

## МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИИ

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

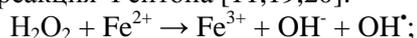
*Саратовский Государственный Медицинский Университет*

**В статье приведен обзор данных литературы и результаты собственных исследований авторов относительно механизмов индукции перекисного окисления липидов (ПОЛ) при различных формах патологии инфекционной и неинфекционной природы. Отмечено, что факторами инициации свободнорадикального окисления при патологии могут быть подавление активности ферментного звена антиоксидантной системы, избыточный расход антиоксидантов вследствие активации ПОЛ, потеря антиоксидантных ферментов и низкомолекулярных растворимых антиоксидантов через мембраны клеток в процессе патологии. Инициация свободнорадикального окисления возникает при ишемии, гипоксии, реоксигенации ишемизированных тканей, развитии метаболического ацидоза, при типовых и патологических процессах.**

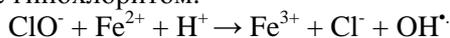
Важную роль в метаболизме клеток различной функциональной значимости играют окислительно-восстановительные реакции, в процессе которых могут образовываться в неадекватно большом количестве свободные радикалы.

Наиболее активными первичными радикалами являются супероксид ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), нитроксид ( $\text{NO}^{\cdot}$ ), убихинон ( $\text{Q}^{\cdot}$ ) [2,3,4]. К числу вторичных радикалов, образующихся в организме, относятся радикалы - гидроксильного радикала ( $\text{OH}^{\cdot}$ ) и липидные радикалы ( $\text{LO}^{\cdot}$ ,  $\text{L}^{\cdot}$ ,  $\text{LOO}^{\cdot}$ ).

Источником гидроксильных радикалов являются реакция Фентона [11,19,20]:



а также реакции взаимодействия ионов железа ( $\text{Fe}^{2+}$ ) с гипохлоритом:



Указанные радикалы вступают во взаимодействие между собой с образованием перекиси водорода, либо непосредственно могут окислять молекулы жирных кислот, нуклеиновых кислот с образованием фрагментов таких молекул или перекисных соединений, образующих новые радикалы. При отсутствии реакций обрывания цепи процессы свободнорадикального окисления приобретают лавинообразный неконтролируемый характер [10,24]. Интенсификация свободнорадикального окисления является закономерным процессом потенцирования патогенных эффектов воздействия этиологических факторов инфекционной и неинфекционной природы [33,34,35].

Активация процессов свободнорадикального окисления описана при ишемии, гипоксиях, стрессовых ситуациях, эндокринопатиях, опухолевом процессе, различных бактериальных ин-

фекциях и интоксикациях [2, 3, 4, 12, 15, 28, 34, 35, 36, 41].

В ряде исследований показано, что избыточная генерация активных форм кислорода является важнейшим патогенетическим фактором развития ревматических заболеваний, атеросклероза, осложнений сахарного диабета [9].

В процессе изучения молекулярно - клеточных механизмов активации процессов липопероксидации, высказана мысль о цитокинопосредованной интенсификации процессов ПОЛ при бактериальном эндотоксикозе. Так, установлено, что фибронектин - один из ведущих факторов адгезии и агрегации клеток к эндотелиальной стенке, обеспечивает связывание и элиминацию микроорганизмов, продуктов распада собственных тканей, оказывает влияние на генерацию супероксидного анион-радикала нейтрофилами. Характер этого влияния зависит от числа нейтрофилов и их фоновой активности. Фибронектин усиливает пониженную и уменьшает повышенную генерацию супероксид анион-радикала нейтрофилами [21,22,23].

Фактором инициации свободнорадикального окисления при различных формах патологии инфекционной и неинфекционной природы может служить недостаточность ферментного звена антиоксидантной системы, обусловленная, по крайней мере, комплексным взаимодействием трех групп факторов [17,18,26,29,30,39,40]:

1. Подавлением активности ферментов СОД, каталазы, глутатионпероксидазы под влиянием бактериальных эндо-, экзотоксинов и ферментов патогенности.

2. Избыточным расходом антиоксидантов вследствие активации ПОЛ.

3. Потерей антиоксидантных ферментов и растворимых антиоксидантов через биологические мембраны клеток [7,8,32,33,35].

Показано, что способностью подавлять активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы обладают холерные токсины и вакцины [16].

Угнетение СОД обнаружено при стафилококковом сепсисе, ботулинической интоксикации, а также под влиянием различных по плазмидному составу штаммов чумного микроба и отдельных его антигенов [16,34,35].

Вышеизложенные данные позволяют высказать предположение о первичном ингибирующем воздействии эндотоксинов, экзотоксинов, ферментов патогенности на ферментные и неферментные звенья АОС с последующей активацией процессов свободнорадикального окисления.

Как указывалось выше, неспецифическими индуцирующими факторами активации процессов липопероксидации при бактериальных инфекциях и заболеваниях небактериальной природы являются стресс, активация симпатoadrenalовой системы, гипоксия циркуляторного, гемического, дыхательного, тканевого происхождения, ишемия, развитие локального воспаления или системного воспалительного ответа при септических заболеваниях [14,27,37,38].

Последовательность развития и взаимодействия молекулярно-клеточных механизмов, индуцирующих активацию свободнорадикального окисления в биологических мембранах при различных видах патологии, описана в ряде исследований [25,27]. Как известно, в патогенезе ряда инфекций и интоксикаций важная роль отводится развитию гипоксии и ишемии тканей. Установлено, что уже на ранних стадиях ишемии включается механизм активации ПОЛ электронно-транспортными переносчиками. В случае достаточного количества  $O_2$  в тканях электроны доходят до конца цепи и под действием концевой фермента - цитохромоксидазы переносятся на кислород с образованием  $H_2O$ , при этом не происходит утечки электронов и соответственно образования активных форм  $O_2$ . При блокаде конечного звена дыхательной цепи в условиях ишемической гипоксии происходит разгрузка дыхательной цепи от постоянно пополняющих ее электронов за счет их утечки по пути следования к цитохромоксидазе. Причиной образования супероксидного анион-радикала и перекиси водорода в тканях при ишемии является одноэлектронное восстановление  $O_2$  на убихиноне под влиянием электронов, не достигающих цитохромоксидазы [5,6,13].

До настоящего момента не установлены ферментные комплексы дыхательной цепи, гене-

рирующие супероксидные анион-радикалы. Возможно, что в образовании активных форм кислорода при «утечке» электронов принимают участие НАДН-зависимые дегидрогеназы и убихинонредуктазы, либо сукцинат, либо участок *v-c* сегментов дыхательной цепи [5,31,33].

При ишемии и гипоксии тканей отмечено последовательное снижение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы и каталазы [27,29,30].

Следует отметить, что при гипоксии и ишемии в первую очередь усиливается образование малоактивного супероксидного анион-радикала, являющегося слабым окислителем и не способным непосредственно инициировать реакции ПОЛ. В связи с этим очевидна важная роль в индукции процессов липопероксидации более агрессивных гидроксильного и гидропероксильного радикалов, образование которых резко усиливается в процессе превращения кислорода в условиях ацидоза [26,39].

Ацидотические сдвиги в крови и тканях, как известно, являются неизменными спутниками гипоксических состояний.

Значительно большее образование свободных радикалов имеет место, когда вслед за достаточно выраженной гипоксией и ишемией происходит чрезмерное накопление восстановленных переносчиков цепи-доноров продуктов ПОЛ [4,9,14].

Реоксигенация может реализовываться при выходе больного из шокового состояния, в том числе и бактериально-токсического шока, при лечении различных форм инфекционной и неинфекционной патологии с использованием гипербарической оксигенации, при запоздалых и поэтому неудачных попытках лечить острый инфаркт миокарда путем ферментативного лизиса тромба, после аортокоронарного шунтирования и т.д. [14].

Касаясь молекулярно-клеточных механизмов активации свободнорадикального окисления при ишемии и гипоксии, свойственных различным бактериальным инфекциям и интоксикациям, следует отметить значимость ксантиоксидазной системы. Усиление образования свободных радикалов в указанной системе обусловлено, с одной стороны, накоплением субстратов реакции - ксантина и гипоксантина вследствие усиления распада в тканях адениловых нуклеотидов. Это состояние, обозначаемое как реоксигенация, характеризуется значительным накоплением нуклеотидов. С другой стороны, гипоксия индуцирует усиление трансформации ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу. В то же время известно, что при участии ксантиндегидрогеназы происходит окисление гипоксантина до мочевиной ки-

слоты в присутствии НАД без образования активных форм кислорода. Между тем, реакции с помощью ксантиноксидазы осуществляются без участия НАД с образованием супероксидного анион-радикала [4,5,6,8].

Как известно, ксантиноксидаза представляет собой комплекс молибден- и железосодержащих нестабильных цитозольных ферментов с широкой субстратной специфичностью, содержащихся в различных органах и тканях. Ксантиноксидаза участвует в метаболизме пуринов (гипоксантина и ксантина) с образованием мочевой кислоты, а также в окислении пиримидинов, жирных кислот, катехоламинов, глутатиона, дегидрировании восстановленных форм НАД и НАДФ [5,6,8,14].

Роль ксантиноксидазы в генерации активных форм кислорода может быть обусловлена ее способностью повышать уровень свободного железа в плазме крови и усиливать индукцию при наличии в среде металла с переменной валентностью образование  $\text{OH}^\bullet$ -радикалов.

Типовой реакцией митохондрий на гипоксию тканей является их набухание с последующим разобщением процессов окислительного фосфорилирования и дыхания, что проявляется дефицитом АТФ и избыточным накоплением продуктов распада макроэрга - АДФ и АМФ [6,17].

При дефиците АТФ нарушаются процессы энергозависимого транспорта ионов через биологические мембраны, возникает перегрузка клеток ионами  $\text{Ca}^{2+}$ . Последний активирует железо, переводя его из депонированной формы в свободную, усиливает конверсию ксантиноксидазы и ксантиндегидратазы. При этом, как указывалось выше, усиливается продукция свободных радикалов, активируются процессы липопероксидации [2,4,14,38,39].

В условиях гипоксии и ацидоза происходит избыточное образование НАДН и НАДФН, инициирующих образование активных форм кислорода. Одновременно активируются лизосомальные гидролазы, в частности, фосфолипазы, инициирующие каскад реакций с участием циклоксигеназы и липоксигеназы и образование свободных радикалов в реакциях метаболизма и взаимопревращение простагландинов, лейкотриенов. И, наконец, при ацидозе, как правило, подавляется активность СОД, увеличивается скорость спонтанной дисмутации супероксидных анион-радикалов с образованием синглетного кислорода [1,10,29,30,33].

Следует отметить, что характер образующихся при ацидозе свободных радикалов определяется выраженностью ацидоза. Так, для кардиомиоцитов показано, что при рН 7,0 ксанти-

ноксидазная система генерирует в основном супероксидный анион-радикал, который угнетает транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  и активность АТФ-азы. При дальнейшем снижении рН до 6,4 в системе образуется более токсичный  $\text{OH}^\bullet$ -радикал.

Активация свободнорадикального окисления при ряде бактериальных инфекций и интоксикаций, а также заболеваний неинфекционной природы может быть обусловлена развитием стрессовой ситуации, усиленным выбросом катехоламинов, являющихся наряду с глюкокортикоидами гормонами адаптации [10,12,34,35,36].

Как известно, при усилении адренергических влияний на различные органы и ткани интенсификация образования активных форм кислорода может реализовываться при аутоокислении адреналина, а также через гиперстимуляцию  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, стимуляцию неспецифических фосфолипаз и нарушение баланса  $\text{Ca}^{2+}$  с последующим каскадом реакций усиления синтеза простагландинов и образования АФК в процессе их метаболизма [12,34,35].

В последние годы важную роль в механизмах адаптации к действию стрессовых раздражителей отводят оксиду азота (NO). Последний обеспечивает регулирующее влияние на функциональную активность сердечно-сосудистой, иммунной, пищеварительной, мочеполовой систем, играет медиаторную функцию в различных структурах мозга. Установлено, что NO может выполнять роль стресслимитирующего фактора, ограничивая выброс гипофизарных стресс-гормонов, освобождение катехоламинов в синаптических структурах и из надпочечников [11,19,20].

Показано, что NO может предупреждать повышение внутриклеточной концентрации кальция, увеличивает активность антиоксидантных ферментов и экспрессию кодирующих их генов, активирует синтез протекторных белков Hsp70. В ряде работ показана ключевая роль NO в предупреждении адгезии и агрегации тромбоцитов и соответственно – ограничении усиления тромбообразования при стрессе.

Однако NO может участвовать не только в механизмах адаптации, но и неспецифического повреждения в условиях его гипер- или гипопродукции [11,19,20].

Установлено, что гипопродукция NO возникает под действием липопротеидов низкой плотности, высоких концентраций глюкозы, на фоне ишемии, что приводит к повышению тонуса сосудов, развитию гипертензии, тромбоза, иммунодефицита. Гиперпродукция NO является важнейшим звеном патогенеза острой гипотензии при кардиогенном, септическом и других видах шока. В последние годы высказывается точка

зрения, что NO, супероксид и продукт их реакции - пероксинитрит играют важную роль в патогенезе различных заболеваний, являясь медиаторами воспаления, модифицируя белки и повреждая нуклеиновые кислоты. Мутагенный эффект избыточных концентраций пероксинитрита при хронических формах инфекционного воспалительного процесса может инициировать развитие канцерогенеза [11,19,20].

И, наконец, под влиянием бактериальных токсинов, ферментов патогенности, ишемии неизменно включается лейкоцитарный механизм активации ПОЛ [21,22,23].

Как известно, нейтрофилы и моноциты содержат НАДФ.Н-оксигеназную систему и миелопероксидазы. НАДФ.Н-оксигеназная электро-транспортная цепь связана с плазматической мембраной и включает последовательно НАДФ, ФАД, убихинон, специфический цитохром В245 (558). Миелопероксидаза локализована в гранулах и является галогенидпероксидазой, катализирует реакцию между ионами хлора, йода, брома, роданида и перекисью водорода, образованной НАДФ.Н-оксигеназной системой. Выделение синглетного кислорода происходит в процессе взаимодействия гипохлорита, образованного в реакциях с участием миелопероксидазы, с молекулой  $H_2O_2$  [5,21,22,23].

В НАДФ.Н-оксигеназной системе одноэлектронным переносом с ФАД.Н на  $O_2$  образуются супероксидные анион-радикал и семихинонная форма ФАД.Н, передающая электрон на цитохром В с последующей продукцией супероксидного анион-радикала. В процессе взаимодействия супероксидного анион-радикала и  $H_2O_2$  образуются гидроксильный радикал и синглетный кислород [34, 35].

Активные формы  $O_2$  по анионным каналам выходят в плазму. В процессе дыхательного взрыва выброс активных форм  $O_2$  увеличивается в десятки раз. Источником НАДФ в нейтрофилах служит пентозофосфатный путь окисления глюкозы [21,22,23,36].

Лейкоцитарный механизм активации ПОЛ при инфекциях и интоксикациях включается как под влиянием бактериальных, вирусных патогенных факторов, так и за счет развития гипоксии, ишемии тканей. Так, активация НАДФ.Н-оксигеназной системы нейтрофилов происходит под влиянием фагоцитируемых объектов (вирусов, бактерий, продуктов распада тканей), а также на фоне воздействия хемоаттрактантов, пектинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, циркулирующих иммунных комплексов. Инфильтрация ишемизированных зон или зон воспалительных реакций лейкоцитами со-

провождается интенсификацией липопероксидации [12,21,22,23,34,35,36].

В норме НАДФ.Н-оксигеназная система находится в разобранном виде в плазматической мембране, цитоскелете, цитозоле, эндоплазматической сети. Система собирается и активируется за 2 секунды.

Касаясь молекулярных механизмов, индуцирующих развитие дыхательного взрыва в лейкоцитах, следует отметить активизирующую роль кальция и кальмодулина.

В ряде работ показано, что усиление образования и утилизации АТФ в лейкоцитах и соответственно АТФ-опосредованной индукции дыхательного всплеска с последующей генерацией свободных радикалов отмечается под влиянием ряда гормонов и биологически активных соединений, в частности, инсулина, СТГ, пролактина, интерлейкина-2,  $\alpha$ -тромбина, фрагментов фибронектина [21,22,23].

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что независимо от специфики воздействия инициирующих факторов в динамике развития патологии присоединяются неспецифические механизмы дезинтеграции различных субклеточных фракций, нарушения структуры и функции различных органов и систем за счет индукции процессов свободнорадикального окисления под влиянием бактериальных токсинов, вирусов, ферментов патогенности, гипоксии, ишемии, сдвигов гормонального баланса. Таким образом, становится очевидным, что интенсификация свободнорадикального окисления является типовым процессом дезинтеграции биологических мембран при различных формах патологии инфекционной и неинфекционной природы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов.- М.: Медицина, 1989.-368 с.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах //Соросовский Образовательный Журнал. 2000. Т 6, №12. – С. 13-19.
4. Владимиров Ю.А., Оленев И.И. Сусллова Т.Б. Потапенко А.Я. Механизмы перекисного окисления липидов и его действие на биологические мембраны. – Биофизика. – Итоги науки и техники (ВИНИТИ) АН СССР. – М. – 1975. – Том 5. – С. 56-117.
5. Герасимов А.М., Корнева Е.Н., Амелина Д.Ш. Моделирование взаимосвязи перекиссгенерирующих и НАДФН – зависимых процессов. В сб.: Окислительные ферменты животной

клетки и регуляция их активности. Тез. Всер. симп. Горький. – 1978. – с. 23-24.

6. Дмитриев Л. Ф., Иванова М. В., Давлетшина Л.Н. Создание на внутренней мембране митохондрий 250 мВ является необходимым, но недостаточным условием синтеза АТФ //Биохимия. - 1993. - Т. 58. - N 2. - С. 255-260.

7. Дубинина Е. Е., Шугалей И. В. Окислительная модификация белков //Успехи современ. биологии. - 1993.-Т. 11 3, вып.1.-С. 71-81.

8. Дубинина Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион-радикала и СОД в тканях организма//Успехи современ. биологии. - 1989. - Т. 108. -N 1 (4). -С. 71-81.

9. 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.

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

11. Игнарро Л. Дж. Физиология и патофизиология оксида азота. //Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии /Под ред. Э. В. Недашковского - Архангельск-Тромсе, 1997. С. 266-269.

12. Карли Ф. Метаболический ответ на острый стресс. //Актуальные проблемы анестезиологии-реаниматологии //Под ред. проф. Э. В. Недашковского. - Архангельск. -1997.-С. 31-34.

13. Кения М.В., Лукши А. И., Гуськов Е. П. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе //Успехи совр. биол. - 1993. -Т. 113. - В. 4. - С. 456-469.

14. Коган А. Х., Кудрин А.Н. и др. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и ИМ и их фармакологическая регуляция.//Патофизиология, 1992, №2, С. 5-15.

15. Логинов А. С, Матюшин Б. Н. Цитотоксическое действие активных форм кислорода и механизмы развития хронического процесса в печени при ее патологии //Пат. физиол. и эксперим. терапия. - 1996. - N 4. - С. 3-6.

16. Ледванов М.Ю., Киричук В.Ф. Введение в клиническую иммунологию. – М., 1996.

17. Лукьянова Л. Д., Балмуханов Б. С, Уголев А. Т. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние. - М.: Наука, 1982. - С. 298.

18. Максименко А. В. Модифицированные препараты супероксиддисмутазы и каталазы для защиты сердечно-сосудистой системы и легких //Успехи современ. биол. -1993.-Т. 113.,вып. 3.- С. 351-363.

19. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота //Биохимия. -1998. - Т. 63.вып. 7. - С. 992-1006.

20. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинина - окись азота//Патофизиология и эксперимен. терапия. - 1996. - N 1. - С. 34-39.

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

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

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

24. Меньщикова Е.В., Зенков Н.Н. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов//Успехи современ. биологии. -1993,-Т. 113,вып. 4-С.442-453.

25. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физиологическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 256с.- с. 74-107.

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

27. Петрович Ю. А., Гуткин Д. В. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса //Патол. физиолог. и эксперимен. терапия. -1986. -N 5. -С. 85-92.

28. Понукалина Е.В. Чеснокова Н.П., Афанасьева Г.А. //Материалы Всероссийская науч.конф. посвященной 70-летию военного полигона г. Шиханы.-1998. - С. 77.

29. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. - М.: Медицина. 1988.

30. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. - М.: Медицина, 1994.

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

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

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

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. Dinarello CA, Cannon JG. Wolff SM. //Reviews of infections diseases. - 1988. - N 10.-P. 169-190.

38. Dinarello CA, Clowes GHA. Jr. Gordon AH et al. //Experimental Medicine. - 1986 N 163.-P. 1433-1450.

39. 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.

40. Forstermann H., Schmidt H. H., Pollock J.C. //Biochem. Pharmacol. - 1991. - Vol.42. -P. 1849-1957.

41. Kirichuk V.F.; Chesnokova N.P.; Ponukalina E.V. et al. //Journal of the International Thrombosis and Haemostasis. - 1995. - V. 73, N 6 - P. 54.

### MOLECULAR-CELLULAR MECHANISMS OF THE INDUCTION OF FREE RADICAL OXIDATION IN THE CONDITIONS OF PATHOLOGY

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

*Saratov state medical university*

The survey of the literature data and the data of personal research of the authors regarding the mechanisms of the induction of the peroxide lipids oxidation (PLO) at different forms of infectious and noninfectious nature pathology is given in the article. It is noted, that the suppression of the activity of antioxidant system enzymatic link, antioxidants excess consumption as a result of the PLO activation, the loss of antioxidant enzymes and low molecular soluble antioxidants through cells' membranes in the process of pathology can be the factors of free radical oxidation initiation. The initiation of free radical oxidation appears at ischemia, hypoxia, reoxygenation of ischemic tissues, metabolic acidosis development, at standard and pathologic processes