

РОЛЬ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ХОБЛ И РАКА ЛЕГКОГО

Д.М. Габитова

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней

Габитова Дильбар Марсельевна, доцент
кафедры внутренних болезней, канд.мед.наук.
450000,Россия, Республика Башкортостан,
г.Уфа, ул. Ленина,3, тел.: 8(347)272-11-60
e-mail: Dilbar.Gabitova@mail.ru

Окислительный стресс – это процесс повреждения активными формами кислорода (АФК) различных клеток и органов. Он происходит тогда, когда образование АФК в системе превышает способность системы их нейтрализовать и элиминировать. Исследования последних лет показали, что свободнорадикальное окисление (СРО) играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний легких (бронхиальная астма, пневмонии, бронхиты, рак легкого и др.). Рак легкого, которым ежегодно заболевает около 1 млн. человек является одной из причин смерти онкологических больных в большинстве стран мира. Известно, что в патогенезе злокачественной трансформации важную роль играет свободнорадикальное воздействие на клетки. Особое значение СРО имеет также при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Ключевые слова: оксиданты, антиоксиданты, ХОБЛ, рак легкого, свободно-радикальное окисление, перекисное окисление липидов, табакокурение.

The peculiarities of free-radical oxidation process in the beginning of COPD and lung cancer
DM Gabitova
Bashkir State Medical University, Department of Internal Medicine

Oxidative stress is a process of damaging of various cells and organs by reactive oxygen species (ROS). It occurs when the ROS formation in the system exceeds the system's ability to neutralize and eliminate them. Recent researchers have shown that free radical oxidation (FRO) plays a key role in the pathogenesis of many diseases of the lungs (bronchial asthma, pneumonia, bronchitis, lung cancer, and others.). Lung cancer, which annually falls ill about 1 million people, is one of the causes of death of cancer patients in most countries of the world. It is known that in the pathogenesis of malignant transformation free radical influence

on cells plays an important role. FRO has a special significance also in chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Keywords: oxidants, antioxidants, COPD, lung cancer, free radical oxidation, lipid peroxidation, smoking.

Широкая распространенность болезней органов дыхания, особенно, таких как ХОБЛ и рак легкого, возрастающая частота инвалидизации и смертности от этих заболеваний, недостаточная эффективность общепринятой терапии предопределяют интерес к различным звеньям их этиологии и патогенеза.

Особое место в возникновении вышеперечисленных заболеваний занимают реакции свободно-радикального окисления (СРО). Согласно современным представлениям, СРО рассматривается как жизненно необходимое и важное звено метаболизма, нарушение которого является универсальным молекулярным механизмом, причиной и общей закономерностью развития различных по этиологии и механизмам заболеваний [1,7,10,12,18]. Участие свободных радикалов во многих физиологических, метаболических и патологических процессах позволяет считать этот процесс необходимым и, в то же время, небезопасным для организма [3,5,7,18].

Известно, что свободные радикалы образуются в процессе жизнедеятельности клеток. Наиболее распространенными из них являются активные формы кислорода (АФК) и радикалы, появляющиеся при перекисном окислении липидов (ПОЛ). Доказано, что в возникновении заболеваний органов дыхания, реакции СРО занимают особое место, так как легкие представляют собой наиболее крупную биологическую мембрану организма, внешняя поверхность которой постоянно контактирует с O_2 , а также такими активными инициаторами перекисного окисления, как озон и двуокись азота - наиболее распространенными оксидантами атмосферы [3,5,7,8,18]. Многочисленными исследованиями показано, что в нормально

функционирующих клетках содержание продуктов свободнорадикального окисления находится на крайне низком уровне, несмотря на обилие субстратов ПОЛ. Этот факт свидетельствует о наличии совершенной антиоксидантной защитной системы организма. Е.Б.Бурлакова в своих исследованиях (1985) показала универсальность антиоксидантной активности для всех живых тканей. К настоящему времени сложилось представление о единой многофакторной антиокислительной системе, основная функция которой - регуляция свободно-радикальных процессов, протекающих в организме. В нормально функционирующих клетках существуют разнообразные факторы, барьеры, ограничивающие воздействие свободных радикалов [3,4,5,12].

В ткани легкого представлены основные антиокислительные ферменты, такие как церулоплазмин и витамин Е [4,11]. Эти и другие антиоксиданты легочной ткани принимают активное участие в самых различных адаптационных реакциях как системы, так и организма. Так, экспериментально показано значительное повышение активации супероксиддисмутазы (СОД) в пневмоцитах и альвеолярных макрофагах в процессе гипероксических воздействий [12]. Гипоксия, как известно, приводит к повышенной продукции супероксидного радикала вследствие угнетения конечного акцептора дыхательной цепи цитохромоксидазы [13, 14].

Уменьшение содержания кислорода в тканях, в первую очередь, влияет на процессы ферментативного окисления и клеточного дыхания. Наблюдаемый при этом дефицит энергии, падение уровня макрофагов и дезэнергизация митохондрий являются главным патогенетическим звеном любой формы гипоксии [13,14,16]. При гипоксии прослежена связь между активностью фосфолипаз, скоростью ферментативного гидролиза фосфолипидов, и последующим накоплением продуктов перекисного окисления липидов. В дальнейшем, они становятся причиной последующих структурно-функциональных повреждений. При этом, жирные кислоты

разобшают окисление и активируют дальнейший гидролиз фосфолипидов, а лизофосфатазы – преимущественно ингибируют дыхательную цепь [13,14]. Таким образом, в условиях циркуляторной гипоксии обнаруживается нарушение равновесия в системе перекисное окисление / антиоксиданты, что является одной из причин изменения состава липидов в ткани легкого: накопления свободных жирных кислот и лизофосфолипидов, являющихся существенными факторами повреждения легочной ткани при ишемии [13,17,20,37].

К нарушению баланса в организме оксидантных и антиоксидантных механизмов приводит один из самых агрессивных факторов риска возникновения и развития многих заболеваний - табакокурение (ТБ). Фактор курения как негативный триггер объединяет ряд бронхолегочных заболеваний и, прежде всего, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и рак легкого(РЛ), ибо рак практически всегда развивается у многолетних курящих на фоне ХОБЛ. Thatcher TH. et al. (2007), Yang SR., et al. (2007), Rahman I. et al. (2006) установили, что табачный дым, содержащийся в одной затяжке сигареты и проникший в дыхательные пути человека, содержит около 1015 свободных радикалов и около 4700 различных химических соединений. Необходимо подчеркнуть, что размеры отдельных частичек, входящих в состав табачного дыма, менее одного микрона. Размеры частиц позволяют классифицировать их как наночастицы, и это означает, что они проникают в дыхательные пути, свободно проходя альвеоло-капиллярную мембрану (А.Г.Чучалин). Эндотелиальные клетки капилляров малого круга кровообращения подвергаются повреждению и развитию феномена эндотелиальной дисфункции. Табачный дым вызывает не только острое повреждение легочной ткани, но и является непосредственной причиной воспалительного процесса: из просвета сосудов в ткани легких мигрируют макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки и CD+8 Т лимфоциты (А.Г.Чучалин)..

Обнаружено, что особенно курение ускоряет развитие эмфиземы у лиц с врожденным дефицитом антитрипсина. Это связано с тем, что оксиданты инактивируют ингибиторы протеаз, повышается активность эластазы, которая повреждает органы дыхания, разрушая эластин, белки экстрацеллюлярной мембраны и сурфактанта [18]. Таким образом, оксиданты формируют дисбаланс в системе протеолиз–антипротеолиз. Оксидативному стрессу у больных с ХОБЛ могут также способствовать инфекции дыхательных путей. Прежде всего, инфекции содействуют активации и рекрутированию фагоцитирующих клеток в легкие[18].. Микроорганизмы (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) обнаруживаются у больных с ХОБЛ даже в ремиссии, и они способны активно стимулировать продукцию АФК фагоцитами[18].

Деструкция ткани легких обусловлена и прямым токсичным воздействием АФК. Оксиданты не только повреждают молекулы (белки, липиды, нуклеиновые кислоты), но также опосредуют множество процессов, благоприятствующих развитию ХОБЛ: повреждают фибробласты, снижают активность сурфактанта, стимулируют образование тромбоксана, повышают проницаемость эпителия, ухудшают функцию ресничек и т.д.[18,40,41,62].

Универсальной реакцией на воздействие этих факторов риска является хроническое воспаление – главная причина всех функциональных и морфологических проявлений ХОБЛ. В воспалительном процессе участвуют практически все клеточные элементы, а наибольшее значение придается фагоцитирующим клеткам (нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы), которые обладают мощными специализированными системами генерации АФК [18,40,41,62]. В конечном итоге, имеющиеся данные позволяют выстроить следующую последовательность окислительных реакций при активации фагоцитирующих клеток. Стимулированный фагоцит продуцирует супероксиды, которые образуют пероксид водорода - H_2O_2 . И супероксид, и пероксид водорода могут сами принимать участие в модификации

макромолекул [18,40,41,62]. Кроме этого, из них образуются более сильные окислители – гидроксил, гипохлорит и пероксинитрит, которые способны повреждать белки, липиды, нуклеиновые кислоты. Модификация белков меняет их антигенные свойства, а окисление липидов (особенно арахидоновой кислоты) приводит к появлению хемоаттрактантов, увеличивающих миграцию фагоцитов [18,40,41,62]. Таким образом, активация фагоцитов самопроизвольно усиливается, и в очагах воспаления может сформироваться порочный круг воспаления. В мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа у курящих больных ХОБЛ обычно выявляется повышенное количество нейтрофилов [18,40,41,62]. Подобной аккумуляции клеток есть множество причин. Оксиданты табачного дыма вызывают полимеризацию актина нейтрофилов и снижают их деформируемость [18,40,41,62]. Снижение деформируемости нейтрофилов способствует застреванию клеток в капиллярах легких и их адгезии к эндотелию сосудов [18,40,41,62]. Адгезия клеток сопровождается активной генерацией АФК. Затем нейтрофилы мигрируют через межэндотелиальные пространства, которые увеличиваются под действием оксидантов [18,40,41,62]. Гигантское скопление активированных нейтрофилов в капиллярной сети альвеол приводит к мощному "оксидативному взрыву", под действием которого происходит разрушение структурных элементов альвеол и формирование эмфиземы [18,40,41,62].

Кроме этого, и эозинофилия периферической крови идентифицируется как фактор риска развития обструкции дыхательных путей [18,40,41,62]. При ХОБЛ обнаруживается увеличение числа эозинофилов в биоптатах бронхов и уровня эозинофильного катионного протеина [18,40,41,62]. Обратимость обструкции у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью и эмфиземой коррелирует с эозинофилией бронхов. Это позволило предположить, что эозинофилы могут вносить существенный вклад в развитие оксидативного стресса в легких [18,40,41,62]. Действительно, *in vitro* они генерируют больше супероксида, чем нейтрофилы или

альвеолярные макрофаги (АМ). АФК в эозинофилах образуются посредством эозинофильной пероксидазы, которая, в свою очередь, высвобождается из гранул при воздействии оксидантов [18,40,41,62].

Перекисное окисление и деградация белков чаще всего происходят при появлении каталитически активного свободного железа, поэтому железо играет важную роль в развитии ХОБЛ и концентрация железа в АМ курящих повышена в несколько раз [18,40,41,62]. Механизмы этого до конца не выяснены, но, по-видимому, одна из причин – наличие железа в табаке (каждая сигарета содержит 0,04 мкг железа). К примеру, выявлена прогрессивная аккумуляция железа с возрастом у курящих мужчин, имеющих большой стаж и интенсивность курения. [18,40,41,62].

Повышенная продукция активных форм кислорода макрофагами и нейтрофилами при хроническом воспалении в бронхах и легких также может привести к развитию бронхолегочной дисплазии с последующей злокачественной трансформацией [1,58]. В связи с этим свободно-радикальное воздействие на клетки рассматривается также как универсальный механизм злокачественного перерождения клеток [1, 55]. Рост опухоли сопровождается изменением показателей антиоксидантной активности и окислительного стресса в опухоли, что также отражается на состоянии органов и тканей организма [1,19]. Можно отметить следующую направленность изменений редокс-зависимой модификации белков и липидов при наличии опухоли в организме. Многочисленными исследованиями показано, что в самой опухоли происходит снижение интенсивности процессов ПОЛ. В тоже время в плазме и эритроцитах окислительная модификация белков и липидов в целом усиливается. Полученные результаты согласуются с данными литературы, в которых сообщается о возрастании антиоксидантного статуса опухоли и усилении образования свободных радикалов в крови [1]. Одной из основных причин таких разнонаправленных изменений можно назвать поглощение

опухолевыми клетками антиоксидантов из окружающей среды, что приводит к увеличению их уровня в опухоли и снижению в организме [1]. Помимо этого, в различных исследованиях сообщается об увеличении активности антиоксидантных ферментов в опухолевых клетках [1,53, 54, 61]. Снижение интенсивности свободнорадикального окисления в ткани опухоли увеличивает неспецифическую резистентность опухоли к действию АФК [1]. Поскольку активные формы кислорода играют определенную роль в развитии апоптоза, можно предположить, что снижение их уровня является одним из вероятных механизмов так называемого "избегания" апоптоза у раковых клеток [1]. Поскольку липоперекиси способны положительно влиять на хемотаксис фагоцитирующих клеток и распознаваться их сквенджер-рецепторами, пониженная интенсивность процессов перекисного окисления липидов может также приводить к уменьшению способности макрофагов и нейтрофилов находить и поглощать опухолевые клетки [1].

На интенсивность процессов свободно-радикального окисления в крови при опухолевом росте, помимо дефицита низкомолекулярных антиоксидантов, может влиять множество факторов: сопутствующие воспалительные процессы, гиповентиляция, активность макрофагов и нейтрофилов, различные биологически активные вещества, секретируемые опухолью, продукты распада опухоли и др.[1]. Особое место в развитии окислительных процессов при раке легкого может играть повышенный уровень фактора некроза опухоли, содержание которого положительно коррелирует с уровнем АФК и играет важную роль в развитии паранеопластических синдромов, в особенности кахексии [1,15]. Интересно, что некоторыми авторами наблюдается ряд отличий в характере взаимодействий продуктов редокс-зависимой модификации белков и липидов при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого[1].

Данные различия могут быть объяснены особенностями возникновения и развития данных гистологических вариантов рака легкого [1]. Так развитию плоскоклеточного рака легкого (ПКРЛ) предшествует метаплазия эпителия

бронхов, которая возникает как защитная реакция на длительное воздействие на слизистую оболочку экзогенных канцерогенов, при аденокарциноме (АКЛ) большое значение придают гормональным факторам, генетической предрасположенности и способности к метаболической активации канцерогенов внутри организма [1, 24, 60]. Кроме того, одним из характерных признаков ПКРЛ является сопутствующая воспалительная клеточная реакция, которая, как правило, не характерна для аденокарциномы [1, 45, 68, 70].

Мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ), в отличие от других гистологических вариантов отличается очень высокой скоростью роста опухоли, интенсивным метастазированием и высокой метаболической активностью [1]. Вероятно, при ПКРЛ и АКЛ, в связи с относительно медленным ростом опухоли окислительный стресс, как и общая стрессорная реакция организма, носит хронический характер, что приводит к менее выраженному накоплению продуктов окисления липидов и белков [1]. При МКРЛ также происходит еще большее усиление окислительных процессов, которое вызвано значительно более резко выраженным стрессорным воздействием [1]. Помимо агрессивного течения для МКРЛ характерны многие черты нейроэндокринных опухолей, в частности способность секретировать биологически активные вещества, которые также могут оказывать влияние на образование АФК в организме и активность ферментов антиоксидантной системы [1].

Исследованиями было показано, что в эритроцитах не было обнаружено четкой взаимосвязи изменений уровня исследуемых параметров в зависимости от стадии рака легкого [1]. В плазме крови была выявлена отрицательная корреляция между стадией заболевания и уровнем диеновых конъюгатов, битрозина и быстрореагирующих тиоловых групп белков [1]. Повышенный уровень этих показателей окислительного стресса на ранних стадиях, вероятно, связан с тем, что рак легкого, как правило, развивается на фоне уже имеющегося хронического воспалительного процесса, например

при ХОБЛ [1]. Снижение их уровня можно объяснить наличием гиповентиляции, выраженность которой возрастает к более поздним стадиям.

Для некоторых показателей окислительной модификации белков, как в эритроцитах, так и в плазме наблюдается увеличение содержания на II и IV стадиях рака легкого. В эритроцитах такие изменения достоверны для карбонильных производных белков (КПБа) и суммарных тиоловых групп белков, в плазме — для КПБа и триптофана. Содержание КПБк, битиروزина и тиоловых групп достоверно возрастает на II стадии, на IV стадии наблюдается тенденция к его увеличению [1]. На II стадии рака легкого, растущая опухоль, развивающиеся под ее влиянием изменения структуры и нарушение гомеостаза легкого, а также прогрессивно нарастающие изменения в регионарных лимфатических узлах легких, воспалительная реакция, приводят к истощению антиоксидантов и усилению интенсивности процессов окислительной модификации белков на данной стадии [1]. На III стадии рака легкого главным образом происходит увеличение размеров опухоли, прорастанием ее в близлежащие ткани и дальнейшее распространение лимфогенных метастазов [1]. Происходит усиление общей гипоксии организма за счет нарушения функций легкого, также, возможно, возрастание активности антиоксидантных процессов, которые, в частности, могут быть обусловлены усилением образования низкомолекулярных продуктов фрагментации макромолекул, обладающих антиоксидантными свойствами, что приводит к снижению интенсивности процессов свободно-радикального окисления в организме онкобольного [1]. На IV стадии происходит развитие отдаленных метастазов, чему сопутствуют многочисленные изменения в организме больного раком легкого. По мере роста метастаза, происходит деструкция сосудистой стенки и выход опухоли в окружающие ткани с их прогрессирующим поражением и развитием воспалительных процессов. Данные нарушения приводят к еще более выраженному усилению окислительных процессов в эритроцитах и плазме [1, 42,48]

Таким образом, табакокурение является фактором, с которым связывают процесс биологического старения клеток человеческого организма. Табачный дым нарушает равновесие в системе оксиданты/ антиоксиданты и приводит к формированию окислительного стресса. Высокая продукция активных форм кислорода, а также определенные химические соединения (альдегиды и другие) индуцируют хронический воспалительный процесс дыхательных путей, что может привести в последующем к развитию бронхолегочной дисплазии и злокачественной трансформации.

Список литературы:

1. Белоногов, Роман Николаевич. Редокс-зависимая модификация белков у больных раком легкого Автореферат диссертации.-М.: 2010.-27с.
- 2.Бурлакова Е.Б. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты/ Е.Б. Булгакова// Успехи химии. 2006. - № 9. - С. 105-110.
- 3.Бурлакова Е.Б. Роль липидов в процессе передачи информации в клетке. - В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М., 1981, С.23-34.
- 4.Верболович В.П., Петренко Е.П., Подгорный Ю.К. Свободнорадикальные реакции сурфактантов легкого и ферментативные антиоксиданты. - В кн.: Сурфактанты легкого в норме и патологии. Киев, 1983.- С.91-108.
- 5.Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологического процесса. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1989 - №4. - с.7-19.
- 6.Волков Е.И. Математическая модель перекисного окисления липидов в мембране. // Изв.АН СССР. Серия биология, 1985 - №6.- с.805-821.
- 7.Габитова Д.М., Рыжикова В.О., Рыжикова М.А. Антиоксидантная защитная система организма. //Башкирский химический журнал, 2006. Т. 13. № 2. С. 94-96.
- 8.Габитова Д.М., Рыжикова В.О., Рыжикова М.А. Антиоксидантная защитная система органов дыхания.// Башкирский химический журнал. 2006. Т. 13. № 4. С. 118-119.
- 9.Габитова Д.М., Рыжикова М.А.Влияние антиоксидантных веществ на процессы свободно-радикального окисления.//Башкирский химический журнал. 2006.Т.13.№ 4.С.120-122.
- 10.Гончарова В.А., Доценко Е.К., Абрамова И.А. Легочный метаболизм биологически активных веществ и его связь с патологией органов дыхания. В сб. "Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях органов дыхания", Л., 1979, С.19-20.
- 11.Кислицына Н.С., Привалова Л.И. Антиоксидантные системы организма при экспериментальной и клинической патологии.-Свердловск,1987.- С.88-97.
- 12.Кубышкин А.В. Значение свободно-радикального окисления в развитии бронхолегочных заболеваний. Сов. мед., 1989, №6, С.26-30.

13. Лукьянова Л.О., Балмуханов Б.С., Уголев А.Т. Кислород-зависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние. - М.: Наука, 1982, с.233.
14. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Антиоксиданты и ингибиторы окислительных процессов. Успехи соврем. биол., 1993, т.113, 4, С.442-445.
15. Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты/ Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К.Зенков, И.А.Бондарь, Н.Ф.Круговых, В.А. Труфакин. М.: Слово, 2006. - 556с.
16. Романова Л.К. Особенности ультраструктурной организации сурфактантной системы легкого в норме и при действии некоторых патогенных факторов. Вестн. АМН СССР, 1983, №11, С.44-53.
17. Сейланов А.С., Попов Г.А., Конев В.А. Связь ПОЛ с дыханием и окислительным фосфорилированием. Журн. эксперим. и клин. мед., 1983, №2, С.108-112.
18. Соодаева С.К. Роль свободно-радикального окисления в патогенезе ХОБЛ Атмосфера, 2002.-N 1.-С.24-25
19. Спирина Л. В. Металлопротеиназы как регуляторы неоангиогенеза в злокачественных новообразованиях/ Л. В. Спирина, И. В. Кондакова, Е. В. Клишо, Г. В. Какурина, Д. А. Шишкин //Сибирский онкологический журнал. 2007. - №1. - С. 67-71.
20. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. - Л., 1987.
21. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования СРО в биологии и медицине. Уфа, 1995.
22. Фархутдинов Р.Р., Бикбулатов Н.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и патологии. Сов. мед., 1983, №9, с.69.
23. Anderson R., Theron A.J., Ras G.J. Ascorbic acid neutralizes reactive oxidants released by hyperactive phagocytes from cigarette smokers. // Lung. - 1988. Vol.166, - p.149-159.
24. Ahmad R. Oxidative stress and antioxidant status in patients with chronic myeloid leukemia/ R. Ahmad, A. K. Tripathi, P. Tripathi, R. Singh, S. Singh, R. K. Singh //Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2008. - Vol. 23, № 4.-P. 328-333.
25. Balwant R. Lipid Peroxidation Product Malonaldehyde in Pre-Cancer and Cancer/ R. Balwant, D.S. Kharb, S. C. Anand//Advances in Medical Sciences. 2008.-Vol. 2, № 1.-P. 7-8.
26. Bandolier 81, November 5, 2000 (www.ebandolier.com).

27. Bartsch H. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair/ H. Bartsch, J. Nair // *Langenbecks Arch. Surg.* 2006. - Vol. 391. - P. 499-510.
28. Barnes P.J. Muscarinic autoreceptors in airways: their possible role in airway disease. // *Chest.* - 1989 - Vol.96, - p.1220-1221.
29. Barnes P.J. Muscarinic receptors in airways: recent developments. // *J. of Appl. Physiol.* - 1990 - Vol.68, - p.1777-1785.
30. Bast A. Oxidants and Antioxidants: State of the Art/A. Bast // *Amer. J. Med.* 1991. - Vol. 91. - P. 25-135.
31. Baty J. W. Detection of oxidant sensitive thiol proteins by fluorescence labeling and two-dimensional electrophoresis/ J. W. Baty, M. B. Hampton, C. C. Winterbourn // *Proteomics.* 2002. - Vol. 2. - P. 1261-1266.
32. Beal M. F. Oxidatively modified proteins in aging and disease/ M. F. Beal // *Free Radical Biology & Medicine.* 2002. - Vol. 32, № 9. - P. 797-803.
33. Beckman J.S. Nitric oxide superoxide and peroxynitrate. The good, the bad, the ugly /J.S. Beckman, W.H. Koppenol // *Am. J. Physiol.* 1996. - Vol. 271.-P. 1424-1437.
34. Beilomo G. Oxidative Stress-Mechanisms of Cytotoxicity/G. Beilomo, H. Thor // *Chem. Scr.* 1987. -Vol. 27.-P.1 17-120.
35. Bellavite P. The superoxide forming enzymatic system of phagocytes. // *Free Radio. Biol. and Med.* - 1988 - Vol.4, №4. - p.225-261.
36. Bertrand Y. Oxygen - free radicals and lipid peroxidation in adult respiratory distress syndrome. // *Intensive Care Med.* - 1985 - Vol.11, №2, - p.56-60.
37. Byczkowski J.Z., Gessner T. Biological role of superoxide ion-radical. // *Int. J. Biochem.* - 1988 - Vol.20, №6. - p.569-580.
38. CLINICAL-IMMUNOLOGICAL PARALLELS WHEN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN LUNG CANCER PATIENTS
Gantseva Kh.Kh., Aflyatunova S.F., Gabitova D.M.
European Journal of Natural History. 2010. № 2. C. 20-22.
39. Gonenc A. Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients/ A. Gonenc, Y. Ozkan, M. Torun, B. Simsek // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2001. - Vol. 26. - P. 141-144.
40. Grandje E.M. et al. // *Clinical Therapeutics.* 2000. V. 22. P. 209.

41. Grandje E.M. et al. // Pharmacol. Res. 2000. V. 41. P. 39.
42. Grander D.N. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury/D.N. Grander //Am. J. Physiol. 1988. - Vol. 255. - P. 12691275.
43. Hamilton J.A., Veis N., Bordun A.M., Vario G., Gonda T.J., Philips W.A. Activation and proliferation signals in murine macrophages: relationship among c-fos and c-myc expression, phosphoinositide hydrolysis, superoxide formation and DNA synthesis. // J.Cell Physiol. - 1989 - Vol.141(3), - p.618-626.
44. Karihtala P. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies/ P. Karihtala, Y. Soini //APMIS. -2007.- Vol. 115.-P. 81-103.
45. Kemp M. Nonequilibrium thermodynamics of thiol/disulfide redox systems: A perspective on redox systems biology/ M. Kemp, Y. Go, D. P. Jones //Free Radical Biology & Medicine. 2008. - Vol. 44. - P. 921-937.
46. Kinnula V. L. Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors/ V. L. Kinnula, J. D. Crapo //Free Radical Biology & Medicine. 2004. -Vol. 36, №6.-P. 718-744.
47. Kinnula V. L. Antioxidant enzymes and redox regulating thiol proteins in malignancies of human lung/ V. L. Kinnula, P. Pääkkö, Y. Soini //FEBS Letters. 2004. - Vol. 569. - P. 1-6.
48. Laguerre M. Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: Existing methods, new trends and challenges/ M. Laguerre, J. Lecomte, P. Villeneuve// Progress in Lipid Research. 2007. - Vol. 46, №5. - P. 244-282.
49. Lee J. M. Inflammation in lung carcinogenesis: New targets for lung cancer chemoprevention and treatment/ J. M. Lee, J. Yanagawa, K. A. Peebles, S.
50. Sharma, J. T. Mao, S. M. Dubinett //Critical Reviews in Oncology/Hematology. -2008. Vol. 66. - P. 208-217.
51. Levine R. L. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease / R. L. Levine //Free Radical Biology & Medicine. 2002. - Vol. 32, № 9. - P. 790-796.

52. Mak J.C.W., Barnes P.J. Muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. // *Europ. J. of Pharmacol.* - 1989 - Vol.164, - p.223-230.
53. Maiorino M. Prooxidant role of vitamin E in copper induced lipid peroxidation/ M. Maiorino, A. Zamburlini, A. Roveri// *FEBS Lett.* 2005. - Vol. 330.-P. 174-176.
54. Malati T. Tumor markers/ T. Malati // *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2007. - Vol. 22, № 2. - P. 17-31.
55. Michiels C. Cytotoxicity of linoleic acid peroxide, malondialdehyde and 4-hydroxynonenal towards human fibroblast/ C. Michiels, J. Remacle// *Toxicology.* 2004. - Vol. 66, №2. - P. 225-234.
56. Munnia A. Bronchial malondialdehyde DNA adducts, tobacco smoking, and lung cancer/ A. Munnia, S. Bonassi, A. Verna, R. Quaglia, D. Pelucco, M.
57. Ceppi, M. Neri, M. Buratti, E. Taioli, S. Garte, M. Peluso // *Free Radical Biology & Medicine.* 2006. - Vol. 41. - P. 1499-1505.
58. Obuchowski N. A. Estimating sample size for a randomized clinical trial of lung cancer screening/ N. A. Obuchowski // *Contemporary Clinical Trials.* -2008. Vol. 29. - P. 466-477.
59. Oliver C.N. Age-related changes in oxidized proteins/ C.N. Oliver, B.W. Ahn, E.J. Moerman, S. Goldstein, E.R.
60. Reszka E. Antioxidant defense markers modulated by glutathione S-transferase genetic polymorphism: results of lung cancer case-control study/ E.
61. Serdar Z. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in-patients with angiographically proven coronary artery disease/ Z. Serdar, K. Asian, M. Dirican, E. Sarandol, D. Yeşilbursa, A. Serdar // *Clinical Biochemistry.* 2006. - Vol. 39.-P. 794-803.
62. Stey C. et al. // *Eur. Resp. J.* 2000. V. 16. P. 253.
63. Toyokuni S. Persistent oxidative stress in cancer / S. Toyokuni, K. Okamoto, J. Yodoi, H. Hiai // *FEBS Letters.* 1995. - Vol. 358. - P. 1-3.

64. Tsimikas S. In Vivo Markers of Oxidative Stress and Therapeutic Interventions / S. Tsimikas // *The American Journal of Cardiology*. 2008. - Vol. 101. - P. 34-42.
65. Uchida K. A novel mechanism for oxidative cleavage of prolyl peptides induced by the hydroxyl radical. / K. Uchida, Y. Kato, S. Kawakishi // *Biochem Biophys Res Commun*. 1990. - Vol. 169, №1. - P. 265-271.
66. Uchida K. Covalent attachment of 4-hydroxynonenal to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. A possible involvement of intra- and intermolecular cross-linking reaction / K. Uchida, E.R. Stadtman // *JBC*. 1993. - Vol. 268, №9. - P. 6388-6393.
67. Ursini, F. The role of selenium peroxidases in the protection against oxidative damage of membranes / F. Ursini, A. Bindoli // *Chem. Phys. Lipids*. -2005. Vol. 44. - P. 255-276.
68. Vahalkar G. S. RBC membrane composition in insulin dependent diabetes mellitus in context of oxidative stress / G. S. Vahalkar, V. A. Haldankar // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2008. - Vol. 23, № 3. - P. 223-226.
69. Wang J. GST genetic polymorphisms and lung adenocarcinoma susceptibility in a Chinese population / J. Wang, Y. Deng, J. Cheng, J. Ding, S. Toku-dome // *Cancer Letters*. -2003. - Vol. 201. - P. 185-193.
70. Wang Y. Molecular Diagnostic Markers for Lung Cancer in Sputum and Plasma / Y. Wang, H. Hsu, T. Chen, J. Chen // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2006. - Vol. 1075. - P. 179-184.