

УДК:618.19-006.6-003.2

О РОЛИ АКТИВАЦИИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В СТРУКТУРНОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДЕЗОРГАНИЗАЦИИ БИОСИСТЕМ В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИИ

Н.П. Чеснокова, В.В. Моррисон, Е.В. Понукалина, Г.А. Афанасьева,
М.Н. Бизенкова, В.Ю. Барсуков, О.Л. Морозова,
Н.В. Полутова, Т.Н. Жевак

*ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава», Саратов, Россия
(410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, дом 112) econom@sgmu.ru*

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

В работе представлен анализ данных литературы и результатов собственных наблюдений авторов относительно молекулярно-клеточных механизмов структурной и функциональной дезорганизации клеток под влиянием гидроксильного радикала, супероксид анион-радикала и других активных форм кислорода в условиях патологии инфекционной и неинфекционной природы. Авторы приводят сведения относительно роли активации процессов липопероксидации в патогенезе ботулинической, газовой гангренозной, синегнойной, холерной, чумной интоксикации. В работе указывается, что свободнорадикальная дезинтеграция биосистем возникает при ряде заболеваний, в частности, остром гематогенном остеомиелите, внутриутробном инфицировании плода, ожоговой болезни, гестозе, а также при развитии неоплазий различной локализации.

Свободные радикалы являются изменчивыми спутниками клеток в условиях нормы и патологии, особенно при ишемических и гипоксических состояниях различного генеза, стрессовых ситуациях, бактериальных инфекциях и интоксикациях, хирургических вмешательствах, нарушениях кислотно-основного состояния, расстройствах нервно-гормональной регуляции деятельности внутренних органов и систем и т.д. [11,14,16,26,36,37].

В условиях нормы свободные радикалы не вызывают дезорганизацию биологических мембран и цитозоля клеток, поскольку минимальный уровень их образования адекватно нивелируется биоантиоксидантами [45,46,47,48,49,50].

Защита от цитотоксического действия свободных радикалов осуществляется на всех уровнях организации биосистем, прежде всего за счет ферментов, обеспечивающих антиоксидантную защиту, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, а также за счет донатора SH –

групп – восстановленного глутатиона. В то же время мощным антирадикальным эффектом обладают жирорастворимые антиоксиданты – стероидные гормоны, фосфолипиды, токоферолы, витамины А, К каротиноиды, убихинон. В цитозоле клеток, межклеточной жидкости, плазме в инактивации свободных радикалов участвуют водорастворимые биоантиоксиданты (церулоплазмин, трансферин, альбумины, мочевины, никотиновая кислота, а также цистеин, гомоцистеин, липоевая кислота и другие соединения [15].

Однако, в условиях интенсификации образования свободных радикалов под влиянием различных патогенных факторов возможно развитие относительной, а также абсолютной недостаточности антиоксидантной системы. В этих условиях биологические молекулы становятся мишенями высокореактогенных радикалов кислорода, причем объектами дезорганизации могут быть биомолекулы различной химической

природы, прежде всего липиды, а затем белки и нуклеиновые кислоты [4,6,8,17].

На протяжении многих лет коллективом кафедры патологической физиологии проводились исследования по изучению характера и механизмов свободнорадикальной дезорганизации биосистем при различных видах патологии инфекционной и неинфекционной природы.

Одним из направлений исследований явилась сравнительная оценка состояния процессов липопероксидации и антиоксидантной системы крови, а также тканей при бактериальных интоксикациях, индуцируемых введением экзотоксинов, в частности, ботулинического, газовойгангренозного, холерного и чумного «мышинного», токсина синегнойной палочки, а также чумного и холерного эндотоксинов [13,35,38,41]. В целях уточнения роли гипоксического фактора в механизмах индукции свободнорадикального окисления использованы разнообразные модификации экспериментов, позволившие смоделировать локальную и системную гипоксию различного генеза, а также реперфузионный синдром [1].

Другим направлением явились клинико-лабораторные исследования, касающиеся роли свободнорадикальной дестабилизации биосистем при заболеваниях инфекционной природы, в частности, при гнойно-септических осложнениях абортот, при остром гематогенном остеомиелите у детей [28,29,30].

Состояние процессов липопероксидации и антирадикальной защиты биосистем изучены при различных видах патологии неинфекционной природы, в частности, у больных с ожоговыми ранами и ожоговой болезнью, а также у онкопроктологических больных и больных раком молочной железы (РМЖ), раком эндометрия, а также при гестозе и гиперплазии эндометрия [3,13].

Результаты проведенных нами экспериментальных и клинико-лабораторных исследований по изучению роли свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний инфекционной и неинфекционной природы позволили установить корреляционную взаимосвязь между активацией процессов липопероксидации и

развитием структурной и функциональной дезорганизации биосистем.

Так, в ранних работах по изучению патогенеза ботулинического паралитического синдрома обнаружена прямая тесная взаимосвязь между нарастанием уровня диеновых конъюгатов, а также МДА в синаптосомальных фракциях двигательной зоны коры головного мозга и спинного мозга с подавлением активности энергозависимого трансмембранного переноса ионов, обеспечиваемого Na⁺, K⁺-АТФ-азой и Са-АТФ-азой. Использование в динамике ботулинической интоксикации антигипоксанта - оксибутирата натрия обеспечивало выраженную реактивацию транспортных АТФ-аз [44].

Выраженная активация процессов липопероксидации отмечена нами и в динамике газовойгангренозной интоксикации. Использование различных комплексов препаратов с антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, в частности, оксибутирата натрия и контрикала, α-токоферола в сочетании с унитиолом и аскорбиновой кислотой, способствовало реактивации ферментов антиоксидантной системы, снижению уровня промежуточных продуктов липопероксидации в тканях при одновременном возрастании LD₅₀ токсина *C. perfringens*. Последнее указывало на депотенцирование летального эффекта токсина под влиянием антиоксидантов [32,42,43].

В динамике экспериментальной холерной интоксикации, индуцируемой введением ЛПС и экзотоксина установлена корреляционная взаимосвязь между интенсификацией процессов липопероксидации, нарушениями коагуляционного гемостаза и реологических свойств крови. Оптимальный эффект коррекции метаболизма, стабильности эритроцитарных мембран при указанной патологии достигнут при комплексном использовании глюкокортикоидов, антиоксидантов, антигипоксантов, мембранопротекторов [34,35].

Аналогичная закономерность активации процессов липопероксидации на фоне подавления активности СОД, каталазы, уровня витамина Е в крови отмечена при синегнойной интоксикации, индуцируемой экзотоксином А. Антигипоксанта

гутимин, α -токоферол и мексидол даже на тяжелой стадии интоксикации частично коррелируют нарушения содержания промежуточных продуктов липопероксидации и реактивируют СОД [31].

В различных вариантах моделирования чумной интоксикации, достигаемой использованием чумного аутолизата, «мышинного» токсина, эндотоксина отмечены избыточное накопление промежуточных продуктов липопероксидации в крови и тканях экспериментальных животных различной видовой принадлежности, подавление антирадикальной защиты клеток, коррелирующие с расстройствами коагуляционного потенциала и реологических свойств крови [38,39,40].

В ряде проведенных нами клинических наблюдений по изучению патогенеза системных метаболических расстройств при заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы выявлена важная роль активации свободнорадикального окисления в дестабилизации биосистем. Так, при изучении патогенеза внутриутробного инфицирования плода обнаружен параллелизм между активацией процессов липопероксидации с степенью развития гипоксии плода при аутоинтоксикации беременных [13,18].

В процессе изучения патогенеза острого гематогенного остеомиелита установлено, что закономерными проявлениями системных метаболических сдвигов при указанной патологии является активация процессов липопероксидации, недостаточность антиоксидантных систем, коррелирующие с тяжестью и характером клинических проявлений патологии [28].

Установлено, что прогрессирующая активность процессов липопероксидации у онкопроктологических больных закономерно коррелирует с фазными изменениями коагуляционного гемостаза, клеточного и белкового состава периферической крови, степенного распространения опухолевого процесса [2].

Комплексное обследование больных узловых и отечной инфильтративной формами рака молочной железы позволили выявить ряд важных закономерностей, в частности, системную и локальную в зоне неоплазии активацию процессов липопе-

роксидации на фоне недостаточности антирадикальной защиты биосистем.

Свободнорадикальная дестабилизация биосистем прогрессировала по мере метастазирования опухолевых клеток (II Б стадия узловой формы рака молочной железы) и была максимально выражена при первичной отечно-инфильтративной форме заболевания [2].

При изучении патогенеза гиперплазии эндометрия, также установлена патогенетическая взаимосвязь активации процессов липопероксидации со степенью развития аутоинтоксикации, характером изменения реологических свойств и коагуляционного потенциала крови. Максимально выраженные активация ПОЛ и недостаточность антиоксидантной системы крови отмечены у больных с атипической гиперплазией [19,20,21].

Активация процесса липопероксидации является эфферентным звеном структурной и функциональной дезорганизации биосистем и при ожоговой болезни. Об этом свидетельствует выявленная нами закономерность прогрессирующего нарастания в крови и эритроцитах уровня продуктов перекисного окисления липидов на фоне недостаточности ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови. Свободнорадикальная дестабилизация биосистем коррелирует с тяжестью клинических проявлений патологии, развитием аутоинтоксикации, а также с нарушением коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого звеньев системы гемостаза, сдвигами реологических свойств крови.

Таким образом, очевидно, что эфферентным звеном реализации цитопатогенных эффектов многих бактериальных токсинов и патогенных факторов неинфекционной природы является свободнорадикальная деструкция биосистем, независимая в значительной степени от иницирующих механизмов развития патологии.

Важная патогенетическая значимость в механизмах структурной и функциональной дезорганизации биосистем под влиянием свободных радикалов в динамике различных бактериальных интоксикаций должна быть отведена гипоксиче-

скому фактору. Это положение нашло убедительное подтверждение в проведенной нами серии экспериментальных исследований [13].

Использование различных вариантов моделирования системной и локальной гипоксии свидетельствовало о том, что эфферентным звеном структурной и функциональной дезорганизации биосистем при гипоксических состояниях различного генеза является активация свободнорадикальных процессов, коррелирующая с нарушением процессов энергообеспечения клеток [1].

Касаясь значимости выявленной нами закономерности – активации процессов липопероксидации на фоне недостаточности антирадикальной защиты клеток в условиях патологии различного генеза, необходимо остановиться на анализе данных литературы.

Долгое время лидирующими объектами повреждения свободными радикалами являлись липиды, сейчас все более лидирующее положение в этом аспекте отводится белкам. Как известно, в липидной фазе растворимость кислорода – основного источника первичных свободных радикалов на порядок выше, чем в водной фазе. В липидной фазе, в условиях отсутствия H^+ окислительная способность кислорода подавлена, однако, его участие в процессе липопероксидации заключается во взаимодействии со свободными продуктами этого процесса.

Минимальные концентрации продуктов ПОЛ в мембранах в физиологических условиях влияют на фазовое состояние липидного бислоя, усиливают гидратацию поверхности клетки, модифицируют проводимость мембран для ионов и малых молекул [11, 36,37].

Известно, что инициаторами ПОЛ служат высокоактивные формы кислорода: супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, перекись водорода, синглетный кислород. Активные формы кислорода вступают во взаимодействие с полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК): линолевой, линоленовой, арахидоновой – важнейшими компонентами фосфолипидов биологических мембран. В молекуле арахидоновой кислоты имеется

наибольшее количество двойных связей, поэтому она легче подвергается свободно-радикальному окислению. Отрыв атома водорода от молекулы ПНЖК под воздействием активных форм кислорода легче всего происходит в α -положении по отношению к двойной связи, что приводит к перемещению этой двойной связи с образованием диенового конъюгата [22,23,32].

Дальнейшая реакция с молекулярным кислородом ведет к внедрению его в молекулу полиненасыщенной жирной кислоты с образованием перекисного радикала. В последующем реакция перекисного радикала ROO^{\bullet} с другой молекулой ПНЖК приводит к появлению перекиси этой кислоты и нового радикала $R1$, поддерживающего свободнорадикальное окисление по цепному механизму. В результате окисления жирных кислот образуются гидроперекиси (диеновые конъюгаты), которые затем метаболизируются во вторичные – малоновый диальдегид и третичные продукты перекисного окисления липидов. Процессы ПОЛ протекают во всех клетках, однако, наиболее мощными генераторами свободных радикалов являются лейкоциты, тромбоциты, гепатоциты [11,22,23].

Следует отметить, что гидроперекиси липидов ($ROOH$) теряют свою стабильность в присутствии Fe^{2+} , распадаясь с образованием радикалов RO^{\bullet} и OH^{\bullet} . При дальнейшей окислительной дегенерации RO^{\bullet} в клетке образуются высокотоксичные продукты ПОЛ – альдегиды, кетоны, спирты, накопление которых приводит к повреждению и гибели клеток.

Установлено, что ферментативное перекисное окисление осуществляется гемсодержащей циклоксигеназой и содержащей негемовое железо липоксигеназой, субстратом которых является арахидоновая кислота. Последняя образуется в процессе расщепления мембранных фосфолипидов под влиянием фосфолипазы A_2 лизосомального происхождения, активируемой под влиянием разнообразных патогенных факторов, в том числе и инфекционных, а также на фоне развития гипоксии, ишемии, некомпенсированных сдвигов кислотно-основного и электролитного баланса клеток, воздействия стрессорных раздражителей [5,9,10,24,25]. Гемсодер-

жащая циклоксигеназа образует эндоперекиси арахидоната при биосинтезе простагландинов, простаглицлинов и тромбксанов. Метаболиты липоксигеназного пути - лейкотриены А4, В4, С4, D4, – образуются главным образом в лейкоцитах, тромбоцитах. В ретикулоцитах липоксигеназа обеспечивает деградацию митохондриальной мембраны при их превращении в эритроциты [23,24]. В нейтрофилах и других клетках крови имеются кальцийзависимая и кальцийнезависимая формы липоксигеназы, которые функционируют с образованием радикального интермедиата. Активность липоксигеназы поддерживается β-липопротеидами, подавляется арахидоновой и другими ненасыщенными жирными кислотами, токоферолом. Субстратами животных липоксигеназ могут быть эфиры холестерина. Липоксигеназа и циклоксигеназа инактивируются избытком своих продуктов - перекисей арахидоната. Ферментативное перекисное окисление компартиментализировано физиологически, а неферментное свободнорадикальное окисление структурно не упорядочено и может индуцироваться в любом компартменте клетки, приводя к разрушению не только липидов, но и белков, нуклеиновых кислот, углеводов. Перекисное окисление липидов в основном затрагивает фосфолипиды мембран клеток и поэтому вызывает выраженные нарушения мембранного транспорта. Касаясь патологических эффектов воздействия продуктов ПОЛ, следует отметить, что накопление в гидрофобном слое мембран клеток гидрофильных группировок ROOH вызывает появление своеобразных пор, резко нарушает мембранный транспорт, в том числе и селективный. Одновременно имеет место повреждение мембраносвязанных ферментов с ингибированием их активности, что приводит к нарушению трансмембранного переноса ионов, аминокислот, глюкозы с последующим нарушением трофики, электрогенеза, возбудимости и функциональной активности клеток. Индуцируемое свободными радикалами повреждение клеточных мембран неизменно сопровождается увеличением концентрации свободного кальция в цитозоле за счет снижения работы кальциевых насосов и патологиче-

ского открытия пор и кальциевых каналов в цитоплазматических мембранах. Одновременно усиливается освобождение кальция из внутриклеточных депо – митохондрий и эндоплазматического ретикулума. Мембранопротекторные и метаболические эффекты многих природных и синтетических антиоксидантов реализуются за счет эффективного воздействия на трансмембранный перенос кальция и нормализацию его внутриклеточного содержания.

Обращает на себя внимание тот факт, что цитотоксические эффекты различны у различных соединений, относимых к активным формам кислорода (АФК). Известно, что супероксидный анион-радикал дает ограниченный токсический эффект и скорее является восстанавливающим, чем окисляющим агентом [23]. Перекись водорода оказывает ограниченное повреждающее действие, вызывая, в частности, нарушение гомеостаза Ca^{2+} в клетке. Гидроксильный радикал считается наиболее активной формой кислорода, поскольку он чрезвычайно реактогенен по отношению ко всем макромолекулярным соединениям клетки, включая ДНК, белки, липиды, углеводы. Константа скорости окисления липидов для HO^{\bullet} составляет 10-9M-1с-1, что в 106 раз выше, чем для супероксид анион-радикала. Гидроксильный радикал (OH^{\bullet}) является не только самым реактогенным, но и самым короткоживущим. Супероксидный анион-радикал и перекись водорода (H_2O_2) относятся к наиболее стабильным соединениям, могут диффундировать с места их генерации через клеточные и внутриклеточные мембраны путем прямой диффузии либо по анионным каналам [22, 23]. Реакционная способность АФК может меняться в зависимости от места их генерации. Так, активность супероксид анион-радикала возрастает в гидрофобном окружении. Биологическая активность АФК связана с синтезом простагландинов, лейкотриенов, тромбксанов, а также с окислительной модификацией белков, нуклеиновых кислот, липидов [12,26,27]. Следует отметить, что характер вызываемых свободными радикалами повреждений определяется не только агрессивностью продуцируемых радикалов, но и структурными и биохими-

ческими особенностями объектов воздействия. Так, во внеклеточном пространстве свободные радикалы разрушают гликозаминогликаны основного вещества соединительной ткани, что приводит к развитию деструктивного процесса.

Как известно, цитопатогенное действие активных форм кислорода на молекулы клетки может быть обусловлено прямым ковалентным связыванием с белками мембран или опосредованным через активацию процессов ПОЛ [7,14].

Взаимодействуя с белками, АФК снижают уровень мономеров, образуют продукты белковой интеграции и липопротеиновые комплексы. Образование межмолекулярных белковых сшивок скорее всего не связано с окислением сульфгидрильных групп, а обусловлено соединениями типа альдегидов, выступающих в качестве сшивающих агентов. Степень устойчивости белков к цитопатогенному воздействию АФК зависит от аминокислотного состава белка, причем наиболее чувствительны циклические и серусодержащие аминокислоты, в частности, цистеин и цистин, а наиболее устойчивы – пролин и оксипролин. Однако под действием HO^\bullet – радикалов гидролизуются и устойчивые белки.

Характер окислительной модификации белка зависит от типа АФК. Так, радикал OH^\bullet чаще вызывает агрегацию белков, а в комбинации с супероксид анионрадикалом или O_2^- – фрагментацию. В процессе агрегации белков под влиянием АФК образуются димеры, тримеры, тетрамеры. Установлено, что образование 90% агрегатов белков под действием HO^\bullet обусловлено не образованием С – С связей, а битирозинобразованием [33].

Одним из проявлений токсического действия АФК является окислительная модификация около 240 ферментов различной значимости, в том числе и с антиоксидантной активностью.

Резюмируя в целом приведенные выше данные, необходимо отметить, что под влиянием избыточного образования свободных радикалов, инициируемых различными этиологическими факторами, формируются следующие типовые нарушения структуры и функции клеток:

1. Дестабилизация цитоплазматических мембран в связи со структурными изменениями белковых и липидных компонентов, которая приводит к нарушениям трансмембранного переноса ионов, электролитного баланса клеток, их возбудимости. Одновременно возникает утрата мембранных рецепторов, гуморального и нервного контроля за внутриклеточной метаболической активностью;

2. Дестабилизация лизосомальных мембран клеток на фоне активации процессов липопероксидации, повышение активности протеаз, фосфолипаз сопровождается каскадом реакций активации циклоксигеназной и липоксигеназной систем, усилением синтеза лейкотриенов, простагландинов, тромбоксана, активацией калликреин-кининовой системы, расстройствами коагуляционного потенциала крови, реологии, микроциркуляции. В процессе метаболизма избыточных концентраций эйкозаноидов, простаноидов, дефицита кислорода в тканях образуется новый пул свободных радикалов, процесс приобретает замкнутый и в ряде случаев необратимый характер;

3. Избыточное образование свободных радикалов, индуцирующих развитие генных и хромосомных мутаций, канцерогенеза, ускорение процессов старения организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Активация свободнорадикального окисления – эфферентное звено типовых патологических процессов / Под ред. Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2006. – 177 с.
2. Барсуков В.Ю., Плохов В.П. и соавт. Характер изменений показателей коагуляционного гемостаза, активности ПОЛ и антиоксидантной системы крови у больных отечно-инфильтративным раком молочной железы. // Матер. 1-й междунар. онкологической конф. – СПб., 2004. – С. 95 – 96.
3. Барсуков В.Ю., Темников Р.А., Чеснокова Н.П. Состояние процессов липопероксидации у больных при раковом поражении прямой кишки. // 5-я Между-

- нар. конф. Биоантиоксидант: Тез. докл. – М., 1998. – С. 197 – 198.
4. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаук И.И. Перекисное окисление и радиация. – Киев.: Наукова думка. – 1991. – 252 с.
 5. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
 6. Болдырев А.А., Стволинский С.Л., Рясина Г.В. и др. //Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1994. – Т. 17. – С. 200 – 202.
 7. Бояринов Г.А., Гордецов А.С. Корректирующее влияние гутимина при гипоксии // Фармакол. и токсикол. – 1986. – Т.49. – №2. – С. 14 – 17.
 8. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема // Фармакол. и токсикол. – 1985. – Т. 48. – №4. – С. 9 – 20.
 9. Герасимов А.М., Корнева Е.Н., Амелина Д.Ш. Моделирование взаимосвязи перекись - генерирующих и НАДФН – зависимых процессов //Окислительные ферменты животной клетки и регуляция их активности. Тез. Всерос. симп., Горький. – 1978. – С. 23 – 24.
 10. Герасимов А.М., Гусев В.А., Брусков О.С. Влияние экзогенной супероксиддисмутазы и 1,4 – diazobicyclo(2,2,2) – октана на устойчивость мышей к острой кислородной интоксикации //Бюлл. экспер. биол. мед. – 1977. – Том 83. – №2. – С. 147 – 150.
 11. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумиксов В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач, 2003. – №4. – С. 35 – 37.
 12. Дубинина Е.Е., Шугалей И.В. Окислительная модификация белков // Успехи соврем. биологии. – 1993. – Т. 113, Вып.1. – С. 71 – 81.
 13. Инфекционный процесс / Под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова – М.: Изд-во «Академия естествознания», 2006. – 434 с.
 14. Зарубина И.В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами – быстродействующими корректорами метаболизма // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапия. – 2002. – Т.1. – № 1. – С. 19 – 28.
 15. Казимирко В.К., Мальцев В.И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека. Мед. Газета «Здоровье Украины», выпуск № 192 «Новости медицины».
 16. Карли Ф. Метаболический ответ на острый стресс. // Актуальные проблемы анестезиологии-реаниматологии // Под ред. проф. Э.В. Недашковского. – Архангельск, 1997. – С. 31 – 34.
 17. Кения М.В., Лукши А.И., Гусков Е.П. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе // Успехи совр. биол. – 1993. – Т. 113. – В. 4. – С. 456 – 469.
 18. Коляченко Е.С., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П. Современные представления об этиологии, факторах риска, патогенезе ВУИ плода. Сооб. II. Значение недостаточности иммунных механизмов защиты и факторов неспецифической резистентности матери и плода в патогенезе ВУИ плода // Успехи соврем. естествознания. – М., 2003. – № 10. – С. 18 – 23.
 19. Курникова В.В. Состояние показателей периферической крови у больных гиперпластическими процессами и раком эндометрия / В.В. Курникова, Абу Шарах Имаб. Саратов. науч. медицинский вестник, 2002. – №1. – С. 40.
 20. Курникова В.В. О роли активации процессов липопероксидации при гиперпластических процессах в эндометрии / В.В. Курникова, Н.П. Чеснокова, И.А. Салов // Практикующий врач Тез. докл. междунар. конгр. – Дагомыс. – 2002. – С. 69.
 21. Курникова В.В. Патогенетическое обоснование новых принципов медикаментозной коррекции системных метаболических сдвигов при железистой и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия / И.А. Салов, В.В. Курникова, Н.П. Чеснокова // Современные пути решения актуальных проблем акушерства и гинекологии: Тез. докл. X Поволжской научно-практич. Конференции. – Саратов, 2005. – С. 206 – 208.
 22. Логинов А.С., Матюшин Б.Н. Цитотоксическое действие активных форм кислорода и механизмы развития хронического процесса в печени при ее патологии // Пат. физиол. и экспер. терапия. – 1996. – №4. – С. 3-6.

23. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки. – М.: Мир, 1999. – С. 390 – 422.
24. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестник РАМН. – 1999. – №3. – С. 18 – 25.
25. Лукьянова Л.Д., Балмуханов Б.С., Уголев А.Т. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние. – М.: Наука, 1982. – С. 298.
26. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в монооксидных реакциях // Бюллетень СО РАМН, №4 (118), 2005. – С. 7 – 12.
27. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск: Наука, 1981. – 168 с.
28. Морозова О.Л. Современные представления о патогенезе локальных воспалительно-деструктивных изменений в очаге поражения при остром гематогенном остеомиелите у детей / Н.П. Чеснокова, О.Л. Морозова // Саратов. научно-медицинский вестник. – 2004. – №2 (5). – С. 74-79.
29. Морозова О.Л., Гисак С.Н., Моррисон В.В., Чеснокова Н.П., Филиппов Ю.В. Особенности течения острого гематогенного остеомиелита у детей младшего возраста // Саратов. научно-медицинский вестник. – 2007. – №2 (16). – С. 29-35.
30. Морозова О.Л., Чеснокова Н.П., Морозов Д.А., Филиппов Ю.В. Характер системных метаболических сдвигов у детей с острым гематогенным остеомиелитом // Детская хирургия. – 2006. – №5. – С. 29-45.
31. Моррисон В.В., Нефедова Н.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в динамике экспериментальной синегнойной интоксикации // Анестезиол. и реаниматол. – 2000. – №3. – С. 41-43.
32. Отдельнова Н.Н., Чеснокова Н.П., Жевак Т.Н. Метаболические эффекты токсинов анаэробной газовой инфекции // Вопр. мед. хим. – 1990. – Т. 36. – №3. – С. 83-85.
33. Петрович Ю.А., Гуткин Д.В. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса // Патол. Физиол. и эксперим. терапия. – 1986. – №5. – С. 85 – 92.
34. Понукалина Е.В., Чеснокова Н.П., Афанасьева Г.А., Маслякова Г.Н. О возможностях медикаментозной коррекции структурных и метаболических расстройств при чумной интоксикации // Тез. докл. Межвуз. научно-практ. Конф. – «Актуальные проблемы современной фармакотерапии». – Саратов, 1996. – С. 118-119.
35. Понукалина Е.В., Чеснокова Н.П., Афанасьева Г.А., Жевак Т.Н. Возможности депотенцирования биологических эффектов бактериальных токсинов с помощью антиоксидантов // Матер. V Междунар. конф. «Биантиоксидант». – М., 1998. – С. 187.
36. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода. // Соросовский Образов. – Ж., 2001. – Т.7. – №6. – С. 4-10.
37. Скулачев В.П. Эволюция, митохондрии и кислород // Соросовский Образов. – Ж., 1999. – №9. – С. 1-7.
38. Чеснокова Н.П., Афанасьева Г.А. О взаимосвязи активации процессов липопероксидации в биологических мембранах и тяжести аутоинтоксикации в условиях воздействия липополисахарида чумного микроба // Фундамен. исследования. – 2005. – №2. – С. 115.
39. Чеснокова Н.П., Афанасьева Г.А. О новых объективных критериях оценки степени тяжести чумной интоксикации // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2006. – №2. – С. 6.
40. Чеснокова Н.П., Афанасьева Г.А., Романцов М.Г. Патогенетическое обоснование коррекции цитофлавином метаболических расстройств при чумной интоксикации // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2006. – №2. – С. 6.
41. Чеснокова Н.П., Головченко И.В. Состояние активности транспортных АТФаз синаптосомальных фракций различных отделов головного и спинного мозга в динамике ботулинической типа А интоксикации // Патифизиология инфекционного процесса. – Саратов, 1991. – С. 70-77.
42. Чеснокова Н.П., Киричук В.Ф., Афанасьева Г.А., Берсудский С.О., Пону-

калина Е.В., Жевак Т.Н. Возможности медикаментозной коррекции расстройств гемостаза при бактериальных интоксикациях с помощью антигипоксантов // Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза. – Полтава, 1992. – С. 109.

43. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Киричук В.Ф., Синькеева М.В., Понукалина Е.В., Афанасьева Г.А. Закономерности развития метаболических расстройств на терминальной стадии бактериальных интоксикаций и принципы их фармакологической коррекции // Современные вопросы анестезиологии и реаниматологии – Новокузнецк, 1989. – С. 174-175.

44. Kirichuk V.F., Chesnokova N.P., Afanaseiva G.A. and all. Disorders of permeability of biological membranes and the state of hemostasis in bacterial intoxication // Constituent Congress international society for pathophysiology. – M., 1991. – P. 231.

45. Frei B., Stocker R., Ames B.N. (1988) Antioxidant defenses and lipid peroxi-

dation in human blood plasma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1988. – V. 85. - P. 9748-9752.

46. Frei B., Gaziano J.M. Content of antioxidants, preformed lipid hydroperoxides and cholesterol as predictors of the susceptibility of human LDL to metal ion-dependent and independent oxidation // J. Lipid Res. - 1993. – V. 34. – P. 2135-2145.

47. Frei B. Natural antioxidants in human health and disease. Orlando, FL: Academic Press. – 1993.

48. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy // Lancet. – 1984. – P. 1396-98.

49. Krinsky N.L. Membrane antioxidants // Ann. NY. Acad. Sci. – 1988. V. 551. - P. 17-33.

50. Stocker R., Frei B. Endogenous antioxidant defences in human blood plasma. In: Sies H. ed. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. London: Academic Press. - 1991. - P. 213-243.

ROLE OF ACTIVATION OF FREE RADICAL OXIDATION IN STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DISORGANIZATION OF BIOSYSTEMS IN CONDITION OF PATHOLOGY

N.P. Chesnokova, V.V. Morrison, Ye.V. Ponucalina, G.A. Afanasyeva, M.N. Bizenkova, V.Yu. Barsukov, O.L. Morozova, N.V. Polutova, T.N. Zhevak
Saratov state medical university of Roszdrav, chair of pathological physiology

In the work there is presented the analysis of literature data and results of investigations of molecular-cellular mechanisms of structural and functional cell disorganization under the influence of hydroxyl radical, superoxide anion radical and other active forms of oxygen in condition of pathology of infectious and non-infectious origin. The authors study the role of activation of lipoperoxidation processes in pathogenesis of botulinic, gas gangrenous, pseudomonas, choleraic, and pestilential intoxications. It is noted free radical disintegration of biosystems occurs in acute haematogenic osteomyelitis, in intrauterine infection of fetus, in burn disease, in gestosis as well as in the development of neoplasia of different localization.