УДК 615.275.4

НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ РОЛЬ HYDROGEN PEROXIDE

¹Рева И.В., ²Ямамото Т., ¹Гульков А.Н., ^{3,4}Ясутано Такафуджи, ¹Балдаев С.Н.,
¹Пикула К.С., ¹Индык М.В., ⁵Лемешко Т.Н., ¹Вершинина С.С., ¹Багрянцев В.Н., ¹Рева Г.В.
¹Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;
²Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата, e-mail: avers2@yandex.ru;
³Институт медицинских исследований Ногучи, Токио;
⁴Гавайский международный университет, Гонолулу, e-mail: takafuji0213@fdmip.co.jp;
⁵Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, e-mail: tilttil@yandex.ru

В качестве возможного аналога и альтернативного средства дорогим нейропротекторным препаратам не исследован *white hydrogen peroxid*, свойства и механизмы воздействия которого на нервную ткань головного мозга практически не изучены. На материале лабораторных крыс установлено, что энтеральное введение препарата *hydrogen peroxide* (3 мг/кг/день) в течение 10 дней, перед экспериментальной ишемией мозга крыс оказывает статистически значимое цитопротекторное действие на нейроны головного мозга. В эксперименте установлено, что устойчивость к ишемии нейронов мозга крыс повышается, что коррелирует с более высокой степенью выраженности функционирующих сосудов микроциркуляторного русла, сохранением структур гематоэнцефалического барьера, сохранностью структуры эндотелиоцитов и количественного соотношения нейронов и нейроглии. Степень повреждения клеток, гипертрофия и разрушение базальной мембраны в сосудах двигательной и сенсорной зонах корковых формаций менее выражены в группе эксперимента в сравнении с группой контроля при энтеральном введении препарата *hydrogen peroxide*. Анализ полученных результатов свидетельствует о перспективности изучения возможности альтернативного применения *hydrogen peroxide* при соответствующей дозировке препарата в качестве средства для нейропротекторного действия при хронической ишемии мозга, а также для профилактики, лечения и реабилитации больных, перенесших инсульт. Полученные данные свидетельствуют о выраженном нейропротекторном действии *hydrogen peroxide*.

Ключевые слова: нервные клетки, глиоциты, нейропротекция, *hydrogen peroxide*, ишемия, программированная гибель клеток, альтерация, репарация

NEUROPROTECTIVE ROLE OF HYDROGEN PEROXIDE

¹Reva I.V., ²Yamamoto T., ¹Gulkov A.N., ^{3,4}Yasutane Takafuji, ¹Baldaev S.N., ¹Pikula K.S.,
¹Indyk M.V., ⁵Lemeshko T.N., ¹Vershinina S.S., ¹Bagryantsev V.N., ¹Reva G.V.
¹Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;
²International Medical Research Center (IMERC), Niigata, e-mail: avers2@yandex.ru;
³Noguchi Medical Research Institute, Tokyo;
⁴University of Hawai'i, Honolulu, e-mail: takafuji0213@fdmip.co.jp;
⁵Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: tilttil@yandex.ru

As a possible analogue and alternative means of expensive neuroprotective drugs, *white hydrogen peroxid* has not been studied, whose properties and mechanisms of action on the nervous tissue of the brain have not been practically studied. Based on the material of laboratory rats, it was established that enteral administration of the drug *hydrogen peroxide* (3 mg / kg / day) for 10 days, prior to the rat brain cerebral ischemia, has a statistically significant cytoprotective effect on the neurons of the brain. The experiment found that rat brain neuronal resistance to ischemia increases, which correlates with a higher degree of functioning of the microvasculature vessels, preservation of the structures of the blood-brain barrier, preservation of the structure of endotheliocytes and quantitative ratio of neurons and neuroglia. The degree of damage to the epithelium, hypertrophy and destruction of the basement membrane in the vessels of the motor and sensory zones of the cortical formations are less pronounced in the experimental group in comparison with the control group after the enteral administration of the preparation *hydrogen peroxide*. Analysis of the obtained results indicates the promise of studying the possibility of alternative use of hydrogen peroxide with appropriate dosage of the drug as a means for neuroprotective action in chronic brain ischemia, as well as for the prevention, treatment and rehabilitation of stroke patients. The findings suggest a pronounced neuroprotective effect of *hydrogen peroxide*.

Keywords: nerve cells, gliocytes, neuroprotection, *hydrogen peroxide*, ischemia, programmed cell death, alteration, repair

Болезни системы мозгового кровообращения являются проблемой особой медицинской и социальной значимости, по уровню фактически соответствующей эпидемии в мировом масштабе [1]. В общей структуре заболеваний нервной системы, нарушения мозговой гемодинамики составляют от 15 до 24,6%, занимая второе место после

ишемической болезни сердца по смертности в России. Учитывая демографическое старение населения, рост факторов риска и распространенности проблем кровообращения мозга, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, прогнозируется увеличение количества пациентов с нарушениями церебрального кровообращения.

Применяемые в практическом здравоохранении препараты для больных с ОНМК отличаются дороговизной и большим перечнем противопоказаний [2]. При этом *hydrogen peroxide*, уже известный своими положительными свойствами нейропротекции и широко применяемый в других странах для лечения ОНМК, в России на современном этапе не исследован в качестве возможного аналога и альтернативного средства дорогим нейропротекторным препаратам [3–5].

Токсикокинетика и токсикодинамика *hydrogen peroxide* практически не изучена [6, 7]. Наличие немногочисленных положительных результатов по воздействию препарата в условиях ишемии лабораторных животных (мышей) и птиц, а также на клеточные культуры нейроцитов говорят о реальных возможностях использования *hydrogen peroxide* в условиях клиники. Это послужило основанием для выбора нами именно этого направления исследований в изучении нейропротекторной роли *hydrogen peroxide* на модели лабораторных беспородных крыс.

Цель исследования: выявить нейропротекторное воздействие *hydrogen peroxide* на нейроны мозга в эксперименте на модели крысы в условиях ишемии.

Задачами исследования явилось проведение анализа реакции нейронов сенсорной и моторной коры на воздействие *hydrogen peroxide* при ишемии головного мозга крысы.

Материалы и методы исследования

Патоморфологические исследования проведены с учётом приказа Минздравмедпрома РФ от 29.04.94 № 82 «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий». Исследование было выполнено для получения оценки церебропротекторной активности *hydrogen peroxide*. Ишемия головного мозга была вызвана у 10 самцов беспородных белых крыс временной двусторонней окклюзией внутренней сонной артерии (ВСаО) в течение 30 мин. Животные были разделены на 3 группы: 1 крыса служила контролем, в 3-х экспериментальных группах по 3 крысы в каждой производили ишемию с последующим применением *hydrogen peroxide* и физраствора для сравнения и анализа результатов применения *hydrogen peroxide*. В одной из экспериментальных групп проводилось введение 3 мг/кг *hydrogen peroxide* в течение 10 дней до экспериментов и после ВСаО.

Группа I: энтерально вводили физраствор (10 мл/кг), без индукции ишемии (контроль).

Группа II: вводили физраствор (10 мл/кг), с последующей двусторонней окклюзией внутренней сонной артерии (ВСаО) в течение 30 мин, затем 10 дней энтерально вводили препарат *hydrogen peroxide*;

Группа III: Производили окклюзию ВСаО в течение 30 мин и затем 10 суток энтерально применяли *hydrogen peroxide* в дозе 10 мл р-ра на 1 кг веса

при разведении 1 т. в 250 мл дистиллированной воды (стандарт);

Группа IV: энтерально вводили *hydrogen peroxide* (3 мг/кг/день) в течение 10 дней, производили ВСаО в течение 30 мин и затем 10 суток энтерально применяли *hydrogen peroxide* (стандарт).

Перед проведением эксперимента с ВСаО крысам был произведён наркоз с тиопенталом натрия (40 мг/кг) на хирургической платформе со стороны спинки; на вентральной поверхности по срединной линии был сделан надрез в области шеи для обнажения трахеи животного; после этого, каждая из общих сонных артерий была тщательно изолирована от смежного блуждающего нерва. Хлопчатобумажную нить продели под каждую сонную артерию и закрепили хирургический узел на обе артерии для 30 минутной индукции ишемии. После 30-минутной ишемии ВСа были освобождены от узлов для восстановления кровотока через сонные артерии (реперфузия) в течение 4 с. Температуру тела крыс сохраняли около $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение всего хирургического вмешательства с помощью хирургической платформы с автоматическим подогревом. Контрольные животные получали те же хирургические процедуры, за исключением ВСаО. После завершения реперфузионного периода, мозги вырезали под наркозом для определения в ткани морфологических показателей гистопатологии, и получения сравнительной оценки размера инфаркта головного мозга и пластичности ткани мозга крыс в IV экспериментальной группе относительно I, II и III группы.

В исследовании применен классический гистологический метод окрашивания гематоксилином и эозином, позволяющий получить как общую морфологическую картину нейронов двигательной и сенсорной коры, так и выявить пластичность структур мозга с анализом функционирующих сосудов микроциркуляторного русла мозга. Для анализа материала и изготовления иллюстративного материала использован микроскоп Olympus – Вх82 с цифровой камерой CDx82 с фирменным программным обеспечением.

Результаты исследования и их обсуждение

Структура коры в группе контроля соответствует морфологической картине мозга, описанной другими исследователями (рис. 1).

В экспериментальной группе, получавшей физиологический раствор, было установлено, что в части нейронов в области экспериментальной острой ишемии и развившегося инфаркта мозга формируется светлоокрашенное окружающее ядро пространство, свидетельствующее о вступлении клеток в апоптоз (рис. 2). Идентифицируются апоптозирующие не только нервные клетки, но и нейроглия. Как результат апоптоза, индуцированного ишемией, в поле зрения выявляются апоптические тельца. Анализ структуры ядер в корковых нейронах показал различный уровень дезорганизации хроматина, разрушение кариолеммы, дегенерацию и гибель нейронов. В части нейронов ядра не идентифицируются, отмечено расширение венозных сосудов (рис. 2).

Рис. 1. Контроль. А, б, в – двигательная кора. Микрофото.
Окраска. гематоксилином и эозином. Ув. x100

Рис. 2. Нервные клетки двигательной коры в условиях экспериментального ишемического инсульта. а – апоптотические клетки; б – нейроны с гранулами. Апоптоз и расширенные капилляры; в – капилляр, г – вена мозга крыс после ишемии. Окраска. гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. x100

Рис. 3. а–г – кора головного мозга intactных крыс; д–з – кора головного мозга экспериментальных крыс. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100

Анализ результатов повреждения нейронов в группах контроля и эксперимента

№ группы	I	II	III	IV
Структуры в поле зрения				
Нейроны	2	2	4	6
Нейроглия	3	3	7	9
Расширены или закупорены сосуды	4	4	2	1
Гипертрофия эндотелия	100 %	100 %	50 %	40 %
Апоптоз	5	5	3	2

Примечание. * $P < 0,05$.

Рис. 4. Кровеносные сосуды головного мозга крыс в условиях острой ишемии. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$. а) в просвете сосудов лейкоциты и эритроциты; б) гипертрофия и гибель эндотелия в группе II; в) расширенные капилляры в зоне артерио-венулярных анастомозов; г, д) артериолы с буллёзными выпячиваниями стенки; е, ж) гипертрофированный эндотелий

Сенсорная кора группы контроля характеризуется крупными нейронами с базофильными ядрами круглой и овальной формы (рис. 3, а–г). В группах эксперимента ВСаО сопровождается апоптозом нейронов и нейроглии (рис. 3, д–з).

Нами отмечено, что часть кровеносных сосудов крыс групп II и III имела в просвете сосудов лейкоциты и эритроциты (рис. 4, а), в группе II наблюдалась гипертрофия и гибель эндотелия (рис. 4, б), идентифицировались расширенные капилляры в зоне артерио-венулярных анастомозов (рис. 4, в), артериолы имели буллёзные выпячивания стенки (рис. 4, г, д), гипертрофированный эндотелий (рис. 4, е, ж).

Нами отмечено, что степень повреждения нервной ткани в группе контроля, а так-

же в группах, получавших гидрогена пероксид до и после ВСаО, имеет статистически достоверные отличия, свидетельствующие о том, что применение *hydrogen peroxide* оказывает нейропротекторное действие. При этом более выраженная защита нейронов при применении *hydrogen peroxide* отмечена при введении препарата до и после ВСаО (таблица).

Таким образом, анализ количественных данных показывает, что *hydrogen peroxide* оказывает не только нейропротекторный эффект, но и сосудосберегающий в сравнении с группой контроля от 20 до 60%, что позволяет предположить, что препарат проявляет защитное действие за счет антиоксидантного эффекта и уменьшения митохондриальной дисфункции в ишемизиро-

ванных нейронах мозга крыс. Это требует дальнейшей более глубокой расшифровки механизмов нейропротекции для использования гидрогена пероксида в качестве альтернативного антиишемического препарата, как для лечения, так и профилактики инсультов. Механизм нейропротекторного действия *hydrogen peroxide* может быть рассмотрен с точки зрения биохимических каскадов, возникающих при ишемии, и химических свойств препарата [8–10]. Ишемия, возникшая вследствие ВСаО, обуславливает кислородное голодание клеток всех отделов ЦНС. В результате критического снижения гемоперфузии наступает ишемическое повреждение [11]. Закономерности развития ишемического повреждения мозга объясняются чувствительностью нейронов к недостатку кровоснабжения («дисгемический этап»), активацией метаболических реакций клеточных элементов нервной системы в условиях дегенерации (этапы «глутамат-кальциевого каскада»). Отмечено, что повреждение гематоэнцефалического барьера в условиях ишемии имеет характерные признаки, связанные не только с апоптозом нейроглии, но и эндотелия стенки кровеносных сосудов.

Приобретаемая нейроглией, окружающей нейроны, яркая ядерная базофилия является следствием апоптических изменений. Подобные изменения могут проявляться не только в условиях ишемии мозга, но и быть следствием других нарушений клеточного дыхания и при гипогликемии. Морфологические изменения клеток характерны для хронической недостаточности кислорода, характеризуются специфической гистологической картиной, отражающей патологию в системе передачи кислорода клеткам гемоглобином.

Некоторыми авторами были отмечены включения элементов металлов в нейронах корковых формаций пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями [12]. Авторы провели эксперименты с применением воздействия на клетки H_2O_2 и Ар-42 пептида в его олигомерной форме. Было установлено, что второй вариант терапии вызывает повышение содержания маркеров окислительного стресса, окисленных белков и липидов, а также нарушений в структуре ДНК. Клетки в условиях применения H_2O_2 характеризовались повышенным уровнем Zn и более низким содержанием ядерного Ca в сравнении с контролем без каких-либо окислительных обработок. Нейроны и глия, обработанные с Ар – 42 пептида в олигомерной форме имеют повышенный уровень ядерных Mg, Ca, Fe и Zn в сравнении с контролем. Данные показали, что

механизм влияния H_2O_2 на поток металлов в клеточных структурах отличается от механизмов воздействия других препаратов, применяемых в современном лечении нейродегенеративных заболеваний.

В связи с ключевой ролью нейроглии в гематоэнцефалической защите мозга от нейротоксических воздействий, в том числе в условиях окислительного стресса, S. Singh с соавторами (2017) в качестве перспективного нейропротекторного терапевтического средства, повышающего функциональную активность астроцитов путем усиления функции митохондрий предложен H_2O_2 [13]. Авторы изучили влияние *hydrogen peroxide*, прототипичную активной форме O_2 , аффилированного с воспалительной реакцией, на концентрацию С-реактивного белка (СРБ). Результаты исследования показали, *hydrogen peroxide* может быть использован в качестве биологического модификатора функции и структуры СРБ. J. Zhao с соавторами (2017), напротив, считают H_2O_2 средством для индукции окислительных процессов в клетках в условиях пробики. При этом в исследовании было показано, что геном имеет разную чувствительность к окислительному стрессу, индуцированному экзогенным H_2O_2 [14].

F.R. De Santana с соавторами (2017), показали, что в зависимости от уровня перехода Fe^{2+} в Fe^{3+} наблюдается сниженная миграция макрофагов и их способность к фагоцитозу вследствие изменения электропотенциалов, что объясняет клиническое ухудшение состояния на фоне ишемии, связанное с переходом 2-валентного железа в Fe^{3+} , обладающим меньшей способностью отдавать кислород тканям. Известно, что большая часть окислительно-восстановительных реакций происходит в присутствии иона металла, переносчика одного электрона, как при реакции взаимодействия перекиси водорода с ионом Fe^{2+} с генерированием гидроксильных радикалов, открытой Фентоном в 1894 г. Гидроксильные радикалы в комбинации с солями железа окисляют альдозы до озонов. Нарушение каскада реакций является следствием превращения иона двухвалентного железа в ион трехвалентного железа, что усугубляет ишемическое повреждение клеток.

Большинство авторов утверждают, что выделяемая клетками H_2O_2 оказывает токсический эффект, но не отрицают положительной роли экзогенного воздействия [15, 16], в отличие от S. Sutariya, H. Patel (2017), получивших положительные результаты после воздействия на изолят сывороточного белка (WPI) растворами с различной концентрацией H_2O_2 в диапазоне концен-

траций 0–0,144 в деионизированной воде. К выводам о положительном воздействии *hydrogen peroxide* пришли Y. He с соавторами (2017), предложившие консервативное лечение онкологических заболеваний с использованием реакции Фентона, имеющие в своей основе световое облучение ткани, способствующее передаче электронов к Fe^{3+} из FeOxH для ускорения их реакции с O_2 , с образованием супероксидных анион-радикалов, подвергающихся реакции диспропорционирования и генерирования H_2O_2 [17]. За этим следует реакция H_2O_2 с Fe^{2+} с образованием FeOxH , посредника в реакции Фентона, с производством гидроксильных радикалов. Авторами показана возможность использования GO-FeOxH в качестве наноагента в эффективной консервативной терапии рака.

Выполнение фагоцитарной функции эффекторными иммунными клетками реализуется через каскад реакций с образованием *hydrogen peroxide*. Для выполнения защитных функций фагоциты обладают распознающими рецепторами, кислородозависимыми и кислородонезависимыми механизмами киллинга микроорганизмов с генерированием активных форм неорганических окислителей, вызывающих деструкцию фагоцитируемого объекта: *hydrogen peroxide*, супероксид анион (O_2^-), синглетный кислород ($^1\text{O}_2$) и другие. В качестве результата реакций, катализируемых ферментом супероксидсмутазой (СОД), две молекулы СОД дают перекись водорода, обладающую высоким антимикробным действием. Усиливает эффект окислением хлоридов *hydrogen peroxide* благодаря присутствию миелопероксидазы (МПО) с формированием мощного цитотоксического агента – гипохлорной кислоты HOCl , при окислении которой супероксидным радикалом выделяется гидроксильный радикал OH . Дальнейшее окисление гипохлорит-иона перекисью водорода способствует синтезу синглетного кислорода $^1\text{O}_2$, являющегося источником синтеза озона O_3 , ещё более усиливающего мощный антимикробный ответ.

Заключение

Анализ собственных и литературных данных свидетельствует, что при поражениях мозга, когда повышается уровень «активной формы» железа, необходима стимуляция образования OH^- радикала, выполняющего роль прооксиданта. В присутствии металлов переменной валентности происходит образование из тиолов восстановленной формы реактивных тиоловых радикалов – соединений типа RS и OH^- [18]. Активные формы кислорода (АФК), генери-

руемые H_2O_2 и другими источниками, участвуют как вторичные посредники, выполняя роль в регуляции процессов клеточного роста, программированной гибели и клеточной адгезии. Получены данные о влиянии на пролиферативные процессы низких (микромольных) наноконцентраций *hydrogen peroxide* и подавление антиоксидантами нормальной клеточной пролиферации. Не исключено, что OH^- , генерируемый реакцией Фентона, служит фактором усиления клеточной пролиферации и активности митоген-активируемой протеинкиназы (МАР-киназы). Это подтверждается фактами того, что ловушки OH^- (маннитол, диметилсульфоксид) и хелаторы железа способны тормозить регенераторный потенциал, стимулируемый *hydrogen peroxide*. Также известно, что с АФК связана передача сигнала от тромбоцитарного фактора роста, эпидермального фактора роста, трансформирующего фактора роста Р-1, фактора некроза опухолей (ФНО- α) [19]. Участие интерлейкина-1 и интерферона в сигнальной трансдукции связывают с образованием активной формы кислорода, а фактора некроза опухолей (ФНО- α) – с H_2O_2 [20]. Установлено, что в нейроглиальных клетках, окружающих нейроны, интерлейкин-1 β повышает образование H_2O_2 , вызывающее снижение фосфатазной активности и активации МАР-киназы. ФНО- α через повышение образования АФК активирует факторы транскрипции NF- κ p и AP-1, а также программированную гибель нейронов.

Мнение об источниках O_2 , как НАДН и НАДФН-оксидазы, активируемых ангиотензином, противоречит данным о способности H_2O_2 индуцировать рост клеток гладкой мускулатуры сосудов [21]. Спектр механизмов влияния на клеточные процессы *hydrogen peroxide* широк, о чём говорят полученные данные о роли H_2O_2 в сигнальной трансдукции тромбоцитарного фактора роста (PQGF) и трансформирующего фактора роста TGF- β 1. Одним из механизмов влияния H_2O_2 предполагают его действие через инактивацию протеинтирозинфосфатаз, как и эпидермального фактора роста [22].

Однако вопрос о реальном значении *hydrogen peroxide* в процессе внутриклеточной сигнализации требует дальнейших исследований. Имеющиеся на современном этапе полученные данные противоречивы и неоднозначны. Только комплексный анализ с учетом специфики функционирования нейронов, в том числе и с учётом геномных изменений, позволит реально показать роль H_2O_2 в механизмах регуляции пролиферации и нейропротекции нервных клеток [23].

С учётом низкой стоимости *hydrogen peroxide*, не подлежащий запатентованию, не имеющий фактически никакой коммерческой значимости, можно принять в качестве наиболее перспективного средства после дополнительного изучения механизмов его влияния на гистофизиологию нервных клеток в целях дальнейшего стратегического решения о его применении в профилактике, лечении и реабилитации нейродегенеративных процессов в корковых формациях головного мозга человека.

Работа выполнена при поддержке Научного фонда ДВФУ, в рамках государственного задания 17.5740/2017/6.7.

Список литературы

1. Tan L., Zhang X., Mei Z., Wang J., Li X., Huang W., Yang S. Fermented Chinese Formula Shuan-Tong-Ling Protects Brain Microvascular Endothelial Cells against Oxidative Stress Injury. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016; 2016:5154290. DOI:10.1155/2016/5154290.
2. Hendriksen S.M., Menth N.L., Westgard B.C., Cole J.B., Walter J.W., Masters T.C., Logue C.J. Hyperbaric oxygen therapy for the prevention of arterial gas embolism in food grade hydrogen peroxide ingestion. *Am J Emerg Med*. 2016. 14. pii: S0735-6757(16)30926-3. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.12.027.
3. Goldstein Sara, Meyerstein Dan, and Czapski Gidon. The Fenton reagents. *Free Radical Biology and Medicine*. 1993.15 (4). P. 435–445.
4. Lisher J.P., Tsui H.T., Ramos-Montañez S., Hentschel K.L., Martin J.E., Trinidad J.C., Winkler M.E., Giedroc D.P. Biological and Chemical Adaptation to Endogenous Hydrogen Peroxide Production in *Streptococcus pneumoniae* D39. *mSphere*. 2017. 4;2(1). pii: e00291-16. DOI: 10.1128/mSphere.00291-16.
5. Sjöberg A.P., Trouw L.A., Clark S.J., Sjölander J., Heinegård D., Sim R.B., Day A.J., Blom A.M. The factor H variant associated with age-related macular degeneration (His-384) and the non-disease-associated form bind differentially to C-reactive protein, fibromodulin, DNA, and necrotic cells. *J. Biol. Chem*. 2007. 282. 10894-10900.
6. Su C.K., Tseng P.J., Chiu H.T., Del Vall A., Huang Y.F., Sun Y.C. Sequential enzymatic derivatization coupled with online microdialysis sampling for simultaneous profiling of mouse tumor extracellular hydrogen peroxide, lactate, and glucose. *Anal Chim Acta*. 2017. № 3. 1;956:24-31.
7. Watanabe Y., Ishimori K., Uchida T. Dual role of the active-center cysteine in human peroxiredoxin 1: Peroxidase activity and heme binding. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017. 10. pii: S0006-291X(17)30043-8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.034.
8. Galadari S., Rahman A., Pallichankandy S., Thayyulathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: to promote or to suppress? *Free Radic Biol Med*. 2017. 11. pii: S0891-5849(17)30003-5. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004.
9. Millonig G., Ganzleben I., Peccerella T., Casanovas G., Brodziak-Jarosz L., BreitkopfHeinlein K., Dick T.P., Seitz H.-K., Muckenthaler M.U., Mueller S. Sustained sub-micromolar H₂O₂ levels induce hepcidin via signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). *J. Biol. Chem*. 2012. P. 287, 37472-37482.
10. Rai P., Parrish M., Tay I.J.J., Li N., Ackerman S., He F., Kwang J., Chow V.T., Engelward B.P. *Streptococcus pneumoniae* secretes hydrogen peroxide leading to DNA damage and apoptosis in lung cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015. P. 112.
11. Dottore G.R., Chiarini R., De Gregorio M., Leo M., Casini G., Cestari L., Sellari-Franceschini S., Nardi M., Vitti P., Marcocci C., Marinò M. Selenium rescues orbital fibroblasts from cell death induced by hydrogen peroxide: another molecular basis for the effects of selenium in graves' orbitopathy. *Endocrine*. 2017, № 1. P. 17. DOI: 10.1007/s12020-016-1226-9.
12. Lago L., Nunes E.A., Vigato A.A., Souza V.C., Barbosa F. Jr., Sato J.R., Batista B.L., Cerchiaro G. Flow of essential elements in subcellular fractions during oxidative stress. *Biomaterials*. 2017. № 1. P. 12. DOI: 10.1007/s10534-016-9988-3.
13. Singh S.K., Thirumalai A., Pathak A., Ngwa D.N., Agrawal A. Functional transformation of C-reactive protein by hydrogen peroxide. *J. Biol. Chem*. 2017. P. 17. pii: jbc.M116.773176. DOI: 10.1074/jbc.M116.773176.
14. Zhao J., Zhou H., Sun L., Yang B., Zhang L., Shi H., Zheng Y. Selection of suitable reference genes for quantitative real-time PCR in trabecular meshwork cells under oxidative stress. *Free Radic. Res*. 2017. № 1. v. 51(1). P. 103–111. DOI: 10.1080/10715762.2017.1282612.
15. Zhou H., Ding L., Wu Z., Cao X., Zhang Q., Lin L., Bian J.S. Hydrogen sulfide reduces RAGE toxicity through inhibition of its dimer formation. *Free Radic Biol Med*. 2017. № 3. 104. P. 262–271. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.026.
16. Sutariya S., Patel H. Effect of hydrogen peroxide on improving the heat stability of whey protein isolate solutions. *Food Chem*. 2017. 5. 15; 223. P. 114–120.
17. He Y., Del Valle A., Qian Y., Huang Y.F. Near infrared light-mediated enhancement of reactive oxygen species generation through electron transfer from graphene oxide to iron hydroxide/oxide. *Nanoscale*. 2017. 1. DOI: 10.1039/c6nr08784a.
18. Fenton H.J.H. Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *J. Chem. Soc., Trans*. 1894. T. 65 (65). P. 899–911.
19. Okahashi N., Nakata M., Kuwata H., Kawabata S. *Streptococcus oralis* induces lysosomal impairment of macrophages via bacterial hydrogen peroxide. *Infect. Immun*. 2017. T. 84. P. 2042–2050. DOI: 10.1128/IAI.00134-16.
20. Patel R.P., Moellering D., Murphy-Ullrich J., Jo H., Beckman J.S., Darley-Usmar V.M. Cell signaling by reactive nitrogen and oxygen species in atherosclerosis. *Free Radic. Biol. Med*. 2000. P. 1780–1794.
21. Dubinina E.E. The role of reactive oxygen species as signaling molecules in tissue metabolism under conditions of oxidative stress. *Questions of medical chemistry*. 2001. T. 47. № 6. P. 561–581.
22. Haber F., Weiss J. Über die Katalyse des Hydroperoxydes, *Naturwissenschaften*. 1932. DOI: 10.1007/BF0150471.
23. Pospisil P. Production of Reactive Oxygen Species by Photosystem II as a Response to Light and Temperature Stress. *Front Plant Sci*. 2016. T. 12. № 26. P. 7:1950. DOI: 10.3389/fpls.2016.01950.