродегенеративные расстройства, дыхательные заболевания и другие воспалительные заболевания, описанные выше (*S. Reuter et al.*, 2010; *A. Vaille*, 1990) [4, 43].

Антиоксидантные свойства СОД хорошо известны. Вследствие этого введение СОД гипотетически может действовать на понижение оксидативного стресса после его применения. Действительно, в большинстве случаев, которые были приведены в этом обзоре, авторы доказали уменьшение оксидативного стресса после применения СОД.

*I. Vouldoukis et al.* (2004) продемонстрировали как ингибирование супероксидного аниона, так и образование пероксинитрита посредством инкубации СОД в перитонеальных макрофагах мышей, предварительно активированных интерфероном- $\gamma$  (гамма) [44]. Уменьшение оксидативного стресса, индуцированного облучением, было показано на грызунах после нескольких применений СОД [45–47]. Также снижение оксидативного стресса, обусловленного иммобилизацией, наблюдалось в нервной ткани мышей, которым перорально вводили СОД [48]. И наконец, было показано, что пероральное употребление СОД приводит к падению содержания стрессовых белков (несколько белков теплового шока и синтазы оксида азота) в желудочно-кишечном тракте свиней после отъема от матери [49].

Некоторые авторы также приводят результаты, свидетельствующие об уменьшении проявлений воспаления после применения СОД.

*M.C. Vozenin-Brotans et al.* (2001) доказали снижение выраженности воспаления не только уменьшением уровня фактора некроза опухоли альфа, но и увеличением содержания интерлейкина-10 и противовоспалительного цитокина в условиях инкубации СОД в перитонеальных макрофагах мышей, предварительно активированных интерфероном- $\gamma$ . Они получили тот же результат и на мышах, которым внутрибрюшинно вводили интерферон- $\gamma$ , а затем в течение месяца перорально давали СОД [29].

Оксидативный стресс и воспаление тесно связаны друг с другом [4]. Воспаление является одним из проявлений оксидативного стресса, оно также активизирует генерацию медиаторов воспаления, таких как адгезия молекул интерлейкинов, которые, в свою очередь, были индуцированы оксидативным стрессом. Таким образом, наблюдаемое уменьшение интенсивности воспаления могло быть вызвано антиоксидантными свойствами применяемой СОД.

*F. Okada et al.* (2006) продемонстрировали увеличение активности эндогенной Mn-SOD в изолированных (отдельных) мышечных клетках после перорального применения инкапсулированной СОД в течение одного месяца [50].

Другие авторы подтвердили эту индукцию эндогенной СОД в некоторых тканях у животных, например эритроцитах кошек и плазме свиней [51].

Большинство исследователей также продемонстрировали в ответ на введение СОД индукцию глобальной антиоксидантной защиты, проявляющейся не только увеличением содержания эндогенной СОД, но также и эндогенной каталазы и глутатионпероксидазы [52]. И, наконец, некоторые исследования на людях подтвердили индукцию этих ферментов в плазме и трахеальной жидкости после применения СОД [53–55].

Индукция всех эндогенных антиоксидантных ферментов предотвращает дисбаланс соотношения СОД, каталазы и глутатионпероксидазы, наблюдающийся при различных заболеваниях. В самом деле, каталаза и глутатионпероксидаза препятствуют выработке перекиси водорода, образующейся после специфического воздействия СОД на активную форму кислорода в виде супероксиданиона ( $O_2^{\cdot-}$ ) [56].

Использование миметиков антиоксидантных ферментов и изучение их сверхэкспрессии показывает, что сходные эффекты наблюдаются после применения СОД. Эти результаты подтверждают выдвинутую в последнее время гипотезу о том, что экзогенная СОД может оказывать действие на стимуляцию эндогенных антиоксидантных ферментов, увеличивая содержание их в организме в несколько раз [57].

Индукция эндогенных антиоксидантных ферментов регулируется на уровне транскрипции посредством специфического гена-усилителя — элемента антиоксидантного ответа (*ARE*), активатора генов антиоксидантных ферментов. Транскрипция ядерного фактора, связанного с фактором E2 (*Nrf2*), была вовлечена в процесс в качестве белкового передатчика, взаимодействующего с *ARE*, для модуляции транскрипции генов, включающую в себя антиоксидантные ферменты и воспалительные белки [58–60].

Индукция эндогенной антиоксидантной защиты и, следовательно, уменьшение оксидативного стресса и воспаления, предположительно, объясняет эффекты, наблюдающиеся в различных патологических ситуациях. Таким образом, представлен оригинальный механизм действия, что позволяет предположить, что

экзогенные СОД могут иметь потенциальное применение в ситуациях с усилением оксидативного стресса.

Основные фундаментальные положения теории вопроса, опирающейся на результаты многолетних экспериментальных исследований по изучению механизмов внутрикишечного действия СОД, сводятся к следующему:

— Результаты исследований на нескольких экспериментальных моделях и на различных тканях-мишенях со всей очевидностью показали, что пероральная добавка СОД запускает каскад событий из кишечника, которые в конечном итоге вызывают экспрессию трех главных эндогенных антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы, глутатионпероксидазы) [52];

— Последние данные по изучению механизмов действия СОД свидетельствуют о том, что перорально вводимая СОД активирует иммунный ответ, приводящий к индукции *Nrf2*, фактора транскрипции, стимулирующего синтез первичных антиоксидантных ферментов в организме.

Индукция 3 ключевых антиоксидантных ферментов позволяет избежать ослабления естественной антиоксидантной защиты организма, которое наблюдалось при многочисленных дисфункциях органов и систем [54].

Таким образом, СОД действует на стимуляцию иммунного ответа и на экспрессию *Nrf2*. Стимуляция экспрессии СОД, каталазы и глутатионпероксидазы обеспечивает антиоксидантный и противовоспалительный эффект.

Вместе с тем, подводя итоги представленных выше материалов, следует отметить, что, несмотря на то, что некоторые исследования также подкрепляют гипотезу активации антиоксидантной защиты в результате применения экзогенной СОД, остаются до конца не изученными отдельные звенья и механизмы этого сложного процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

- Davies K.J. Oxidative stress: the paradox of aerobic life // *Biochem. Soc. Symp.* – 1995. – Vol. 61. – P. 1–31.
- Heilbronn L., Smith S.R., Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – Vol. 28, Suppl. 4. – S12–S21.
- Ozata M., Mergen M., Oktenli C., et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity // *Clin. Biochem.* – 2002. – Vol. 35, N. 8. – P. 627–631.
- Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? // *Free Radic. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 49, N. 11. – P. 1603–1616.
- Keaney J.F., Larson M.G., Vasan R.S., et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23, N. 3. – P. 434–439.
- Halliwel B. Oxidants and human disease: some new concepts // *FASEB J.* – 1987. – Vol. 1, N. 5. – P. 358–364.
- Olusi S.O. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26, N. 9. – P. 1159–1164.
- Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. – 128 с.
- Carlton J., Fouret G., Feillet-Coudray C., et al. Short-term assessment of toxicological aspects, oxidative and inflammatory response to dietary melon superoxide dismutase in rats // *Food Chem. Tox.* – 2013. – Vol. 55. – P. 323–328.
- Feillet-Coudray C., Sutra T., Fouret G., et al. Oxidative stress in rats fed a high-fat high-sucrose diet and preventive effect of polyphenols: involvement of mitochondrial and NAD(P)H oxidase systems // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 46, N. 5. – P. 624–632.
- Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114, N. 12. – P. 1752–1761.
- Muchova J., Sustrava M., Garaiova I., et al. Influence of age on activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in erythrocytes and neutrophils of down syndrome patients // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 31, N. 4. – P. 499–508.
- Nakajima S., Ohsawa I., Nagata K., et al. Oral supplementation with melon superoxide dismutase extract promotes antioxidant defences in the brain and prevents stress-induced impairment of spatial memory // *Behav. Brain Res.* – 2009. – Vol. 200, N. 1. – P. 15–21.
- Pincemail J., Bonjean K., Cayeux K., Defraigne J.-O. Physiological action of antioxidant defences // *Nutr. Clin. Metabol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 233–239.
- Scandalios J.G. Molecular genetics of superoxide dismutase in plants // *Oxidative stress and molecular biology of antioxidant defences* / ed. J.G. Scandalios. – New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997. – P. 527–568.
- McCord J.M. The evolution of free radicals and oxidative stress // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 108, N. 8. – P. 652–659.
- Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases // *Annu Rev. Biochem.* – 1995. – Vol. 64. – P. 97–112.
- Beyer W., Imlay J., Fridovich I. Superoxide dismutases // *Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol.* – 1991. – Vol. 40. – P. 221–253.
- Baret A., Jadot G., Michelson A.M. Pharmacokinetics and anti-inflammatory properties in the rat of superoxide dismutase (CuSODs and MnSOD) from various species // *Biochem. Pharmacol.* – 1984. – Vol. 33, N. 17. – P. 2755–2760.
- Clarke M.B., Wright R., Irwin D., et al. Sustained lung activity of a novel chimeric protein, SOD2/3, after intratracheal administration // *Free Radic. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 49, N. 12. – P. 2032–2039.
- Chan K., Kan Y.W. *Nrf2* is essential for protection against acute pulmonary injury in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1999. – Vol. 96, N. 22. – P. 12731–12736.
- Assa'ad A.H., Ballard E.T., Sebastian K.D., et al. Effect of superoxide dismutase on a rabbit model of chronic allergic asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 1998. – Vol. 80, N. 3. – P. 215–224.

23. Tanaka K., Tanaka Y., Miyazaki Y., et al. Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase on pulmonary emphysema // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2011. – Vol. 338, N. 3. – P. 810–818.
24. Laursen J.B., Rajagopalan S., Galis Z., et al. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, N. 3. – P. 588–593.
25. Wengenack T.M., Curran G.L., Poduslo J.F. Postischemic, systemic administration of polyamine modified superoxide dismutase reduced hippocampal CA1 neurodegeneration in rat global cerebral ischemia // *Brain Res.* – 1997. – Vol. 754, N. 1–2. – P. 46–54.
26. Gammer W., Broback L.G. Clinical comparison of orgotein and methylprednisolone acetate in the treatment of osteoarthritis of the knee joint // *Scand. J. Rheumatol.* – 1984. – Vol. 13, N. 2. – P. 108–112.
27. Talke M. Intra-articular therapy with superoxide dismutase (orgotein) or cortisone in rheumatoid and arthritic inflammatory finger joint lesions // *Handchir Mikročhir Plast Chir.* – 1984. – Vol. 16, N. 1. – P. 59–63.
28. McIlwain H., Silverfield J.C., Cheatum D.E., et al. Intra-articular orgotein in osteoarthritis of the knee: a placebo-controlled efficacy, safety, and dosage comparison // *Am. J. Med.* – 1989. – Vol. 87, N. 3. – P. 295–300.
29. Vozenin-Brotans M.C., Sivan V., Gault N., et al. Antifibrotic action of Cu/Zn SOD is mediated by TGF- $\beta$ 1 repression and phenotypic reversion of myofibroblasts // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 30, N. 1. – P. 30–42.
30. Edeas M.A., Emerit L., Khalifoun Y., et al. Clastogenic factors in plasma of HIV-1 infected patients activate HIV-1 replication in vitro: inhibition by superoxide dismutase // *Free Radic. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 23, N. 4. – P. 571–578.
31. Takehara Y., Yamaoka K., Sato E.F., et al. DNA damage by various forms of active oxygens and its inhibition by different scavengers using plasmid DNA // *Physiol. Chem. Phy. Med.* – 1994. – Vol. 26, N. 3. – P. 215–226.
32. Carillon J., Rugale C., Rouanet J.M., et al. Endogenous antioxidant defense induction by melon superoxide dismutase reduces cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats // *Int. J. Food Sci. Nutr.* – 2014. – Vol. 65, N. 5. – P. 602–609.
33. Décardé K., Ventura E., Lacan D., et al. A SOD rich melon extract ExtramelO prevents aortic lipids and liver steatosis in diet-induced model of atherosclerosis // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 20, N. 5. – P. 301–307.
34. Lacan D., Baccou J.C. High levels of antioxidant enzymes correlate with delayed senescence in nonnetted muskmelon fruits // *Planta.* – 1998. – Vol. 204, N. 3. – P. 377–382.
35. Perez-Carreras M., Del Hoyo P., Martin M.A., et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38, N. 4. – P. 999–1007.
36. Jadot G. Anti-inflammatory activity of superoxide dismutases studies on adjuvant induced polyarthritis in rats // *Free Rad. Res. Comms.* – 1985. – Vol. 2, N. 2. – P. 27–42.
37. Regnault C., Roch-Arveiller M., Tissot M., et al. Effect of encapsulation on the anti-inflammatory properties of superoxide dismutase after oral administration // *Clin. Chim. Acta.* – 1995. – Vol. 240, N. 2. – P. 117–127.
38. Webb C.B., Lehman T.L., McCord K.W. Effects of an oral superoxide dismutase enzyme supplementation on indices of oxidative stress, proviral load, and CD4:CD8 ratios in asymptomatic FIV-infected cats // *J. Feline Med. Surg.* – 2008. – Vol. 10, N. 5. – P. 423–430.
39. Milesi M.A., Lacan D., Brosse H., et al. Effect of an oral supplementation with a proprietary melon juice concentrate (Extramel®) on stress and fatigue in healthy people: a pilot, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Nutr J.* – 2009. – Vol. 8. – P. 40.
40. Esco R., Valencia J., Coronel P., et al. Efficacy of orgotein in prevention of late side effects of pelvic irradiation: a randomized study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 60, N. 4. – P. 1211–1219.
41. Dugas B. Glisodin®: A nutraceutical product that promote the oral delivery of superoxide dismutase // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 33. – P. S64.
42. Décardé K., Teissedre P.L., Sutra T., et al. Chardonnay grape seed procyanidin extract supplementation prevents high-fat diet-induced obesity in hamsters by improving adipokine imbalance and oxidative stress markers // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2009. – Vol. 53, N. 5. – P. 659–666.
43. Vaillat A., Jadot G., Elizagaray A. Anti-inflammatory activity of various superoxide dismutases on polyarthritis in the Lewis rat // *Biochem. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 39, N. 2. – P. 247–255.
44. Vouldoukis I., Lacan D., Kamate C., et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of a Cucumis melo LC extract rich in superoxide dismutase activity // *J. Ethnopharmacol.* – 2004. – Vol. 94, N. 1. – P. 67–75.
45. Arango M.A., Campanero M.A., Renedo M.J., et al. Gliadin nanoparticles as carriers for the oral administration of lipophilic drugs. Relationships between bioadhesion and pharmacokinetics // *Pharm. Res.* – 2001. – Vol. 18, N. 11. – P. 1521–1527.
46. Lund-Olesen K., Menander-Huber K.B. Intra-articular orgotein therapy in osteoarthritis of the knee. A double-blind, placebo-controlled trial // *Arzneimittelforschung.* – 1983. – Vol. 33, N. 8. – P. 1199–1203.
47. Antonic V., Rabbani Z.N., Jackson I.L., Vujaskovic Z. Subcutaneous administration of bovine superoxide dismutase protects lungs from radiation induced lung injury // *Free Radic. Res.* – 2015. – Vol. 49, N. 10. – P. 1259–1268.
48. Sorescu D., Griendling K.K. Reactive oxygen species, mitochondria, and NAD(P)H oxidases in the development and progression of heart failure // *Congest. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 8, N. 3. – P. 132–140.
49. Lallès J.P., Bosi P., Smidt H., Stokes C.R. Nutritional management of gut health in pigs around weaning // *Proc Nutr Soc.* – 2007. – Vol. 66, N. 2. – P. 260–268.
50. Okada F., Shionoya H., Kobayashi M., et al. Prevention of inflammation-mediated acquisition of metastatic properties of benign mouse fibrosarcoma cells by administration of an orally available superoxide dismutase // *Brit. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 94, N. 6. – P. 854–862.
51. Vouldoukis I., Conti M., Krauss P., et al. Supplementation with Gliadin-combined plant superoxide dismutase extract promotes antioxidant defences and protects against oxidative stress // *Phytother. Res.* – 2004. – Vol. 18, N. 12. – P. 957–962.
52. Lallès J.P., Lacan D., David J.C. A melon pulp concentrate rich in superoxide dismutase reduces stress proteins along the gastrointestinal tract of pigs // *Nutrition.* – 2011. – Vol. 27, N. 3. – P. 358–363.
53. Rosenfeld W.N., Davis J.M., Parton L., et al. Safety and pharmacokinetics of recombinant human superoxide dismutase administered intratracheally to premature neonates with respiratory distress syndrome // *Pediatrics.* – 1996. – Vol. 97, N. 6 (Pt. 1). – P. 811–817.
54. Nelson S.K., Bose S.K., Grunwald G.K., et al. The induction of human superoxide dismutase and catalase in vivo: A fundamentally new approach to antioxidant therapy // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 40, N. 2. – P. 341–347.
55. Skarpanska-Stejnborn A., Pilaczynska-Szczesniak L., Basta P., et al. Effects of oral supplementation with plant superoxide dismutase extract on selected redox parameters and an inflammatory marker in a 2,000-m rowing-ergometer test // *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* – 2011. – Vol. 21, N. 2. – P. 124–134.
56. Izumi M., McDonald M.C., Sharpe M.A., et al. Superoxide dismutase mimetics with catalase activity reduce the organ injury in hemorrhagic shock // *Shock.* – 2002. – Vol. 18, N. 3. – P. 230–235.
57. Gonzalez P.K., Zhuang J., Doctrow S.R., et al. EUK-8, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, ameliorates acute lung injury in endotoxemic swine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – Vol. 275, N. 2. – P. 798–806.
58. Juurlink B.H. Dietary Nrf2 activators inhibit atherogenic processes // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 225, N. 1. – P. 29–33.
59. Negi G., Kumar A., Joshi R.P., Sharma S.S. Oxidative stress and Nrf2 in the pathophysiology of diabetic neuropathy: old perspective with a new angle // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 408. – P. 1–5.
60. Pedruzzi L.M., Stockler-Pinto M.B., Leite M.J., Mafra D. Nrf2-keap1 system versus NF- $\kappa$ B: The good and the evil in chronic kidney disease? // *Biochimie.* – 2012. – Vol. 94, N. 12. – P. 2461–2466.

## REFERENCES

1. Davies K.J. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp.* 1995;61:1–31.
2. Heilbronn L., Smith S.R., Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 Suppl 4:S12–S21.
3. Ozata M., Mergen M., Oktenli C., et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem.* 2002;35(8):627–631.
4. Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med.* 2010;49(11):1603–1616.
5. Keaney J.F., Larson M.G., Vasan R.S., et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(3):434–439.
6. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J.* 1987;1(5):358–364.
7. Olusi S.O. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(9):1159–1164.
8. Shanin Yu.N., Shanin V.Yu., Zinov'ev E.V. *Antioxidant therapy in clinical practice.* Saint Petersburg: ELBI-SPb Publ., 2003. 128 p. (In Russian).
9. Carillon J., Fouret G., Feillet-Coudray C., et al. Short-term assessment of toxicological aspects, oxidative and inflammatory response to dietary melon superoxide dismutase in rats. *Food Chem Tox.* 2013;55:323–328.
10. Feillet-Coudray C., Sutra T., Foutet G., et al. Oxidative stress in rats fed a high-fat high-sucrose diet and preventive effect of polyphenols: involvement of mitochondrial and NAD(P)H oxidase systems. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(5):624–632.
11. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(12):1752–1761.

12. Muchova J., Sustrova M., Garaiova I., et al. Influence of age on activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in erythrocytes and neutrophils of down syndrome patients. *Free Radic Biol Med.* 2001;31(4):499–508.
13. Nakajima S., Ohsawa I., Nagata K., et al. Oral supplementation with melon superoxide dismutase extract promotes antioxidant defences in the brain and prevents stress-induced impairment of spatial memory. *Behav Brain Res.* 2009;200(1):15–21.
14. Pincemail J., Bonjean K., Cayeux K., Defraigne J.-O. Physiological action of antioxidant defences. *Nutr Clin Metabol.* 2002;16:233–239.
15. Scandalios J.G. Molecular genetics of superoxide dismutase in plants. In: Scandalios J.G., ed. *Oxidative stress and molecular biology of antioxidant defences*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997. 527–568.
16. McCord J.M. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med.* 2000;108(8):652–659.
17. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem.* 1995;64:97–112.
18. Beyer W., Imlay J., Fridovich I. Superoxide dismutases. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 1991;40:221–253.
19. Baret A., Jadot G., Michelson A.M. Pharmacokinetics and anti-inflammatory properties in the rat of superoxide dismutase (CuSODs and MnSOD) from various species. *Biochem Pharmacol.* 1984;33(17):2755–2760.
20. Clarke M.B., Wright R., Irwin D., et al. Sustained lung activity of a novel chimeric protein, SOD2/3, after intratracheal administration. *Free Radic Biol Med.* 2010;49(12):2032–2039.
21. Chan K., Kan Y.W. Nrf2 is essential for protection against acute pulmonary injury in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(22):12731–12736.
22. Assa'ad A.H., Ballard E.T., Sebastian K.D., et al. Effect of superoxide dismutase on a rabbit model of chronic allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;80(3):215–224.
23. Tanaka K., Tanaka Y., Miyazaki Y., et al. Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase on pulmonary emphysema. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;338(3):810–818.
24. Laursen J.B., Rajagopalan S., Galis Z., et al. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation.* 1997;95(3):588–593.
25. Wengenack T.M., Curran G.L., Poduslo J.F. Postschismic, systemic administration of polyamine modified superoxide dismutase reduced hippocampal CA1 neurodegeneration in rat global cerebral ischemia. *Brain Res.* 1997;754(1–2):46–54.
26. Gammer W., Broback L.G. Clinical comparison of orgotein and methylprednisolone acetate in the treatment of osteoarthritis of the knee joint. *Scand J Rheumatol.* 1984;13(2):108–112.
27. Talke M. Intra-articular therapy with superoxide dismutase (orgotein) or cortisone in rheumatoid and arthritic inflammatory finger joint lesions. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 1984;16(1):59–63.
28. McIlwain H., Silverfield J.C., Cheatum D.E., et al. Intra-articular orgotein in osteoarthritis of the knee: a placebo-controlled efficacy, safety, and dosage comparison. *Am J Med.* 1989;87(3):295–300.
29. Vozenin-Brotons M.C., Sivan V., Gault N., et al. Antifibrotic action of Cu/Zn SOD is mediated by TGF- $\beta$ 1 repression and phenotypic reversion of myofibroblasts. *Free Radic Biol Med.* 2001;30(1):30–42.
30. Edeas M.A., Emerit I., Khalifoun Y., et al. Clastogenic factors in plasma of HIV-1 infected patients activate HIV-1 replication in vitro: inhibition by superoxide dismutase. *Free Radic Biol Med.* 1997;23(4):571–578.
31. Takehara Y., Yamaoka K., Sato E.F., et al. DNA damage by various forms of active oxygens and its inhibition by different scavengers using plasmid DNA. *Physiol Chem Phy Med.* 1994;26(3):215–226.
32. Carillon J., Rugale C., Rouanet J.M., et al. Endogenous antioxidant defense induction by melon superoxide dismutase reduces cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(5):602–609.
33. Décorde K., Ventura E., Lacan D., et al. A SOD rich melon extract ExtramelO prevents aortic lipids and liver steatosis in diet-induced model of atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(5):301–307.
34. Lacan D., Baccou J.C. High levels of antioxidant enzymes correlate with delayed senescence in nonnetted muskmelon fruits. *Planta.* 1998;204(3):377–382.
35. Perez-Carreras M., Del Hoyo P., Martin M.A., et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2003;38(4):999–1007.
36. Jadot G. Anti-inflammatory activity of superoxide dismutases studies on adjuvant induced polyarthritis in rats. *Free Rad Res Comms.* 1985;2(2):27–42.
37. Regnault C., Roch-Arveiller M., Tissot M., et al. Effect of encapsulation on the anti-inflammatory properties of superoxide dismutase after oral administration. *Clin Chim Acta.* 1995;240(2):117–127.
38. Webb C.B., Lehman T.L., McCord K.W. Effects of an oral superoxide dismutase enzyme supplementation on indices of oxidative stress, proviral load, and CD4:CD8 ratios in asymptomatic FIV-infected cats. *J Feline Med Surg.* 2008;10(5):423–430.
39. Milesi M.A., Lacan D., Brosse H., et al. Effect of an oral supplementation with a proprietary melon juice concentrate (Extramel®) on stress and fatigue in healthy people: a pilot, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutr J.* 2009;8:40.
40. Esco R., Valencia J., Coronel P.; et al. Efficacy of orgotein in prevention of late side effects of pelvic irradiation: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(4):1211–1219.
41. Dugas B. Glisodin®: A nutraceutical product that promote the oral delivery of superoxide dismutase. *Free Radic Biol Med.* 2002;33:S64.
42. Décorde K., Teissedre P.L., Sutra T., et al. Chardonnay grape seed procyanidin extract supplementation prevents high-fat diet-induced obesity in hamsters by improving adipokine imbalance and oxidative stress markers. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53(5):659–666.
43. Vaile A., Jadot G., Elizagaray A. Anti-inflammatory activity of various superoxide dismutases on polyarthritis in the Lewis rat. *Biochem Pharmacol.* 1990;39(2):247–255.
44. Vouldoukis I., Lacan D., Kamate C., et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of a Cucumis melo LC extract rich in superoxide dismutase activity. *J Ethnopharmacol.* 2004;94(1):67–75.
45. Arango M.A., Campanero M.A., Renedo M.J., et al. Gliadin nanoparticles as carriers for the oral administration of lipophilic drugs. Relationships between bioadhesion and pharmacokinetics. *Pharm Res.* 2001;18(11):1521–1527.
46. Lund-Olesen K., Menander-Huber K.B. Intra-articular orgotein therapy in osteoarthritis of the knee. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arzneimittelforschung.* 1983; 33(8):1199–1203.
47. Antonic V., Rabbani Z.N., Jackson I.L., Vujaskovic Z. Subcutaneous administration of bovine superoxide dismutase protects lungs from radiation induced lung injury. *Free Radic Res.* 2015;49(10):1259–1268.
48. Sorescu D., Griendling K.K. Reactive oxygen species, mitochondria, and NAD(P)H oxidases in the development and progression of heart failure. *Congest Heart Fail.* 2002;8(3):132–140.
49. Lallès J.P., Bosi P., Smidt H., Stokes C.R. Nutritional management of gut health in pigs around weaning. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(2):260–268.
50. Okada F., Shionoya H., Kobayashi M., et al. Prevention of inflammation-mediated acquisition of metastatic properties of benign mouse fibrosarcoma cells by administration of an orally available superoxide dismutase. *Brit J Cancer.* 2006;94(6):854–862.
51. Vouldoukis I., Conti M., Krauss P., et al. Supplementation with Gliadin-combined plant superoxide dismutase extract promotes antioxidant defences and protects against oxidative stress. *Phytother Res.* 2004;18(12):957–962.
52. Lalles J.P., Lacan D., David J.C. A melon pulp concentrate rich in superoxide dismutase reduces stress proteins along the gastrointestinal tract of pigs. *Nutrition.* 2011;27(3):358–363.
53. Rosenfield W.N., Davis J.M., Parton L., et al. Safety and pharmacokinetics of recombinant human superoxide dismutase administered intratracheally to premature neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1996;97(6 Pt1):811–817.
54. Nelson S.K., Bose S.K., Grunwald G.K., et al. The induction of human superoxide dismutase and catalase in vivo: A fundamentally new approach to antioxidant therapy. *Free Radic Biol Med.* 2006;40(2):341–347.
55. Skarpanska-Stejnborn A., Pilczynska-Szczesniak L., Basta P., et al. Effects of oral supplementation with plant superoxide dismutase extract on selected redox parameters and an inflammatory marker in a 2,000-m rowing-ergometer test. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2011;21(2):124–134.
56. Izumi M., McDonald M.C., Sharpe M.A., et al. Superoxide dismutase mimetics with catalase activity reduce the organ injury in hemorrhagic shock. *Shock.* 2002;18(5):230–235.
57. Gonzalez P.K., Zhuang J., Doctrow S.R., et al. EUK-8, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, ameliorates acute lung injury in endotoxemic swine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275(2):798–806.
58. Juurlink B.H. Dietary Nrf2 activators inhibit atherogenic processes. *Atherosclerosis.* 2012;225(1):29–33.
59. Negi G., Kumar A., Joshi R.P., Sharma S.S. Oxidative stress and Nrf2 in the pathophysiology of diabetic neuropathy: old perspective with a new angle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;408:1–5.
60. Pedrucci L.M., Stockler-Pinto M.B., Leite M.J., Mafra D. Nrf2-keap1 system versus NF- $\kappa$ B: The good and the evil in chronic kidney disease? *Biochimie.* 2012;94(12):2461–2466.

Received on 06.05.2016

Поступила 06.05.2016

## Contacts:

**Tatyana Anatolyevna Pushkina,**  
Teaching Assistant at the Department of Rehabilitation and Resort Medicine with Nursing Care, Federal Medical and Biophysical Center n.a. A.I. Burnazyan, Moscow  
e-mail: Pushkina18@yandex.ru

**Контактная информация:**  
**Пушкина Татьяна Анатольевна,**  
ассистент кафедры восстановительной медицины, спортивной медицины, курортологии и физиотерапии с курсом сестринского дела ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России  
e-mail: Pushkina18@yandex.ru