

ИСТОЧНИКИ ОБРАЗОВАНИЯ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ В УСЛОВИЯХ НОРМЫ

Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н.

Саратовский Государственный Медицинский Университет, Саратов

В статье приведен обзор данных литературы относительно источников образования свободных радикалов. Приведена классификация свободных радикалов в зависимости от их природы и происхождения, сделан акцент на молекулярно-клеточных механизмах действия супероксид анион-радикала, гидроксильного радикала, оксида азота в условиях нормы.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

Свободные радикалы – это чрезвычайно реактогенные окислители, играющие важную роль в процессах метаболизма клеток в условиях нормы, а при образовании в избыточных концентрациях - являющиеся факторами дезорганизации всех структур клеток и в конечном итоге их гибели.

До настоящего времени нет единой классификации этих соединений, не достаточно четко определена их роль в процессах жизнеобеспечения клеток в условиях нормы. Большее количество экспериментальных работ направлено на исследование патогенеза заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, в которых свободнорадикальное окисление является типовым процессом дезинтеграции биологических систем, одним из терминальных звеньев развития патологии, независимо от характера инициирующего его этиологического фактора [36,37,38].

В ряде работ предпринята попытка разделить образующиеся в нашем организме радикалы на чужеродные и природные [5]. Источником чужеродных радикалов могут быть ксенобиотики, а также вода, кислород и другие соединения эндогенного происхождения, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения, ультрафиолетового облучения, интенсивного светового воздействия лазера [10].

Природные радикалы делят на первичные и вторичные. К числу первичных радикалов относят супероксид ($\bullet\text{OO}\cdot$), нитроксид ($\bullet\text{NO}$), убихинон ($\bullet\text{Q}$) – переносчик электронов в дыхательной цепи. Из первичного радикала - супероксида - в процессе его метаболических превращений могут образовываться активные молекулярные соединения: перекись водорода, гипохлорит, гидроперекиси липидов [2,4,6,15,17,39]. Взаимодействие первичных радикалов, а также различных веществ с металлами переменной валентности (прежде всего Fe^{2+}) приводит к образованию вторичных радикалов – гидроксила ($\bullet\text{OH}$) и липидных радикалов ($\text{L}\cdot, \text{LOO}\cdot$), обладающих вы-

раженным деструктивным действием на клеточные структуры [29,30,31,32,33].

В соответствии с данными литературы свободные радикалы в условиях нормы играют важную роль в процессах жизнеобеспечения клеток в различных биологических системах, участвуя в реакциях окислительного фосфорилирования, биосинтеза простагландинов и нуклеиновых кислот, в регуляции липидного обмена, в процессах митоза, а также метаболизма катехоламинов [35]. Однако их роль в биологических системах чрезвычайно динамична, поскольку свободные радикалы относятся к категории высокореактогенных молекул, избыточное образование которых может достаточно быстро привести к дезорганизации клеточных структур, нарушению функциональной активности клеток [12,13,19].

Как указывалось выше, основные радикалы, образующиеся в клетках – это радикалы кислорода (супероксид- и гидроксильный радикалы), монооксид азота, а также радикалы ненасыщенных жирных кислот и др. Свободные радикалы образуются и в процессе метаболизма ряда ксенобиотиков в макроорганизме [10,40].

Высокая реактогенность свободных радикалов обусловлена тем, что на внешней электронной орбитали у них находится неспаренный электрон, в отличие от обычных органических молекул. В связи с этим свободные радикалы выступают в роли активных окислителей, захватывающих недостающий электрон от различных соединений и тем самым повреждающих их структуру [5,15,16].

ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ОБРАЗОВАНИЯ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

К настоящему времени довольно четко определены источники происхождения свободных радикалов в биологических системах, дана определенная оценка их метаболической значимости в условиях нормы и патологии.

Как указывалось выше, основным источником свободных радикалов является кислород, к активным формам которого относят диоксид или супероксидный анион-радикал, перекись водо-

рода, гидроксильный радикал, реже в эту группу включают синглетный кислород [4, 5, 6, 8, 12, 23, 33, 34].

Стабильным радикалом является оксид азота (NO) – вторичный мессенджер, образующийся из L-аргинина, и активирующий гуанилатциклазную систему [7,18,24,26,27,28].

Инициация свободнорадикального окисления может быть обусловлена различными причинами, но первостепенную роль в этом процессе играют промежуточные продукты восстановления кислорода. В свою очередь активные формы кислорода могут образовываться интрацеллюлярно в сфере действия оксидазных энзимов, а также экстрацеллюлярно, в частности при участии лейкоцитов [20,23,21,22,39].

Как известно, в условиях нормы около 93-95% молекулярного кислорода подвергается тетравалентному восстановлению с образованием воды в митохондриях в биологическом процессе, связанном с генерацией АТФ [11, 35]. В то же время кислород участвует в процессе метаболизма таких субстратов, как ксантин, гипоксантин, L- и D-аминокислоты. Атомы водорода от этих соединений с помощью флавиновых коферментов переносятся непосредственно на молекулярный кислород, минуя систему цитохромов и цитохромоксидазы. Конечным продуктом окисления субстратов в этих реакциях является перекись водорода. В балансе тканевого дыхания на долю этих реакций с образованием в качестве конечного продукта перекиси водорода приходится около 5-7% [14,15,17,39,40,41]. Образующаяся в этих реакциях перекись водорода или разлагается каталазой, или используется в реакциях, катализируемых пероксидазой, содержащейся в значительных количествах в пероксисомах клеток печени и почек [9,12, 15,41].

В инициации образования перекиси водорода играют роль флавожелезопротеиды, медьсодержащие оксидазы, молибденсодержащие ферменты (ксантиндегидрогеназа, ксантиноксидаза, альдегидоксидаза). Перекись водорода не является в прямом смысле свободным радикалом, однако, обладает способностью инициировать свободнорадикальное окисление, поэтому является цитотоксическим соединением [1,15].

Как указывалось выше, основная часть молекулярного кислорода подвергается тетравалентному окислению в митохондриях с образованием воды в системе, сопряженной с синтезом АТФ [29,30].

Касаясь структуры митохондрий, следует отметить, что в митохондриальном матриксе находятся все специфические дегидрогеназы, обеспечивающие реакции цикла трикарбоновых кислот, β -окисление жирных кислот. На внутрен-

ней митохондриальной мембране локализована система переносчиков протонов и электронов (дыхательная цепь) и АТФ – синтетазная система. В составе наружной митохондриальной мембраны обнаружены ферменты типа МАО, ферменты обмена фосфолипидов, а также ферменты, обеспечивающие удлинение цепей жирных кислот до C18. Пространство между обеими мембранами заполнено коллоидной суспензией, обладающей активностью аденилатциклазы и ферментов, катализирующих фосфорилирование АДФ, не связанное с окислением субстратов. Наружная митохондриальная мембрана свободно пропускает достаточно крупные молекулы (с ММ до 10000), тогда как внутренняя – не способна обеспечивать пассивный транспорт даже низкомолекулярных соединений. Типичными составляющими внутренней митохондриальной мембраны являются кардиолипиды, убихинон, цитохромы, ряд транспортных белков – ферментов, участвующих в транспорте электронов водорода (H⁺) [17,29,31,32,33,35,40].

Касаясь общей организации процесса переноса электронов, следует отметить, что в каждом обороте цикла лимонной кислоты специфические дегидрогеназы отщепляют от изоцитрата, α -кетоглутарата, сукцината и малата четыре пары атомов водорода, которые в определенной точке отдают свои электроны в цепь переноса электронов и, таким образом, превращаются в H⁺. Электроны в конце дыхательной цепи достигают цитохрома *aa3*, или цитохромоксидазы, при участии которой они передаются на кислород. В результате, при взаимодействии 2-х ионов H⁺, 2-х электронов и кислорода, образуется молекула воды. Следует отметить, что на каждую пару электронов, переданных по дыхательной цепи от НАДН к кислороду, синтезируется 3 молекулы АТФ [1, 9, 15].

Главной задачей митохондрий является обеспечение макроэргами энергозависимых внутриклеточных реакций. Согласно с хемосматической теории английского биохимика Питера Митчелла, атомы водорода, отобранные от субстратов в дыхательной цепи или системе транспорта электронов, превращаются в протоны, которые через внутреннюю митохондриальную мембрану при участии «насосов» проходят в межмембранное пространство. Последнее обеспечивает возникновение химического и электрического градиентов на границе, образованной внутренней мембраной. Синтез АТФ, требующий затраты энергии, осуществляется за счет энергии осмотического градиента [17, 28, 29, 30, 33].

В условиях нормы внутренняя митохондриальная мембрана непроницаема для H⁺, OH⁻, K⁺,

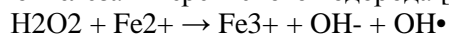
С1-. Разница в ионном составе между двумя сторонами внутренней митохондриальной мембраны является неперенным условием для синтеза АТФ [17,31,33,35].

А. Ленинджер, отмечает, что в митохондриях в цепи переноса электронов возможно неполное восстановление кислорода: в случае присоединения только 2-х электронов образуется перекись водорода, одного – супероксидный анион-радикал ($O_2 \bullet^-$). В процессе нормального аэробного метаболизма 1-2% общего количества потребляемого кислорода подвергается последовательному одновалентному восстановлению с образованием свободнорадикальных соединений, имеющих неспаренный электрон. В этом процессе молекулярный кислород восстанавливается вначале в супероксид-анион радикал, который затем может превращаться в перекись водорода. Последующее одновалентное восстановление перекиси приводит к образованию гидроксильного радикала [15]. На заключительном этапе одноэлектронного восстановления кислорода образуется вода. Однако промежуточные продукты одноэлектронного восстановления представляют собой высокоактивные радикалы. Причем, супероксид образуется при одноэлектронном переносе от флавинодержающих оксидаз, цитохрома С, убихинона, цитохромоксидазы. Супероксид образуется и в других электронотранспортных системах клетки [5,13,14,15]. Каждая клетка человеческого организма продуцирует около 0,15 моль супероксида в сутки [3,8,9].

Таким образом, очевидно, что источником активных форм кислорода может служить митохондриальная дыхательная цепь [17,31].

Обращает на себя внимание и тот факт, что супероксид и перекись водорода не могли бы считаться главными инициаторами свободнорадикального окисления в клетке, если бы взаимодействие этих веществ не приводило бы к возникновению самого активного из известных инициаторов свободнорадикального окисления – гидроксильного радикала. Последний представляет собой трех электронную форму восстановленного кислорода, быстро атакующую соединения различной природы, в том числе липиды, белки, нуклеиновые кислоты, углеводы с образованием воды и радикала соответствующей молекулы [12,13,17,23].

Касаясь значения гидроксильного радикала, следует отметить, что он может образовываться при радиолитическом расщеплении воды в реакции Хабера-Вейса, а также в реакции Фентона между ионом 2-х валентного железа и перекисного водорода [4,5,6]:



Радикал гидроксила чрезвычайно активен и оказывает разрушающее действие на различные молекулы. Действуя на SH-группы, гистидиновые и другие аминокислоты, остатки белков, HO• вызывает денатурацию последних, инактивирует ферменты, разрушает углеводные мостики между нуклеотидами и таким образом разрывает цепи ДНК и РНК, инициирует процессы липопероксидации, вызывает мутации и гибель клеток [4,6,38,41].

Достаточно интенсивное образование свободных радикалов, в частности супероксида, осуществляется в реакциях микросомального окисления с участием цитохрома P-450 [17,40].

Цитохром P-450 представляет собой группу оксигеназ (гидроксилаз), обеспечивающих оксигенирование в мембранах эндоплазматического ретикула продукта метаболизма и ксенобиотиков. Промежуточным продуктом этих реакций является супероксидный радикал ($O_2 \bullet^-$). Последний образуется в процессе разрыва двойной связи в ароматическом кольце. Образование $O_2 \bullet^-$ и перекиси водорода происходит при самопроизвольном окислении гемоглобина, ферредоксинов, восстановленных цитохромом B5 гидрохинонов, тетрагидроптеридинов, адреналина [4,6,14,40].

Среди ферментативных путей образования супероксидного радикала следует отметить системы, содержащие катионы переменной валентности (железа, меди) [15].

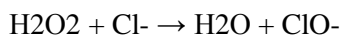
В инициации свободнорадикального окисления могут участвовать катионрадикалы молибдена, марганца, кобальта, железосерные кластеры, радикал монодегидроаскорбиновой кислоты. Помимо интермедиаторов восстановления кислорода в инициации свободнорадикального окисления участвует синглетный кислород. В клетках синглетный кислород может образовываться в реакциях, катализируемых пероксидазами, липоксигеназами, а также в процессе микросомального НАДФ•Н-зависимого перекисного окисления липидов [5,6,9,12,13]. Синглетный кислород не является свободным радикалом, однако, реагируя с биомолекулами, он вызывает появление свободных радикалов, инициирует перекисное окисление холестерина и ненасыщенных жирных кислот [35].

Общеизвестно, что активные формы кислорода могут образовываться не только внутриклеточно, но и внеклеточно при участии лейкоцитов [20,23,21,22,38]. В процессе соприкосновения фагоцита с микробной клеткой возникает так называемый «метаболический взрыв», характеризующийся активацией НАДФ•Н, НАДН-оксидаз, аминокислотных оксидаз. При этом увеличивается более чем в 15 раз потребление кислорода

фагоцитом, активируется гексозо - монофосфатный щит. В процессе окисления никотинамидадениндинуклеотидов и никотинамидадениндинуклеотидфосфатов образуется супероксид анион - радикал и перекись водорода. Последний в свою очередь подвергается дисмутации при участии СОД с образованием перекиси водорода [20,21,22,39]:



H_2O_2 используется фагоцитом с участием миелопероксидазы для образования гипохлорита [22,39]:



Гипохлорит разрушает стенку бактерии, тем самым обеспечивая их гибель. В процессе фагоцитоза возможно образование и другого чрезвычайно реактогенного свободного радикала $\bullet\text{OH}$ [5,9,13,14,21,22,39].

Таким образом, возникающие в процессе фагоцитоза активные формы кислорода оказывает с одной стороны, бактерицидное действие, а с другой – обеспечивает дезорганизацию структур клеток макроорганизма [22,39].

Как указывалось выше, к числу первичных природных радикалов относится семихинон ($\bullet\text{QH}$) [14].

Как известно, при окислении субстратов в цикле трикарбоновых кислот, происходит последовательный отрыв атомов водорода от субстрата и образование восстановленных форм пиридиннуклеотидов НАДН и НАДФ $\bullet\text{H}$. Далее электроны от этих соединений переносятся по системе дыхательной цепи на кислород. Возможным звеном цепи переноса электронов служит убихинон (коэнзим Q), при одноэлектронном окислении которого, образуется семихинон ($\bullet\text{QH}$). Последний может возникать и при одноэлектронном восстановлении убихинона [15,17].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ

ЭФФЕКТЫ ОКСИДА АЗОТА.

Оксид азота ($\text{NO}\bullet$) – эндотелиальный расслабляющий фактор был обнаружен в 1980г Furchgott и Zawadski.

Идентификация структуры и функции оксида азота в 1986г не только как расслабляющего фактора сосудов, но и как медиатора нервной, иммунной систем вызывало большое внимание к этому соединению.

В настоящее время очевидно участие оксида азота в поддержании сердечно-сосудистой гомеостаза, регуляции дыхания, фагоцитоза, морфогенеза, памяти, пресинаптического высвобождения нейротрансмиттеров [7,18,24,26,27,28].

В условиях патологии оксид азота играет важную роль в механизмах развития бактериально-токсического шока, заболеваний воспалительной природы, ишемических повреждений

органов и тканей, эпилепсии и других форм патологии [3,11,36,37,38].

В организме человека и животных это соединение образуется из L-аргинина при участии NO-синтазы эндотелия в процессе двухстадийной реакции ферментативного окисления его гуанидиновой группы. Реакция гидроксирования ускоряется кофактором – тетрагидроптеринном. На следующей стадии реакции образуется стехиометрически L- цитрулин и NO в свободнорадикальной форме [26,27].

Описано несколько форм NO-синтазы: конститутивная, постоянно присутствующая в ткани (cNOS) и индуцибельная (iNOS). По преимущественной локализации в тканях принято выделять нейрональную (nNOS), эндотелиальную (eNOS) и макрофагальную (mac NOS). Первые два вида ферментов являются преимущественно конститутивными, последняя функционирует как индуцибельная форма NOS [6,26,27,34].

Последние время несколько изменилась классификация разновидностей NO-синтазы [25]. Автор указывает, что семейство NO-синтаз включает:

1. NO-синтазу 1 типа (конституционально-нейрональную),
2. NO-синтазу 2 типа (индуцибельную NO-синтазу),
3. NO-синтазу 3 типа (конституционально - эндотелиальную).

NO-синтаза 1 типа обнаружена преимущественно в структурах центральной и периферической нервной системы, экспрессируется постоянно в условиях нормы и патологии, участвует в регуляции артериального давления.

Индукцибельная NO-синтаза (2 типа) экспрессируется в клетках эндотелия и макрофагах при патологических процессах, в частности при воспалении, участвует в синтезе провоспалительных цитокинов TNF α , интерлейкина -1 β . В то же время интерлейкины -4, 8, 10, тромбоцитарный фактор роста – β тормозят индуцибельную NO-синтазу и соответственно синтез оксида азота. Индуцибельная NO-синтаза экспрессируется также в сердце при инфаркте миокарда, миокардите, сердечной недостаточности. Индуцибельная NO-синтаза обнаружена также в гепатоцитах, хондроцитах [25,27,28].

Конституциональная эндотелиальная NO-синтаза 3-го типа участвует в регуляции сосудистого тонуса, экспрессируется не только в эндотелии сосудов, но и в кардиомиоцитах, тромбоцитах, эндотелии легких, почек, NO-синтаза экспрессируется постоянно в условиях нормы и патологии [25].

Касаясь механизмов действия конституциональной (нейрональной и эндотелиальной) NO-

синтазы, следует отметить, что фермент генерирует образование NO в ответ на стимуляцию определенного подтипа рецепторов (NMDA), чувствительных к глутамату, как правило, под влиянием цитокинов [7,25].

Установлено, что вслед за активацией NMDA подтипа глутаминовых рецепторов в структурах мозга возникает проникновение в клетку Ca^{2+} , который, связываясь с кальмодулином, активирует NO-синтазу и обеспечивает образование оксида азота. Последний взаимодействует с гуанилатциклазой, обеспечивает увеличение образование цГМФ и реализацию при его участии различных функциональных и метаболических изменений. Следует отметить, что избыточное накопление оксида азота в структурах мозга обеспечивает не только развитие вазодилатации и дезагрегации, что играет адаптивную роль в условиях ишемии, но может привести и к развитию судорожных расстройств [25,27].

Как указывалось выше, в эндотелии сосудов экспрессируется как индуцибельная, так и конституциональная NO-синтаза (сNO-синтаза). Последняя (сNO-синтаза эндотелия) обеспечивает постоянное (базальное) образование оксида азота, является Ca^{2+} - кальмодулинзависимым ферментом. Образующийся в эндотелии оксид азота диффундирует в гладкомышечные элементы сосудов, связывается с простетической группой гема гуанилатциклазы, что приводит к увеличению уровня цГМФ и последующему уменьшению концентрации Ca^{2+} в гладких мышцах сосудов. При низких концентрациях Ca^{2+} в клетке он перестает обеспечивать сопряжение процессов возбуждения и сокращения, что приводит к дилатации сосудов [6,25,26,27].

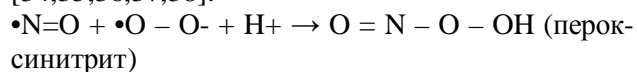
Индуцибельная NO-синтаза эндотелия может экспрессироваться при участии нейрогуморальных медиаторов через активацию специфических рецепторов эндотелиоцитов под влиянием адреналина, норадреналина, ацетилхолина, гистамина, брадикинина, АДФ, серотонина, тромбина, эндотелина и др. [25].

Указанные нейромедиаторы и биологически активные вещества после взаимодействия с рецепторами эндотелия активирует G – протеиназы, фосфолипазы $C\beta$ 1-3 и соответственно стимулирует образование инозитолтрифосфата. Последний в свою очередь обеспечивает Ca^{2+} - кальмодулинзависимую активацию NO-синтазы и увеличение продукции оксида азота эндотелием сосудов. В свою очередь, как известно, оксид азота обеспечивает вазодилатирующий эффект через увеличение уровня цГМФ и уменьшение содержания в гладкомышечной клетке Ca^{2+} . Одновременно оксид азота снижает чувствительность гладких мышц к кальцию за счет актива-

ции АТФ-зависимых калиевых каналов и гиперполяризации клеток гладких мышц [25,26,27,28].

Помимо основного вазодилатирующего эффекта, оксид азота тормозит адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, синтез эндотелина 1, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, явления апоптоза, оказывает цитопротекторный эффект и вызывает развитие других адаптивных реакций [20, 21, 22, 25, 26, 27, 35].

Однако NO, образуясь в чрезмерных концентрациях в условиях патологии, может быть важным патогенетическим фактором развития эндотоксического шока, оказывать выраженное цитотоксическое действие за счет образования пероксинитрата в процессе реакции с супероксидом [34,35,36,37,38]:



В свою очередь пероксинитрит, образующийся в этой реакции, может разлагаться с образованием чрезвычайно реактогенного гидроксильного радикала, вызывающего деструкцию практически всех компонентов клетки [29,33,34].

В данной статье сделан акцент на происхождении и биологических эффектах супероксида, нитроксида, гидроксила и убихинона. В последующем целесообразно остановиться на роли этих радикалов в активации процессов липопероксидации и молекулярно-клеточных механизмах дезорганизации субклеточных структур в условиях патологии, а также значение антиоксидантных систем в развитии адаптивных реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1998. – 704с. – 448 – 451.
2. Бобырев В.Н., Почерява В.Ф., Стародубцев С.Г. и др. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей — основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами //Эксперим. и клин. фармакология, 1994. — 57(1) — с.47-54.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути превращения и лечения). М.: Медицина, 1989, 368с.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972.
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах //Соросовский Образовательный Журнал. 2000. Т 6, №12. – С. 13-19.
6. Владимиров Ю.А., Оленев И.И. Суслова Т.Б. Потапенко А.Я. Механизмы перекисного окисления липидов и его действие на биологиче-

ские мембраны. – Биофизика. – Итоги науки и техники (ВИНИТИ) АН СССР. – М. – 1975. – Том 5. – С. 56-117.

7. Волин М.С., Дэвидсон К.А. и соавт. Механизмы передачи сигнала оксидант – оксид азота в сосудистой ткани. //Биохимия. – 1998. – Том.63. – Вып. 7- с. 958-965.

8. Герасимов А.М., Гусев В.А., Брусков О.С. Влияние экзогенной супероксиддисмутазы и 1,4 – диазобизцикло-(2,2,2) – октана на устойчивость мышей к острой кислородной интоксикации. – Бюлл. экспер. биол. мед. – 1977. – Том 83. - №2. – с. 147-150.

9. Герасимов А.М., Корнева Е.Н., Амелина Д.Ш. Моделирование взаимосвязи перекисс-генерирующих и НАДФН – зависимых процессов. В сб.: Окислительные ферменты животной клетки и регуляция их активности. Тез. Всер. симп. Горький. – 1978. – с. 23-24.

10. Гуляева Л.Ф. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе //Л.Ф. Гуляева, В.А. Вавилин, В.В. Ляхович. – Новосибирск, 2000. – 84 с.

11. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Экстремальное состояние организма. Элементы теории и практические проблемы на клинической модели тяжелой сочетанной травмы. – СПб.: Эскулап, 1997. – 296с.

12. Зайцев В.Г., Закревский В.И. Методологические аспекты исследований свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма //Вестник Волгоградской медицинской академии (ВМА; Тр., т. 54, вып. 4) – Волгоград, 1998. – с. 49-53.

13. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты //Н.К. Зенков, В.З. Лапкин, Е.Б. Меньщикова. – М.: Наука /Интерпериодика, 2001. – 343с.

14. Казимирко В.К., Мальцев В.И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека. Медицинская Газета «Здоровье Украины», выпуск № 192 «Новости медицины».

15. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия: Пер. с нем. — М., Мир, 2000. — 469 с.

16. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки. М.: «Мир», 1999. - с.390-422.

17. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в монооксидазных реакциях. Бюллетень СО РАМН, №4 (118), 2005. – с.7-12.

18. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – оксид азота. //Патофизиология и экспериментальная медицина. -1996. - №1. – с.34-39.

19. Маянский Д.Н. Проблемы хронического воспаления в современной патофизиологии. //Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1994. - №2. – с. 51-55.

20. Маянский Д.Н. Острое воспаление и новые проблемы.//Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1989. - №2. – с.80-86.

21. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск: Наука, 1981. -168с.

22. Маянский Д.Н., Цырендоржиев Д.Д. Активация макрофагов. //Успехи современной биологии. – 1990. – Т. 109. – Вып. 3 – с. 352-369.

23. Метелица Д.Н. Активация кислорода ферментными системами /Д.Н. Метелица. – М., 1982.

24. Недоспасов А.А. Биогенный NO в конкурентных отношениях //Биохимия. – 1998. - Т. 63, вып. 7. – с. 94-95.

25. О कोरोков А.И. Диагностика болезней сердца и сосудов /А.И. О कोरोков //Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. - М.: Мед. лит., 2002. – 464 с.

26. Проскураков С.Я., Конопляникова А.Г., Иванникова А.Н., Скворцов В.Г. Биология оксида азота. //Успехи современной биологии, 1999. – Том. – 119, №4. – с. 380-395.

27. Раевский К.С. Оксид азота – новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы. //Бюл. ЭБиМ. –1997. - Т. 123. - №5. – с. 484-490.

28. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота. //БИОХИМИЯ, - 1998. - том 63. - вып. 7. – с. 939-947.

29. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода. //Соросовский Образовательный Журнал, том 7, №6, 2001. – с. 4-10.

30. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: Добро и зло //Соросовский Образовательный Журнал, 1996.№3 – с. 4-16.

31. Скулачев В.П. Законы биоэнергетики //Соросовский Образовательный Журнал, 1997. №1. – с. 9-14.

32. Скулачев В.П. Альтернативные функции клеточного дыхания //Соросовский Образовательный Журнал, 1998. №8. – с. 2-7.

33. Скулачев В.П. Эволюция, митохондрии и кислород //Соросовский Образовательный Журнал, 1999. №9. – с. 1-7.

34. Стокле Ж.-К., Мюле Б., Андрианциотхайна Р., Клещев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов. //Биохимия. – 1998. – Том. 63. – Вып. 7. – с. 976-983.

35. Типовые патологические процессы /Н.П. Чеснокова: Монография /- Издательство Саратовского медицинского университета. 2004. – 400 с.
36. Чеснокова Н.П., Афанасьева Г.А., Понукалина Е.В., Киричук В.Ф. Липопероксидация и антиоксидантная система крови в динамике чумной и холерной интоксикации. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2001. - №3.- с. 17-18.
37. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Кудин Г.Б. Недостаточность антиоксидантной системы как ведущий фактор дезорганизации при бактериальных инфекциях и интоксикациях. Материалы Всероссийская научная конференция, посвященная 150-летию со дня рождения И.П. Павлова, С-Пб., 1999. – с.27-28.
38. Шепелев А.П., Корниенко И.В., Шестопалов, А.В., Антипов А.Ю. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней. Вопросы медицинской химии. – 2000. - №2. – с. 54-59.
39. Anderson R., Lukey P.T., Theron A.J., Dippenaar U. Ascorbate and cysteine-mediated selective neutralisation of extracellular oxidants during N-formyl peptide activation of human phagocytes //Agents and Actions. — 1987. — 20 (1/2). — P. 77.
40. Cytochrom P-450-mediated differential oxidative modification of proteins: albumin, apolipoprotein E, and CYP2E1 as targets/D.W. Choi, B. Leninger-Muller, M. Wellman et al. //J. Toxicol. Environ. Health A. – 2004. – Vol. 67.-P. 2061-2071.
41. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL //Free Radic. Biol. Med. -1992. — 13. — P.341-390.
38. Шепелев А.П., Корниенко И.В., Шестопалов, А.В., Антипов А.Ю. Роль процессов сво-

THE SOURCES OF FREE RADICALS FORMATION AND THEIR SIGNIFICANCE IN BIOLOGICAL SYSTEMS IN NORMAL ENVIRONMENT

Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N.

Saratov state medical university, Saratov

The survey of the literature data, regarding the sources of free-radicals formation is presented in the article. The classification of free radicals, depending on their nature and origin is given, molecular-cellular mechanisms of the action of superoxide anion-radical, hydroxyl radical, nitric oxide in normal environment are emphasized.