

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС. ИСТОРИЯ ВОПРОСА

© Л.М. Фархутдинова,

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры,  
Башкирский государственный  
медицинский университет,  
ул. Ленина, 3,  
450000, г. Уфа, Российская Федерация,  
эл. почта: fakhutdinova@gmail.com

Статья содержит историю изучения окислительного стресса – универсального биологического явления, которое в настоящее время считается важнейшим механизмом многих патологических состояний и заболеваний. Представлены сведения о выдающихся научных открытиях, связанных с проблемой окислительного стресса. Рассмотрены физиологические и патофизиологические эффекты активных форм кислорода в организме, свободнорадикальная теория старения. Отражены внешние источники активных форм кислорода, необходимых для поддержания физиологического уровня свободнорадикального окисления в организме, а также аспекты антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: окислительный стресс, оксиданты, антиоксиданты, активные формы кислорода

© L.M. Farkhutdinova

## OXIDATIVE STRESS. HISTORY OF RESEARCH

Bashkir State Medical University  
3, ulitsa Lenina,  
450000, Ufa, Russian Federation,  
e-mail: farkhutdinova@gmail.com

The article describes the history of studying oxidative stress as a universal biological phenomenon now considered to be one of the most important mechanisms of many pathological conditions and diseases. It presents information about the outstanding scientific discoveries associated with the problem of oxidative stress. It deals with physiological and pathophysiological effects of active oxygen forms in the body and also the free-radical theory of aging. Consideration is given to external sources of active oxygen forms necessary to maintain the physiological level of free-radical oxidation in the body and the aspects of antioxidant protection.

Key words: oxidative stress, oxidants, antioxidants, active oxygen forms

Кислород – это вещество,  
вокруг которого вращается земная химия.  
Я. Берцелиус

Свободнорадикальное окисление (СРО) в настоящее время считается одним из основных патогенетических механизмов многих патологических состояний и заболеваний. Не менее важными являются также физиологические эффекты свободных радикалов. Несмотря на значительные достижения в изучении проблемы свободнорадикального окисления, остается много вопросов в отношении биологической роли этого универсального явления и возможности практического применения.

Исследование процессов СРО и их значения для организма имеет продолжительную историю, началом которой можно считать появление первой научной теории в химии, объяснившей роль кислорода в окислительных реакциях.

Кислородная теория Лавуазье. Связь процессов горения и дыхания известна с глубокой древности, однако в течение многих веков причина этого оставалась загадкой. В 1703 г. немецкий врач и химик Георг Эрнст Шталь (1659–1734) сформулировал учение о флогистоне, объяснявшее горение наличием

в телах живой и неживой природы горючего вещества — флогистона, который выделяется в воздух при сжигании веществ, а дыхание — удалением лишнего тепла из организма [1].

Учение Г. Штала, господствовавшее в течение почти 100 лет, в конце XVIII в. опроверг великий французский химик Антуан Лавуазье (1743—1794). В 1775 г. он установил, что атмосферный воздух состоит из кислорода и азота, и горение обусловлено окислением горючих веществ в результате взаимодействия с кислородом воздуха. Дыхание, по кислородной теории Лавуазье, — это медленное горение, или окисление, в живом организме с образованием тепла и энергии [2—3].

#### **Окислительное фосфорилирование.**

В 1914 г. ученый-химик Л.В. Писаржевский (1874—1938) предложил электронно-ионную теорию окислительно-восстановительных реакций, согласно которой химическое взаимодействие между веществами — это обмен электронами. В 1930 г. советский биохимик В.А. Энгельгард (1894—1984), исследуя процессы окисления в клетке на примере эритроцитов птиц, сделал вывод, что поглощаемый клеткой кислород идет на образование аденозинтрифосфата (АТФ). Этот процесс получил название окислительного фосфорилирования [4].

В 1939 г. советский биохимик В.А. Белицер (1906—1988) показал, что при окислительном фосфорилировании происходит перенос электронов с пищевых биомолекул на кислород, и этот процесс с двухэлектронным восстановлением кислорода представляет собой основной способ получения энергии для всего живого мира [5].

Наряду с двухэлектронным, в живых организмах протекает одноэлектронное восстановление кислорода, когда часть молекул присоединяет один электрон. Такие молекулы крайне неустойчивы и химически агрессивны, поэтому получили название активных форм кислорода или радикалов, а реакция их образования — свободнорадикального окисления.

**Свободнорадикальное окисление.** Термин «радикал» (от латинского *radix* — корень) предложил Лавуазье, назвавший так химически активные вещества, в то время еще неясной природы. Лавуазье наблюдал образование радикалов из органических веществ, но выделить их в свободном виде не мог из-за высокой реакционной способности и неустойчивости, поэтому в их существование долгое время никто не верил. Многочисленные попытки выделения радикалов в течение всего XIX в. не дали результата. Только в 1900 г. ученый-химик из США Мозес Гомберг (1866—1947) в ходе опытов с органическими веществами случайно получил свободные радикалы, благодаря чему стал знаменитым основателем химии свободных радикалов.

В 1939 г. немецкий биохимик и химик-органик Леонор Михаэлис (1875—1949), работавший в США, изучая окислительные процессы в тканях животных, обнаружил, что они идут с образованием радикалов. Дальнейшее изучение химии радикалов связано с созданием ядерного оружия. Возникла острая необходимость изучения биологических эффектов ядерного оружия и разработки средств радиационной защиты.

В 1950-е годы советский биофизик Б.Н. Тарусов (1900—1977) показал, что ионизирующее излучение вызывает в биологических объектах развитие свободнорадикальной реакции, являющейся важным фактором патогенеза лучевой болезни. Обладая мощным энергетическим влиянием, ионизирующая радиация активирует процессы окислительного фосфорилирования, что сопровождается усилением одноэлектронного восстановления кислорода. Химически агрессивные радикалы вступают во взаимодействие с жировыми и белковыми молекулами клеточных мембран с последующей деструкцией клеток и тканей. Наиболее чувствительны к ионизирующему излучению ткани с самым интенсивным метаболизмом — клетки крови.

Повреждение макромолекул и клеток под действием свободных радикалов получи-

ло название оксидативного, или окислительного, стресса.

Активные формы кислорода (АФК) являются первыми радикалами, которые появляются при свободнорадикальном окислении. Наиболее распространенные формы активного кислорода — супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, синглетный кислород и перекись водорода, а самый распространенный свободнорадикальный процесс в биологических материалах — перекисное окисление липидов и белков.

Супероксид-анион радикал  $O_2^{-\cdot}$  образуется в результате присоединения первого электрона к молекуле кислорода. Получив второй электрон (вместе с двумя протонами), супероксид-анион радикал превращается в перекись водорода ( $H_2O_2$ ). Молекула перекиси водорода распадается на 2 наиболее активных гидроксил-радикала  $HO^{\cdot}$  — самые токсичные в живых системах. Гидроксил-радикал отнимает у любой органической молекулы атом водорода, превращаясь в воду. Синглетный кислород ( $^1O_2$ ) — молекула кислорода с более высокой энергией.

Период полужизни супероксидного анион-радикала, гидроксильного радикала и синглетного кислорода составляет до 10 сек, а перекиси — 1 мин. Оставалось загадкой, каким образом небольшое число исходных короткоживущих АФК вызывают лавинообразный процесс с образованием огромного числа новых радикалов. Известная к тому времени цепная реакция по «принципу домино» не объясняла этого критического явления.

Выяснение этого вопроса стало одним из выдающихся открытий XX в., авторы которого — советский физико-химик Н.Н. Семёнов (1896–1986) и английский физико-химик С.Н. Хиншелвуд (1887–1967), удостоенные Нобелевской премии 1956 г. Ученые впервые объяснили взрывообразный характер СРО механизмом разветвленной цепной реакции, получившей название «эффекта сплетен», в результате которого небольшое число первичных свободных радикалов вызывает взрывообразный рост их числа [6].

Дальнейшие исследования показали значимость свободнорадикального окисления при самых различных заболеваниях, в связи с чем Б.Н. Тарусов сформулировал концепцию о «свободнорадикальной патологии», согласно которой свободнорадикальным реакциям принадлежит ведущая роль в развитии патологических процессов в клетке, органах и тканях. В настоящее время насчитывается более 200 болезней и патологических состояний, при которых установлено участие механизмов свободнорадикального окисления [7].

**Антиоксидантная система.** В послевоенное время СССР остро нуждался в решении продовольственной проблемы и перед учеными была поставлена задача, как дольше сохранить продукты. В 1950-е годы исследования Б.Н. Тарусова позволили выяснить, что прогоркание жиров, образование более темного слоя на поверхности сливочного масла, появление специфического запаха у молочных продуктов — все это признаки перекисного окисления липидов. Для увеличения стойкости пищевых продуктов стали использовать антиоксиданты: витамины Е, С и др. В 1961 г. биофизиком А.И. Журавлевым была обнаружена антиокислительная активность в животных организмах [8].

В настоящее время к антиоксидантной защите относят физиологические и биохимические механизмы. Физиологический контроль заключается в регуляции поступления кислорода в клетку. Еще в 1772 г. выдающийся английский химик Дж. Пристли обнаружил, что мышь не может дышать кислородом так же долго, как воздухом, и пришёл к выводу о том, что в кислороде жизнь сгорает слишком быстро. Действительно, в чистом кислороде лабораторные животные погибают в течение нескольких дней, а при давлении 2–5 атмосфер — за несколько часов или минут, поскольку образование радикалов прямо пропорционально скорости потребления кислорода.

Биохимическая защита реализуется посредством ферментативных и неферментативных систем. Наиболее важными антиокси-

дантными ферментами являются супероксиддисмутаза, каталаза и пероксидаза, которые влияют на начальную стадию свободнорадикального процесса, регулируя содержание активных форм кислорода.

Антиоксидантная активность фермента супероксиддисмутазы обнаружена в 1969 г. американскими биохимиками Дж. Мак Кордом и И. Фридович. Это единственный известный фермент, субстратом которого являются радикалы. Супероксиддисмутаза превращает супероксидные анион-радикалы в молекулярный кислород и перекись водорода, которая разрушается ферментами — каталазой и пероксидазой, что обрывает цепь свободнорадикального окисления.

Доказано, что более высокая активность супероксиддисмутазы ткани мозга мыши ассоциируется с большей продолжительностью жизни. Срок жизни различных клеток организма человека также зависит от содержания в них этого фермента: чем больше его количество, тем дольше живут клетки. Активность антиоксидантных систем в клетках головного мозга пожилых людей в 2 раза ниже по сравнению молодыми и существует мнение, что при сохранении антиоксидантной эффективности супероксиддисмутазы мозг человека оставался бы жизнеспособным 250 лет.

К неферментным антиоксидантам относятся целый ряд соединений: витамины (А, С, D, Е, К, F), провитамины (каротины, каротиноиды), стероидные гормоны, глутатион, альфа-липовая кислота, метионин, глюкоза, мочева кислота и другие, которые действуют на стадии разветвления цепи свободнорадикального окисления.

Принцип антиоксидантного эффекта перечисленных веществ заключается в способности отдавать электрон, восстанавливая радикалы, при этом молекулы антиоксидантов окисляются до химически устойчивых соединений.

Широкое применение в качестве антиоксидантов получили витамины Е, С и альфа-липовая кислота. Витамин Е представляет собой липофильную молекулу, которая отдает

электрон, инактивируя радикал липида и превращаясь в стабильный, полностью окисленный токоферолхинон. Витамин С — водорастворимый, восстанавливает окисленную форму витамина Е, поддерживая его концентрацию, и инактивирует активные формы кислорода. Альфа-липовая кислота растворяется и в воде, и в жире, естественным образом производится в организме человека и способна регенерировать другие антиоксиданты, такие как витамин Е, витамин С и глутатион.

Вместе с тем некоторые антиоксиданты, например, витамин С, в зависимости от концентрации, способны проявлять противоположный, т.е. прооксидантный эффект. С возрастом эффективность антиоксидантной защиты снижается [9—11].

#### **Свободнорадикальная теория старения.**

В 1954 г. американский исследователь Д. Харман выдвинул теорию, согласно которой снижение активности антиоксидантной системы с возрастом приводит к повышению интенсивности свободнорадикального окисления. Под действием свободных радикалов повреждаются макромолекулы биологических мембран, ферментов, хроматина, структура ДНК и т.д., что вызывает нарушение жизнедеятельности клетки, мутации, снижение скорости клеточного деления и стимуляцию апоптоза — процесса запрограммированной гибели клетки. Весь комплекс нарушений способствует дегенеративным изменениям в органах и тканях и приводит к развитию возрастной патологии (сердечно-сосудистой, онкологической, сахарного диабета 2-го типа, дегенеративных болезней опорно-двигательной системы, катаракты, болезни Альцгеймера и многих других).

Окислительные процессы происходят в митохондриях, и поэтому Д. Харман сравнил митохондрии с биологическими часами: их высокая функциональная активность ускоряет гибель клетки, поскольку сопровождается образованием повышенного количества радикалов. Например, скорость выработки свободных радикалов у комнатной мухи в 24 раза выше по сравнению с коровой.

Теория Д. Хармана объясняет зависимость скорости старения у животных, не способных регулировать температуру тела, от температуры окружающей среды. Например, плодовая мушка дрозофила при температуре 10° градусов живет 177 дней, а при температуре 20° С с возрастанием интенсивности клеточного метаболизма ее жизненный цикл уменьшается до 15 дней. С позиции свободно-радикальной теории, меньшая активность обмена веществ у женщин по сравнению с мужчинами способствует большей продолжительности жизни. С относительно низким содержанием кислорода в воздухе горных районов связывают долгожительство местных жителей.

Большая продолжительность жизни животных, получавших малокалорийную, но сбалансированную пищу по сравнению с теми, у кого пища была в избытке, объясняется снижением образования радикалов вследствие уменьшения активности обменных процессов в клетке при ограниченном питании.

По мнению Д. Хармана, окислительный цикл в митохондриях у человека рассчитан на 120 лет, и преждевременная гибель этих клеточных структур обусловлена тем, что они являются основными «фабриками» свободных радикалов и поэтому представляют собой главную мишень свободнорадикального процесса. По образному выражению Д. Хармана, митохондрии – «ахиллесова пята» организма. В связи с этим большое значение в сохранении здоровья и увеличении продолжительности жизни принадлежит антиоксидантам.

Сначала гипотеза Д. Хармана не нашла понимания, и он с трудом добился опубликования своей первой статьи, но сегодня свободно-радикальная теория старения получила общее признание.

В 1954 г., когда Д. Харман впервые выдвинул эту теорию, ему было 38 лет. В соответствии со своими научными взглядами он принимает антиоксиданты и продолжает активно работать.

**Свободные радикалы – причина или следствие?** Противники свободно-радикальной те-

ории, в их числе Рендольф Хаус [12], отдавая должное рациональному зерну и историческому значению этой теории, считают, что она вызывает немало вопросов. Так, попытки увеличить продолжительность жизни экспериментальным животным с помощью витамина Е дали положительный результат только в случае предварительного воздействия на организм различными методами, повышающими скорость СРО и вызывающими преждевременное старение (облучение, скармливание продуктов перекисного окисления липидов). Широкое применение антиоксидантов оказалось не столь эффективно в борьбе с пандемическим распространением онкологических заболеваний, сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии и др. Не получен ответ на вопрос, является ли образование радикалов причиной старения или его следствием. Недооценено физиологическое значение СРО в выработке энергии, регуляции клеточного метаболизма и т.д.

Действительно, сначала радикалы больше привлекали внимание исследователей с точки зрения их патологического значения, а в дальнейшем стала выясняться их важная физиологическая роль для живого организма.

**Физиологическая роль свободнорадикального окисления.** В биологическом материале постоянно выявляются свободные радикалы, концентрация которых зависит от активности клеточного метаболизма: повышается при увеличении поглощения клеткой кислорода, облучении, активации фагоцитоза и т.д., а при угнетении обменных процессов уменьшается, отражая адаптационный характер свободно-радикальной реакции.

За 70 лет жизни человека организм производит около одной тонны радикалов кислорода, необходимых для жизнедеятельности.

В норме до 10–15% потребляемого организмом кислорода идет на свободно-радикальное окисление, эта цифра возрастает до 30% под влиянием различных провоцирующих факторов, таких как ионизирующее излучение, ультрафиолетовое облучение, лучевая терапия, лазеротерапия, гипербарическая окси-

генация, метаболические нарушения в организме, воспалительные процессы, гипоксия органов и тканей. Считается, что любые отклонения от оптимальных условий, на которые генетически настроены митохондрии, могут активировать образование свободных радикалов, что рассматривается как реакция адаптации.

Способность оксидантов повреждать белки и жиры биологических мембран, структуру РНК и ДНК делает их высокоэффективными в борьбе с патогенными микроорганизмами (бактериями, вирусами), старыми, поврежденными или ставшими генетически чужеродными клетками, обеспечивая обновление клеточных мембран и жизнеспособность клетки.

В настоящее время известно, что антибактериальные, антипаразитарные, противовирусные и противоопухолевые функции фагоцитирующих клеток обеспечиваются активными формами кислорода.

Основной пул фагоцитирующих клеток — гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы) — содержат в цитоплазме гранулы с пероксисомами, в которых ферменты класса оксиредуктаз (оксидазы, пероксидазы, каталазы и др.) катализируют окислительно-восстановительные реакции с участием кислорода, поэтому пероксисомы являются главными потребителями кислорода, наряду с митохондриями.

Фагоциты являются основным источником супероксидного анион-радикала, из которого образуются другие формы активного кислорода в клетке. Перекись водорода с участием миелопероксидазы окисляет анион хлора до гипохлорита, обладающего сильным бактерицидным действием. Кроме того, перекись является источником наиболее активных гидроксил-радикалов. С оксидантным эффектом перекиси водорода связано ее применение в медицине в качестве антисептика, начатое еще в первой трети XX в.

Фагоциты начинают генерировать активные формы кислорода через 1–2 мин после взаимодействия с чужеродным веществом,

через 5–6 мин их продукция достигает максимума и продолжается 20–30 мин, не оставляя шансов выжить патогенным микроорганизмам, за что фагоциты названы «клетками-камикадзе». Способность фагоцитов вырабатывать активные формы кислорода определяет функциональный потенциал фагоцитарного звена иммунитета.

Активные формы кислорода способствуют образованию цитокинов и миграции лейкоцитов в очаг воспаления, а перекисные производные ненасыщенных жирных кислот используются для биосинтеза простагландинов, простаглицлинов, тромбоксанов, лейкотриенов, что обуславливает участие СРО в формировании воспалительного и иммунного ответа.

Под влиянием свободнорадикальной реакции изменяется проницаемость мембран, активность мембранных ферментов, что оказывает регулирующее действие на состояние обмена веществ.

Несмотря на генерацию АФК в организме, для нормальной жизнедеятельности требуется их поступление в небольших количествах извне. Это объясняется необходимостью поддержки фоновой активности СРО, иначе она затухает под действием механизмов антиоксидантной защиты в организме [13–15].

**Внешние источники активных форм кислорода.** Важным источником АФК является воздух, где одной из форм активного кислорода является озон ( $O_3$ ). Открыл этот газ и дал ему название немецко-швейцарский химик Кристиан Фридрих Шёнбейн (1799–1868) в 1839 г. Озон — сильнейший окислитель, поэтому способен уничтожать все патогенные микроорганизмы, включая вирусы, и окислять органические соединения и металлы с последующим их разложением, при этом основным продуктом реакции является кислород, что позволяет считать озон экологически чистым дезинфицирующим средством.

В 1857 г. немецкий инженер, изобретатель, ученый, промышленник, основатель фирмы Siemens Вернер фон Сименс (1816–1892) создал озоновую установку для изуче-

ния его свойств, благодаря чему выявлено противомикробное действие газа, и в 1901 г. фирма Siemens построила в Висбадене первую гидроэлектростанцию с озонной очисткой питьевой воды. В настоящее время используется также озонирование воздуха и продуктов питания для увеличения срока их хранения.

Бактерицидным эффектом озона заинтересовались медики, и в начале XX в. он стал применяться в лечении туберкулеза, пневмонии, гнойных поражений кожи; в Первую мировую войну газообразным озоном обрабатывались раны.

С открытием антибиотиков в 1940 г. интерес к озону на некоторое время был утрачен, но с 1970-х годов возродился. Считается, что озон в терапевтических дозах запускает окислительные процессы в организме и одновременно стимулирует антиоксидантную систему. Это позволяет активировать обмен веществ, улучшать трофику тканей, повышать иммунные силы организма. Вместе с тем доказательство эффективности и безопасности озонотерапии требует проведения клинических исследований.

Другой активной формой кислорода в воздухе являются супероксидные анион-радикалы, количество которых составляет несколько сотен в 1 см<sup>3</sup>. Жизненную необходимость этих частиц доказал великий российский ученый А.Л. Чижевский (1897–1964). Созданная им гелиобиологическая теория связала с циклической активностью Солнца все процессы живой природы: урожайность, эпидемии, заболеваемость, смертность, войны, революции и т.д. Он доказал, что одним из механизмов энергетического влияния космоса на биосферу являются отрицательно заряженные частицы, несущие электрон [16].

В настоящее время известно, что это супероксидные анион-радикалы. А.Л. Чижевский назвал их аэроионами и показал, что увеличение концентрации этих частиц в воздухе способствует повышению жизненных сил организма, а в их отсутствии экспериментальные животные погибают. Он изобрел аэроионификатор, названный «люстрой Чижевского» и получивший широкое распространение. Эти открытия принесли ученому мировую известность.

**Заключение.** Важная роль СРО в патогенезе различной патологии подтверждена многочисленными исследованиями. Вместе с тем активные формы кислорода в виде аэроионификации, озонотерапии, перорального и внутривенного введения перекиси, ингаляций синглетного кислорода и других методов применяются для лечения самого широкого спектра заболеваний. И по-прежнему остается неразрешенным вопрос, является ли повышенное образование АФК в организме причиной заболевания или его следствием, отражающим усилия в борьбе за жизнь, и как этим процессом управлять в согласии с саморегуляцией организма.

По современным представлениям, СРО – это жизненно необходимое явление в биологических системах, нарушение которого в ту и иную сторону представляет собой универсальный механизм развития различных патологических состояний и заболеваний. Научный интерес к феномену свободно-радикального окисления и его биологической роли в организме человека продолжает расти, обещая новые научные открытия на пути решения этой актуальной и сложной проблемы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stahl G.E. Fundamenta chymiae dogmaticae et experimentalis. Norimbergae, 1723.
2. Lavoisier .A. Traité Élémentaire de Chimie, présenté

dans un ordre nouveau, et d'après des découvertes modernes. Paris: Cuchet, Libraire, 1789. 322 p.

3. Погодин С.А. Антуан Лоран Лавуазье – основатель химии нового времени // Успехи химии. 1943. Т. 12, вып. 5. С. 329–358.

4. Писаржевский Л.В., Розенберг М.А. Неорганиче-

ская химия. Харьков; Киев: Кокс и химия, 1933. 541 с.

5. Белицер В.А. Химические превращения в мышце. М.; Л.: МЕДГИЗ, 1940. 172 с.

6. Семенов Н.Н. Цепные реакции. М.: Наука, 1986. 535 с.

7. Тарусов Б.Н. Первичные процессы лучевого поражения. М.: Госатомиздат, 1962. 96 с.

8. Журавлев А.И., Зубкова С.М. Антиоксиданты. Свободнорадикальная патология, старение. М.: Белые альвы, 2014. 304 с.

9. Камиллов Ф.Х., Винькова Г.А., Орлова Н.С. Активность перекисного окисления липидов и антиоксидантные ферменты // Здравоохранение Башкортостана. 2000. № 3. С. 26–30.

10. Луценко В.К. Молекулярная патофизиология. М.: МАИК «Наука/Интрапериодика», 2004. 270 с.

11. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 284 с.

12. Howes R.M. The Free Radical Fantasy A Panoply of Paradoxes /Annals of The New York Academy of Sciences (2006), Vol. 1067, pp. 22–26.

13. Фархутдинов Р.Р., Тевторадзе С.И. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминомере ХЛ-003 // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: сб. докладов. М.: РУДН, 2005. С. 147–154.

14. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // Circulation. 2010, vol. 107. pp. 1058–1070.

15. Yu T., Robotham J.L., Yoon Y. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2006, no. 103, pp. 2653–2658.

16. Чижевский А.Л. На берегу Вселенной: Годы дружбы с Циолковским. Воспоминания. М.: Мысль, 1995. 715 с.

## REFERENCES

1. Stahl G.E. Fundamenta chymiae dogmaticae et experimentalis. Norimberga, 1723.

2. Lavoisier A. Traité Élémentaire de Chimie, présenté dans un ordre nouveau, et d'après des découvertes modernes. Paris, Cuchet Libraire, 1789. 322 p.

3. Pogodin S.A. Antuan Loran Lavuazye – osnovatel khimii novogo vremeni [Antoine Laurent Lavoisier, founder of modern chemistry]. Uspekhi khimii – Advances in Chemistry, 1943. vol. 12, no. 5, pp. 329–358 (In Russian).

4. Pisarzhevskiy L.V., Rozenberg M.A. Osnovy neorganicheskoy khimii [Fundamentals of inorganic chemistry]. 1933. 541 p. (In Russian).

5. Belitser V.A. Himicheskie prevrascheniya v myshitse [Chemical transformations in muscle]. Moscow, Leningrad, Medgiz, 1940. 172 p. (In Russian).

6. Semenov N.N. Tsepnyie reaktsii [Chain reactions]. Moscow, Nauka, 1986. 535 p. (In Russian).

7. Tarusov B.N. Pervichnye protsessy luchevoogo porazheniya [Primary effects from radiation exposure]. Moscow, Gosatomizdat, 1962. 96 p. (In Russian).

8. Zhuravlev A.I., Zubkova S.M. Antioksidanty. Svobodnoradikalnaya patologiya, starenie [Antioxidants. Free-radical pathology, aging]. Moscow, Belye alvy, 2014. 304 p. (In Russian).

9. Kamilov F.H., Vinkova G.A., Orlova N.S. Aktivnost perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnye fermenty [Lipid peroxidation activity and antioxidant enzymes]. Zdravoohranenie Bashkortostana – Public Healthcare in Bashkortostan, 2000, no. 3, pp. 26–30 (In Russian).

10. Lutsenko M.K. Molekularnaya patofiziologiya [Molecular pathophysiology]. Moscow, MAIK Nauka/Intraperiodika, 2004. 270 p. (In Russian).

11. Menshikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. Okislitelnyi stress: Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya [Oxidative stress: [pathological conditions and diseases]. Novosibirsk, ARTA, 2008. 284 p. (In Russian).

12. Howes R.M. The free radical fantasy: A panoply of paradoxes. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006, Vol. 1067, pp. 22–26.

13. Farkhutdinov R.R., Tevtoraдзе S.I. Metodiki issledovaniya hemilyuminestsentsii biologicheskogo materiala na khemilyuminomere HL–003 [Methods to study chemiluminescence in biological material using HL–003 chemiluminometer]. Metody otsenki antioksidantnoy aktivnosti biologicheskii aktivnykh veshchestv lechebnogo i profilakticheskogo naznacheniya [Methods to assess antioxidant activity of biologically active compounds as therapeutic and preventive agents]. Collected papers. Moscow, RUDN, 2005, pp. 147–154 (In Russian).

14. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circulation, 2010, vol. 107, pp. 1058–1070.

15. Yu T., Robotham J.L., Yoon Y. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2006, no. 103, pp. 2653–2658.

16. Chizhevskiy A.L. Na beregu Vselennoy: Gody druzhby s Tsiolkovskim. Vospominaniya [On the shore of the Universe: Years of friendship with Tsiolkovskiy. Memoirs]. Moscow, Mysl, 1995. 715 p. (In Russian).