

EI ESTRÉS OXIDATIVO Y SUS IMPLICACIONES PARA LA SALUD HUMANA.

Dr. C. Aymara Luisa Valdivia Avila, Lic. Yunel Pérez

*1. Universidad de Matanzas “Camilo Cienfuegos”, Vía Blanca
Km.3, Matanzas, Cuba.*

Resumen.

El incremento en la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) y la disminución de las defensas antioxidantes del organismo provoca el estrés oxidativo. Este importante desequilibrio se encuentra vinculado al inicio y desarrollo de muchas de las patologías que afectan la salud humana, entre las que se destacan los procesos de isquemia reperusión, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades neurodegenerativas. El presente trabajo tiene como objetivo caracterizar las ERO de mayor importancia, describir sus principales fuentes en el organismo y analizar las implicaciones del daño oxidativo en la salud humana, teniendo en cuenta el estado actual de las investigaciones en esta temática.

Palabras claves: ERO, estrés oxidativo, salud.

Introducción

El incremento de las concentraciones de oxígeno en nuestro planeta propicio el desarrollo de los organismos aerobios, los cuales utilizan esta molécula para la producción de energía. Aproximadamente más del 95% del oxígeno consumido por estos organismos es reducido completamente a agua durante la respiración mitocondrial, un pequeño porcentaje, menor del 5%, forma las llamadas especies reactivas del oxígeno (Halliwell y Gutteridge, 1989). Las ERO realizan funciones beneficiosas en el organismo, participan en los procesos de señalización intracelular y actúan como mediadores en la ejecución de mecanismos protectivos como la fagocitosis y la apoptosis. Su producción es esencial para numerosas reacciones bioquímicas, intervienen en la síntesis de las prostaglandinas, la oxidación de la xantina y otros procesos oxidativos (Salgarit, 2001; Yang et al., 2003).

Aunque estos compuestos desempeñan diversas funciones fisiológicas en el organismo, también poseen efectos destructivos. Su producción excesiva provoca un desbalance entre los oxidantes y las defensas antioxidantes del organismo, conocido como estrés oxidativo. Este importante desequilibrio ocasiona daños a lípidos, proteínas, enzimas y al ADN en las células y tejidos (Ratnam et al., 2006).

El estrés oxidativo interviene en el desarrollo de diferentes situaciones patológicas, tales como hipertensión, trombosis, diabetes, isquemia reperusión, distrés agudo respiratorio, edema pulmonar, pancreatitis aguda, procesos inflamatorios, mutagénesis, carcinogénesis, envejecimiento y desordenes neurológicos. Algunas de estas enfermedades crónicas no transmisibles como el cáncer y la diabetes, se encuentran entre las principales causas de muerte en países desarrollados; así también la artritis, las nefropatías, las demencias, el proceso de envejecimiento se aceleran según la magnitud del estrés oxidativo (Domínguez, 2006).

Teniendo en cuenta estos criterios este trabajo tiene como objetivo caracterizar las ERO de mayor importancia, describir sus principales fuentes en el organismo y analizar las implicaciones del daño oxidativo en la salud humana, teniendo en cuenta el estado actual de las investigaciones en esta temática.

II.1. Fuentes de ERO.

Las ERO son compuestos químicos que contienen uno o más electrones no apareados. Incluyen a una familia de moléculas derivadas del oxígeno que se producen en todas las células aerobias, tales como el O_2^- , OH^\cdot , NO^\cdot , los radicales lipídicos y a otras especies como el H_2O_2 y el $HOCl$, que no son radicales libres pero sus efectos contribuyen al estrés oxidativo (Halliwell y Gutteridge, 1989).

En los organismos aerobios las ERO son generadas por varias fuentes y mecanismos endógenos y exógenos.

Principales fuentes de ERO (León et al., 2005).

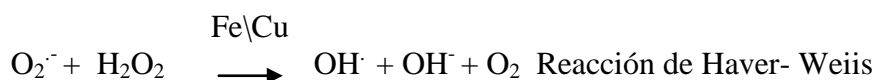
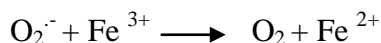
➤ Cadena de transporte electrónico mitocondrial.

La mitocondria es la principal fuente de ERO en la célula. En la cadena transportadora de electrones mitocondrial existen dos fuentes de O_2^- .

1. El radical libre ubisemiquinona ($\cdot QH$) que se forma por la reducción de la ubiquinona por un electrón. La ubisemiquinona interactúa con el O_2 para producir O_2^- . Este mecanismo es el principal responsable de la producción de ERO en la mitocondria.
2. El grupo flavina de la enzima NADH deshidrogenada es reducido durante el transporte electrónico a radical flavina semiquinona que al reaccionar con el O_2 produce O_2^- en una reacción similar a la de la ubisemiquinona.

➤ Iones de metales de transición (Reacciones de Fenton y Haver Weiss).

El H_2O_2 y el O_2^- , a pesar de considerarse poco reactivos en comparación con otras ERO, pueden interactuar con iones de metales de transición como el hierro y el cobre para producir el extremadamente reactivo OH^\cdot .



➤ Fagocitos activados en reacciones inflamatorias.

Células como los macrófagos activados y los neutrófilos producen O_2^- , H_2O_2 y $HOCl$, durante la explosión respiratoria como mecanismo de defensa del hospedero frente a los microorganismos invasores. Sin embargo, estos agentes oxidantes pueden dañar las células del hospedero y son responsables del daño tisular asociado con las

enfermedades inflamatorias crónicas. La enzima NADPH oxidasa y la mieloperoxidasa son las fuentes principales de ERO en los fagocitos activados.

- Reacciones bioquímicas de oxidación-reducción dependientes del O_2 que tienen lugar en el metabolismo celular normal.

Numerosas enzimas son capaces de producir ERO con una elevada reactividad durante la catálisis. Dentro de ellas sobresalen la monoamino oxidasa, las ciclooxigenasas, lipooxigenasas, la xantina oxidasa, las aminoácido oxidasas y la óxido nítrico sintetasa.

- Metabolismo de fármacos y otros xenobióticos.

El metabolismo de fármacos y otras sustancias exógenas (xenobióticos), es una fuente generadora de ERO, en muchos casos de gran importancia, en ciertas circunstancias (sobredosis, exposición a sustancias tóxicas, características genéticas de ciertas poblaciones). La producción de ERO ocurre fundamentalmente por la actividad de la monooxigenasa de función mixta-citocromo P-450 y por mecanismo de ciclaje redox.

- Fenómenos de isquemia-reperfusión.

En este caso la producción de ERO ocurre por las siguientes vías:

1. Disfunción mitocondrial.
2. Activación de la xantina oxidasa.
3. Incremento del metabolismo del ácido araquidónico.
4. Infiltración de polimorfonucleares.
5. Activación de la óxido nítrico sintetasa.

- Hiperoxia.

Una elevación de la presión de oxígeno desde un 20% a un 100% incrementa la producción de O_2^- en cinco veces. Las monooxigenasas de función mixta-citocromo P-450 son importantes en condiciones de hiperoxia al aumentar la producción de O_2^- .

- Ejercicio físico intenso.

Los mecanismos responsables por la generación de ERO durante el ejercicio físico podrían estar relacionados, entre otros factores, con que durante esta actividad el consumo de oxígeno por el organismo aumenta 20 veces y en músculo se eleva casi 100 veces. El aumento de la utilización de oxígeno trae aparejado un incremento en la producción de ERO.

- Exposición a las radiaciones ionizantes y a contaminantes ambientales.

El agente oxidante más importante en la atmósfera terrestre es el ozono. Otro de los contaminantes atmosféricos más importantes es el dióxido de nitrógeno.

- Componentes del humo del tabaco.

El humo del tabaco contiene un gran número de ERO.

II.2. ERO y daño oxidativo.

Dentro de las ERO de mayor interés desde el punto de vista biológico se encuentran $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , NO^{\cdot} , los radicales peroxilo (RO_2^{\cdot}), alcoxilo (RO^{\cdot}), el H_2O_2 y el $HOCl$:

- El ión radical $O_2^{\cdot-}$ es el primer producto de la reducción parcial del oxígeno, se forma a partir de una molécula de este elemento en presencia de una cantidad de energía suficiente que le permita adquirir un electrón suplementario. Esta especie es producida por numerosas reacciones enzimáticas como las de las enzimas lipooxigenasa, ciclooxigenasa, xantina oxidasa y NADPH-oxidasa, y también puede generarse en la cadena transportadora de electrones mitocondrial. Este radical desempeña un importante papel en la formación de otras ERO, puede reaccionar con el NO^{\cdot} para generar el potente oxidante peroxinitrito o convertirse enzimáticamente a H_2O_2 , el cual, eventualmente en presencia de iones de hierro y cobre origina el radical hidroxilo, altamente tóxico, a través de la reacción de Fenton (Rodríguez y Céspedes, 1999; Veronese et al., 2002; Macías et al., 2009; León et al. 2005).
- El OH^{\cdot} es el radical más reactivo encontrado en los sistemas biológicos, ya que tiene la capacidad de reaccionar con casi todas las moléculas biológicas con constantes de velocidad del orden de 10^9 - $10^{10} M^{-1} \cdot s^{-1}$. Se forma esencialmente a partir del $O_2^{\cdot-}$ y el H_2O_2 , a través de las reacciones de Haber-Weiss y Fenton. No existen secuestradores específicos *in vivo* para esta especie reactiva (León et al. 2005).
- El NO^{\cdot} es sintetizado por las enzimas óxido nítrico sintetasas (NOS) a partir de la catálisis de la oxidación de la arginina a citrulina. Estas enzimas se clasifican en óxido nítrico sintetasas constitutivas (cNOS) y óxido nítrico sintetasas inducibles (iNOS). Las cNOS están presentes en neuronas y células endoteliales, mientras que las iNOS se encuentran en macrófagos, astrocitos y células de la microglia. El NO^{\cdot} puede reaccionar con el $O_2^{\cdot-}$ para generar el anión peroxinitrito (Haidaraa et al., 2008).
- Los radicales peroxilo y alcoxilo se forman como intermediarios durante la ruptura de lípidos peroxidados, en las reacciones de peroxidación lipídica de membrana (León et al. 2005).
- El H_2O_2 es una de las especies no radicalarias de mayor interés. Este oxidante puede formarse como un producto de la dismutación espontánea o enzimática del radical $O_2^{\cdot-}$, aunque también puede resultar de la acción catalítica de algunas enzimas como la monoamino oxidasa. Su reacción con la enzima mieloperoxidasa genera $HOCl$ (Ratnam et al., 2008).

- El HOCl es un potente agente oxidante formado por los neutrófilos activados en los sitios de inflamación por la acción de la enzima mieloperoxidasa (León et al., 2005).

Las ERO, producto a su gran reactividad, pueden interactuar con las principales biomoléculas del organismo. Las proteínas, lípidos y ADN constituyen blancos reactivos para estos compuestos químicos. Estas reacciones pueden provocar cambios estructurales y funcionales en las células que se asocian a diferentes procesos patológicos.

Las ERO inducen la oxidación, agregación, fragmentación y entrecruzamiento de las proteínas. La sensibilidad de los aminoácidos a la acción de estos compuestos químicos es variable. La cisteína, la metionina y la histidina son especialmente sensibles al ataque del radical OH. Los ácidos grasos poliinsaturados presentes en los fosfolípidos de membrana también son susceptibles al ataque del radical hidroxilo y otros oxidantes. El daño oxidativo puede destruir membranas, provocar la peroxidación lipídica y formar productos reactivos que afecten a otros componentes celulares (Defeng y Cederbaun, 2003).

La peroxidación lipídica de membrana conduce a una serie de reacciones en cadena que generan peróxidos y aldehídos, determinables en fluidos biológicos (Santos et al., 2008). Estos derivados pueden resultar tóxicos y participar en el desarrollo de distintas patologías (Charter et al., 2008). El malonildialdehído (MDA) es uno de los principales productos formados durante estos procesos y se considera un importante biomarcador del daño oxidativo (Seifi-Skishahr et al., 2008).

En el caso del ADN las ERO causan ruptura de la hebra, remueven nucleótidos y provocan modificaciones en las bases orgánicas. Estas modificaciones pueden acumularse y heredarse a las siguientes generaciones celulares, dando lugar a genotipos alterados y células funcionalmente deficientes (López et al., 2003; Defeng y Cederbaun, 2003).

II.3. Defensas antioxidantes.

Las defensas antioxidantes del organismo están constituidas por un grupo de compuestos que tienen la importante función de proteger a los organismos vivos del daño causado por la producción incontrolada de las ERO.

Clasificación de los compuestos antioxidantes del organismo (León et al., 2005):

Antioxidantes primarios: son los que previenen la formación de nuevas ERO. Esto lo logran mediante la conversión de las ERO en moléculas menos perjudiciales, antes de que puedan reaccionar, o evitan su producción a partir de otras moléculas. En este grupo se destacan las enzimas SOD, catalasa, GPx y proteínas de unión a metales como la ferritina y la ceruplasmina.

Antioxidantes secundarios: capturan los radicales y evitan las reacciones en cadena. Ejemplo de ellos son la vitamina E y C, β -Carotenos, ácido úrico, bilirrubina, albúmina y glutatión.

Antioxidantes terciarios: son los encargados de la reparación de las biomoléculas dañadas. En esta clasificación se encuentran la metionina sulfóxido reductasa, enzima que cataliza la conversión de la metionina oxidada a metionina y las enzimas reparadoras del ADN.

II.3. Estrés oxidativo en relación con la salud humana.

El estrés oxidativo, provocado por el incremento en la producción de ERO y/o la disminución de las defensas antioxidantes del organismo, causa importantes alteraciones en los diferentes sistemas que componen el organismo humano.

Uno de los sistemas considerados como muy susceptibles al daño oxidativo es el sistema nervioso central, el cual posee altos niveles de lípidos poliinsaturados, altas velocidades metabólicas y una baja actividad de las enzimas antioxidantes al compararse con otros tejidos (Kaymaz et al., 2005). En enfermedades como la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer se ha encontrado un notable incremento en la producción de ERO (Fonck y Baudry, 2003; Patel et al., 2006; Sompol et al., 2008).

Este desequilibrio también participa en distintas patologías que afectan el sistema reproductor. Muchos de los pacientes que sufren de infertilidad masculina presentan niveles elevados de ERO. El incremento en la producción de estos compuestos induce daños irreversibles en el espermatozoide que pueden afectar su función normal, reducir su motilidad o inhibir su interacción con el ovocito (Quintero et al., 2000; Blanes et al., 2004). El estrés oxidativo inducido por deficiencias en la dieta de nutrientes antioxidantes, puede provocar afectaciones al sistema inmune en los hospederos e incrementar la susceptibilidad a enfermedades virales (Beck y Levander, 1998).

En la actualidad se plantea que existe una relación directa entre el incremento del riesgo de padecimiento de enfermedades cardiovasculares y el desarrollo del estrés oxidativo (Delfino et al., 2008). Datos experimentales muestran que al anión O_2^- y el peroxinitrito participan en la regulación de la presión arterial (Wang et al., 2002).

El NO es un potente vasodilatador que regula el tono del endotelio vascular, la presión sanguínea y el flujo de sangre regional. Este radical libre puede reaccionar con el O_2^- para producir peroxinitrito, esta reacción ocurre más rápidamente que la catalizada por la Cu,Zn-SOD para formar H_2O_2 y O_2 a partir del O_2^- (Consentino et al., 1998). En casos de hipertensión arterial y en lesiones de aterosclerosis se ha encontrado una baja biodisponibilidad de NO que ha sido relacionada con el incremento en la producción de ERO, especialmente O_2^- (Cruz et al., 2004; Miller et al., 2008).

El estrés oxidativo también tiene una importante participación en la fisiopatología de diferentes enfermedades oculares. En pacientes con degeneración macular asociada a la edad y en otros que padecen retinopatía diabética, se han encontrado tasas menores de enzimas antioxidantes en sus células sanguíneas. Efectos similares han sido hallados en el cristalino de pacientes que padecen cataratas (Aviño, et al., 2002).

El desbalance entre la generación de ERO y los sistemas de defensa antioxidante se asocia

a mecanismos fisiopatológicos para la iniciación y desarrollo de enfermedades como el cáncer, el SIDA, la artritis reumatoidea, los procesos de isquemia reperusión, la diabetes y la hepatitis (León et al., 2005; Afonso et al., 2007; Hsu et al., 2008; Qiu et al., 2008; Murugan y Pari, 2007; Qadri et al.2008).

Muchas de las enfermedades en las que se encuentra involucrado el estrés oxidativo, están vinculadas con la respuesta inflamatoria en la que el metabolismo del ácido araquidónico y la producción de ERO tienen una importante función.

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos que en condiciones normales no se encuentra libre en las células, sino que está formando parte de la estructura de los fosfolípidos de membrana, esterificado en la posición 2 de la fosfatidil-colina y del fosfatidil-inositol. Para que este compuesto pueda ser utilizado para producir prostaglandinas, debe liberarse de los fosfolípidos. Esto se efectúa por la acción de las fosfolipasas celulares (fosfolipasa A2 y en algunas células fosfolipasa C) por estímulos mecánicos, químicos y físicos o por otros mediadores. Después de esta activación la biosíntesis de los metabolitos del ácido araquidónico se produce por tres vías fundamentales: la vía de la ciclooxigenasa que produce con rapidez prostaglandinas y tromboxanos, la vía de la lipooxigenasa que origina derivados peróxidos y leucotrienos y un mecanismo en el que participan las ERO que produce lípidos quimiotácticos.

Las reacciones del metabolismo del ácido araquidónico generan agentes proinflamatorios y más ERO, lo que conduce a que el daño se incremente durante los eventos inflamatorios (Robbins y Cotran, 1988).

Efectos inflamatorios de los metabolitos del ácido araquidónico.

- ✓ Las prostaglandinas están implicadas en la patogenia del dolor y la fiebre inflamatoria. La prostaglandina E y la prostaciclina son importantes mediadores en la vasodilatación inflamatoria.
- ✓ Los leucotrienos C₄, D₄, y E₄ producen una intensa vasoconstricción y aumentan la permeabilidad vascular, son también broncoconstrictores.
- ✓ El leucotrieno B₄ produce agregación y adhesión de leucocitos al endotelio venular y es un poderoso agente quimiotáctico.
- ✓ El hidroxihéptadecatrienato (HHT), producto del metabolismo de la lipooxigenasa, es también quimiotáctico.

Conclusiones

Las ERO se originan a partir de múltiples fuentes en el organismo humano, las mismas pueden interactuar con las principales biomoléculas del organismo como los lípidos, las proteínas y el ADN, causando daños oxidativos a sus estructuras e interfiriendo en su funcionamiento. El incremento en la generación de ERO junto a la disminución de las defensas antioxidantes del organismo produce el estrés oxidativo, el cual se encuentra relacionado con diversos procesos patológicos que afectan a la salud humana, algunos de los cuales están considerados dentro de las principales causas de muerte a nivel

mundial como las enfermedades cardiovasculares y los procesos de isquemia reperusión.

Bibliografía.

AFONSO, VALÉRY; CHAMPY, R.; MITROVIC, D. ; COLLIN, P.; LOMRY, A., 2007. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: Role in joint diseases, *J. Bone Spine*, (74), p. 324-329.

AVIÑO, J.; DIAZ-LLOPIZ, M.; ESPAÑA, E., JOHNSEN-SORIANO, S.; ROMERO, B.; MARIN, N., 2002. Estrés oxidativo en el nervio óptico de la rata inducido por la administración crónica de etanol, *Arch. Soc. Española Oft.*, (5), p. 1-5.

BECK, MELINDA ; LEVANDER, O., 1998. Dietary oxidative stress and the potentiation of viral infection, *Annu. Rev. Nutr.*, (18), p. 93-116.

BLANES, R.; FERNÁNDEZ, P.J.; JIMÉNEZ, A.; ROMEO, A., 2004. La pentoxifilina como agente antioxidante en el proceso de criopreservación espermática, *Rev. Iber. Fértil*, (21), p. 237-245.

CONSENTINO, F.; PATTON, S.; D'USCIO, L.V.D.; WERNE, E.R.; WERNER-FELMAGER, G.; MOREAUP, P. ; MALINSKI, T.; LUSCHES, F.J.,1998. Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats, *J. Clin. Invest.*, (101), p.1530-1537.

CRUZ, E. ; SANFIEL, LOIDA; MACEO, O., 2004. Estrés oxidativo e hipertensión esencial: Una realidad clínica, *Rev. Cub. de Invest. Biomed.*, (23), p. 190-196.

DEFENG, W.; CEDERBAUN, A., 2003. Alcohol oxidative stress, and free radical damage, *Alcohol Res Health*, (27), p. 277-284.

DELFINO, R.J.; STAIMER, N.; TJOA, T.; POLIDORI, ANDREA; ARHAMI, M.; GILLEN, D.L. ; KLEIMAN, T.; VAZIRI, N.D.; LONGRUST, J.; ZALDIVAR, F.; SIOUTAS, C., 2008. Circulation biomarkers of inflammation. Antioxidant activity, and platelet activation are associated with primary combustion aerosols in subjects with coronary artery disease, *Environ. Health Perspec.*, (116), p. 898-906.

DOMÍNGUEZ, A., 2006. Modificación de la superóxido dismutasa para mejorar sus propiedades biofarmacéuticas, *Biotechnología Aplicada*, (23), p. 11-16.

FONCK, C.; BAUDRY, M., 2003. Rapid reduction of ATP synthesis and lack of free radical formation by MPP⁺ in rat brain synaptosomes and mitochondrias, *Brain Res.*, (97), p .214-221.

HaidarAA, M.A. ; MIKHAILIDISC, D.P. ; RATEBA, A. ; AHMEDA, Z.A. ; YASSINA, H.Z. ; IBRAHIMA, I.M. ; RASHEDB, L.A., 2008. Evaluation of the effect of oxidative stress and vitamin E supplementation on renal function in rats with streptozotocin-induced Type 1 diabetes, *J. Diabetes Complications*, (23), p. 130-136.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. *Free radicals in biology and medicine*. (2nd Ed.), Oxford, Clarendon Press, 1989.

HSU, Y.C. ; CHOU, T.Y. ; CHEN C.F. ; WANG, D. ; SU, C.L. ; HU, R.T., 2008. Rat liver ischemia/reperfusion induced proinflammatory mediator and antioxidant expressions analyzed by gene chips and real-time polymerase chain reactions, *Transplant Proceed*, (40), p. 2156-2158.

KAYMAZ, M.; EMMEZ, H.; BUKAN, N.; DURSUN, A. ; KURT, G. ; PASAOGLU, H. ; PASAOGLU, A., 2005. Effectiveness of FK506 on lipid peroxidation in the spinal cord following experimental traumatic injury, *Spinal Cord*, (43), p. 22-26.

LEÓN, OLGA SONIA; MARTÍNEZ, G.; CANDELARIO, E.J.; GARCÍA, ISABEL; BILBAO, TANIA; LEDESMA, L. *Balance antioxidante prooxidante. Salud y enfermedad*. (Edición Electrónica), 2005.

LÓPEZ, NORMA; GUTIÉRREZ, MARÍA C.; CORTÉS, EDITH; ZENTELLA, A.; KONIGSBERG, MINA., 2003. Daño al DNA y niveles de radicales libres en fibroblastos de ratones jóvenes y viejos, *Rev. Cub. Invest. Biomed.*,(22), p. 107-116.

MACIAS, C.A.; CHIAO, J.W.; XIAO, B.S.J.; ARORA, D.S.A.; TYURINA, YULIA; DELUDE, R.L., 2007. Treatment with a novel hemigramicidin-TEMPO Conjugate prolongs survival in a rat model of lethal hemorrhagic, *Ann. Surg.*, (245), p. 305-314.

MILLER, J.D.; CHU, Y.; BROOKS, R.M.; RICHENBACHER, W.; PEÑA-SILVA, R.; HEISTAD, M.D., 2008. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans, *J. Am. Coll. Cardiol.*, (52), p. 843-850.

MURUGAN, P.; PARI, L., 2007. Influence of tetrahydrocurcumin on erythrocyte membrane bound enzymes and antioxidant status in experimental type 2 diabetic rats, *J. Ethnopharmacol.*, (113), p. 479-486.

PATEL, S.; SINGH, VIRENDRA; KUMAR, A.; GUPTA, Y.K. ; SINGH, M.P., 2006. Status of antioxidant defense system and expression of toxicant responsive genes in striatum of maneb- and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in mouse: Mechanism of neurodegeneration, *Brain Res.*, (1081), p. 9-18.

QADRI, I. ; IWAHASHI, M. ; CAPASSO, J.M. ; HOPKEN, M.W. ; FLORES, SONIA; SCHAACK, J.; SIMON. F. R., 2008. Induced oxidative stress and activated expression of manganese superoxide dismutase during hepatitis C virus replication: role of JNK, p38 MAPK and AP-1, *Biochem. J.*, (378), p. 919-928.

QIU, W.,; GU, H. ; ZHENG, L. ; ZHOU, J. ; CHEN, D. ; CHEN, Y., 2008. Pretreatment with edaravone reduces lung mitochondrial damage in an infarct rabbit ischemia reperfusion model, *J. Pediatr. Surg.*, (43), p. 2053-2060.

QUINTERO, W.; MALLEA, L.; MACHADO, ADA; LLÓPIZ, NIURKA; CÉSPEDES, ELA; MONZÓN, GISELLA; YEPES, S., 2000. Efecto del estrés oxidativo sobre la calidad del semen de pacientes infértiles con leucocitospermia, *Rev. Cubana Invest. Biomed.*, (19), p. 183-185.

RATNAM, D.V.; ANKOLA, D.D. ; BHARDWAJ, V. ; SAHANA, D.K. ; RAVI KUMAR, M.N.V., 2006. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective, *J. Control Release*, (113), p. 189-207.

ROBBINS, S.L. ; COTRAN, R.S. Patología Estructural y Funcional. Vol 1, (Edición Revolucionaria), Ciudad de La Habana:, 1988.

RODRÍGUEZ ,KARINA; CÉSPEDES, ELA, 1999. Estrés oxidativo y envejecimiento, *Rev. Cubana de Investigaciones Biomed*, (18), p. 67-76.

SALGARIT, R.I., 2001. The Beneficts and Hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population, *J. Am. Col. Nutr.*, (20),p. 464S-472S.

SANTOS, S. ; SILVA, F.; AGUIAR, A.; ROMANA-SUOZA, BRUNA; CLEMENTE, M. ; BRANDO, A.; GONCALVES, VERA LUCIA; CRISTÓVAO, L.,2008. Oxidative stress in mouse plasma and lungs induced by cigarette smoke and lipopolysaccharide, *Envir. Res.*, (108), p. 199–204.

SEIFI-SKISHAHR, F.; SIAHKOHIAN, M.; NAKHOSTIN-ROOHI, B., 2008. Influence of aerobic excersice at hight and moderate intensities on lipid peroxidation in untrained, *Med. Phys. Fitness*, (48), p. 512-521.

SOMPOL, P.; ITTARAT, W.; TANGPONG, J.; CHEN, Y.; DOUBINSKAIA, D.; BATINIC-HARBERLE, I. .; ABDUL, H. M.; BUTTERFIELD, A.; CLAIR, D. K. S. T., 2008. A neuronal model of Alzheimer´s disease: and insight in to the mechanisms of oxidative stress-mediated mitochondrial injury, *Neurosci.*, (153), p. 120-130.

VERONESE F. ; CALICETI, P. ; SCHIAVON, O. ; SERGI, M., 2002. Polyethylene glycol-Superoxido dismutase a conjugate in search of explotation, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (54), p. 587-606.

WANG, H.D.; JONS, D.G.; XUI SHY, G.; COHEN, R., 2002. Role of superoxide anion in regulating pressor and vascular hypertrophic response to angiotensin II, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, (282), p. H1697-H1702.

YANG, Y.; SHARMA, R.; SHARMA, A.; AWASTHI, S.; AWASTHI, Y., 2003. Lipid peroxidation and cell cycle signaling: 4 hydroxynonenal, a key molecule in stress mediated signalling, *A. B. Polonica*, (50), p. 319-336.