

ТОКСИКОЛОГИЯ

(профилактическая, клиническая, экологическая)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Ракитский В.Н., Чхвиркия Е.Г., Епишина Т.М.

Оценка активности антиоксидантных ферментов в организме крыс при хроническом пероральном введении технического продукта – производного триазолов

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Московская область, Россия

Введение. Поступая в организм различными путями, пестициды, являясь биологически высокоактивными соединениями, могут представлять реальную опасность для здоровья населения, вызывая изменения неспецифических биохимических реакций обмена веществ во всех клетках. Одним из регуляторных метаболических механизмов этих реакций является антиоксидантная система, представленная в виде баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Целью исследования являлось изучение влияния производного триазолов – технического продукта (ТП) на активность антиоксидантных ферментов в организме крыс при его многократном пероральном поступлении в хроническом 12-месячном эксперименте.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 80 крысах-самцах с массой тела в начале исследования 200–210 г. Испытаны дозы ТП 5, 16 и 55 мг/кг массы тела. Через 1, 3, 6 и 12 мес оценивали состояние и поведение животных, потребление ими воды и пищи, регистрировали изменения ферментативных показателей системы антиоксидантной защиты организма: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы.

Результаты. ТП в дозе 5 мг/кг не вызывает достоверных изменений активности антиоксидантных ферментов, а в дозах 16 и 55 мг/кг приводит к повышению активности СОД и снижению активности каталазы у опытных животных по сравнению с контрольными.

Обсуждение. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, в соответствии с которыми клетка быстро реагирует на окислительный стресс повышением активности СОД, и СОД рассматривается как стресс-белок, синтезируемый в ответ на окислительный стресс.

Выводы. Проведённые исследования свидетельствуют о целесообразности изучения активности антиоксидантных ферментов в организме млекопитающих в санитарно-токсикологических исследованиях с целью повышения надежности разрабатываемых гигиенических нормативов ксенобиотиков в объектах окружающей среды и продуктах питания.

Ключевые слова: технический продукт; производные триазолов; перекисное окисление липидов; антиоксиданты; супероксиддисмутазы; глутатионпероксидазы; глутатионредуктаза; каталаза; лабораторные животные; пероральное введение; токсичность

Для цитирования: Ракитский В.Н., Чхвиркия Е.Г., Епишина Т.М. Оценка активности антиоксидантных ферментов в организме крыс при хроническом пероральном введении технического продукта – производного триазолов. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021; 65(1): 45-49. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-1-45-49>

Для корреспонденции: Ракитский Валерий Николаевич, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель Центра по гигиенической регламентации средств химизации сельского хозяйства ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана», 141014, Мытищи, Московская обл. E-mail: pesticidi@yandex.ru

Участие авторов: Ракитский В.Н. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Епишина Т.М. – сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка данных, составление списка литературы; Чхвиркия Е.Г. – написание текста, составление списка литературы. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.05.2020

Принята в печать 16.06.2020

Опубликована 05.03.2021

Valery N. Rakitskii, Elena G. Chkhvirkiya, Tatiana M. Epishina

Evaluation of the activity of antioxidant enzymes during chronic oral administration of a technical product derived from triazoles in the rats

F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Mytishchi, Moscow Region, 141014, Russian Federation

Introduction. Entering the body in various ways, pesticides, being biologically highly active compounds, can pose a real danger to public health, causing changes in non-specific biochemical reactions of metabolism occurring in all living cells. The antioxidant system, represented as a balance of lipid peroxidation and antioxidant protection (POL – AOZ), is one of the metabolic regulatory mechanisms of these responses.

The aim of the study was to study the effect of a technical product (TP), a derivative of triazoles, on the activity of antioxidant enzymes in the rat body, under its repeated oral intake in a chronic 12-month experiment.

Material and methods. A chronic (12 months) experiment was performed on male rats with a bodyweight of 200–210 g at the beginning of the study. Tested doses: 5.0, 16.0 and 55.0 mg/kg of body weight (1 control and 3 experimental groups, 20 individuals each). In the dynamics of the experiment, after 1, 3, 6 and 12 months, the state and behavior of animals, water and food consumption were observed. Changes in the enzymatic indices of the body's antioxidant defense system (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase) were registered.

Results. It was found that TP at a dose of 5.0 mg/kg of body weight does not cause significant changes in the activity of antioxidant enzymes, doses of 16.0 and 55.0 mg/kg of body weight cause an increase in the activity of superoxide dismutase (SOD) and a decrease in the activity of catalase in the body of experimental animals compared to control animals.

Discussion. In the conducted chronic experiment, it was found that the studied TP at a dose of 5.0 mg/kg of body weight does not cause significant changes in the activity of the studied antioxidant enzymes in the body of rats. The introduction of TP at doses of 16.0 and 55.0 mg/kg of body weight causes a significant change in the activity of such antioxidant enzymes as SOD and catalase. Our results are consistent with the literature data, according to which the cell quickly reacts to oxidative stress by increasing the activity of SOD, and SOD is considered even as a stress protein synthesized in response to oxidative stress.

Conclusions. The conducted research shows the feasibility of studying antioxidant enzymes' activity in the mammalian body in sanitary and toxicological studies to increase the reliability of the developed hygienic standards of xenobiotics in environmental objects and food products.

Keywords: technical product; triazole derivatives; lipids oxidation, antioxidants; superoxidisutasa; glutathionperoxidasa; glutathionreductasa and catalase; laboratory animals; peroral entry; toxicity

For citation: Rakitskii V.N., Chkhvirkiya E.G., Epishina T.M. Evaluation of the activity of antioxidant enzymes during chronic oral administration of a technical product derived from triazoles in the rats. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2021; 65(1): 45-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-1-45-49>

For correspondence: Valery N. Rakitskii, MD, PhD., DSc., professor, Academician of the RAS, Head of the Center for hygienic regulation of chemicals in agriculture, F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Mytishchi, Moscow Region, 141014, Russian Federation. E-mail: pesticidi@yandex.ru

Information about the authors:

Rakitskii V.N., <https://orcid.org/0000-0002-9959-6507>; Chkhvirkiya E.G., <https://orcid.org/0000-0003-4543-7364>

Epishina T.M., <https://orcid.org/0000-0003-0331-0701>

Contribution of the authors: Rakitskii V.N. – research concept and design, editing; Epishina T.M. – the collection and processing of the material, writing the text, statistical data processing, compilation of the list of literature; Chkhvirkiya E.G. – writing the text, compilation of the list of literature. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 18, 2020

Accepted: June 16, 2020

Published: March 05, 2021

Введение

Пестициды, являясь биологически высокоактивными соединениями, могут представлять реальную опасность для здоровья населения, вызывая реактивность организма с изменением неспецифических биохимических реакций обмена веществ во всех живых клетках. Одним из регуляторных метаболических механизмов этих реакций является антиоксидантная система в виде баланса перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) [1–3].

ПОЛ представляет собой многоступенчатый процесс окислительных свободнорадикальных реакций, в процессе которых образуются свободные радикалы, перекиси

липидов и их метаболиты. Основными повреждающими агентами являются свободные радикалы как молекулы, имеющие неспаренный электрон и потому легко вступающие в химические взаимодействия. Продукты более глубокого окисления липоперекисей (альдегиды, кетоны, кислоты) также могут быть токсичными для организма и требуют своевременной нейтрализации [4–6].

Посредством ПОЛ в организме постоянно осуществляются функциональные модификации клеточных мембран: обновляется состав их фосфолипидов, изменяются липидно-белковые отношения мембран. В норме в процессе метаболизма продуктов ПОЛ образуются физиологически активные соединения, выполняющие определенные регу-

ляторные функции в организме, например простагландины, тромбоксаны, стероидные гормоны и др. [7–9].

Процесс ПОЛ как механизм функциональной перестройки мембран активируется в результате любых воздействий на организм (ксенобиотиков, мутагенов, ионизирующих радиаций, стресса, патогенных микроорганизмов) [10–12]. Поэтому изучение состояния системы АОЗ организма, регулирующей характер реакций ПОЛ в условиях действия на организм ксенобиотиков (пестицидов, детергентов, синтетических красителей и т.д.), является важным этапом исследований.

АОЗ организма включает низкомолекулярные антиоксиданты и систему антиоксидантных ферментов (АОФ). Среди АОФ основными являются супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, пероксидаза (глутатион-пероксидаза), глутатион-редуктаза, селеновая глутатионтрансфераза и т.д. [13–15].

Данных по оценке системы АОЗ организма тепловых при воздействии пестицидов недостаточно, причем это касается, прежде всего, исследований активности АОФ. Отсутствие данных о характере биологического действия производного триазолов – технического продукта (ТП) на активность АОФ тепловых (крысы-самцы) при длительном введении послужило основанием для проведения настоящих исследований.

Целью исследования являлось изучение влияния ТП на активность АОФ в организме крыс при его многократном пероральном поступлении в хроническом 12-месячном эксперименте.

Материал и методы

Исследования проведены в виварии ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана». Хронический (12-месячный) эксперимент* проводился на 80 белых крысах-самцах массой тела в начале исследования 200–210 г, которые были разделены на 4 группы (по 20 животных в каждой группе). 1-я группа животных (контрольная) ТП не получала, в опытных группах испытывали действие ТП в 3 дозах: 2-я группа – 5 мг/кг массы тела; 3-я – 16 мг/кг; 4-я – 55 мг/кг. Подопытные животные на протяжении 12 мес получали ТП с кормом. Крысы контрольной группы получали корм в аналогичном с опытными группами объеме без добавления вещества.

Через 1, 3, 6 и 12 мес оценивали состояние и поведение животных, потребление ими воды и пищи. Уровень АОФ (СОД, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) выявляли на биохимическом анализаторе «Chem Well» («Awareness Technology») с использованием диагностических наборов реактивов производства «Randox Laboratories Ltd».

Активность каталазы (E , мкат/л) определяли колориметрическим методом [16], рассчитывали по формуле:

$$E = (A_{\text{хол}} - A_{\text{оп}}) \times V \times t \times K,$$

где $A_{\text{хол}}$ и $A_{\text{оп}}$ – экстинкция холостой и опытной проб соответственно; V – объем вносимой пробы (0,1 мл); t – время инкубации; K – коэффициент миллимолярной экстинкции окрашенного комплекса H_2O_2 с молибдатом аммония ($22,2 \times 10^3 \text{ mM}^{-1} \times \text{см}^{-1}$).

* Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. Киев, 1988; 210 с.

Результаты исследований обработаны статистическими методами с использованием t -критерия Стьюдента в программе Microsoft Excel.

Результаты

В динамике исследования установлено, что изменений в поведении животных и потреблении воды и пищи не выявлено. Количество погибших особей в контрольной и опытных группах не зарегистрировано.

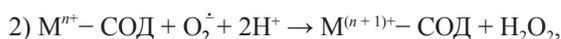
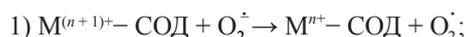
При анализе биохимических показателей сыворотки крови у крыс, получавших ТП в дозах 16 и 55 мг/кг массы тела, выявлены следующие статистически достоверные изменения:

- через 3 мес воздействия ТП в дозе 55 мг/кг – снижение активности каталазы ($p < 0,05$);
- через 6 мес воздействия ТП в дозе 55 мг/кг – увеличение активности СОД ($p < 0,05$);
- через 12 мес воздействия ТП в дозе 16 мг/кг – увеличение активности СОД ($p < 0,05$); в дозе 55 мг/кг – увеличение активности СОД и снижение активности каталазы ($p < 0,05$).

У крыс, получавших ТП в дозе 5 мг/кг, статистически достоверных изменений показателей активности изученных нами АОФ по сравнению с контрольными животными не выявлено ($p < 0,05$).

Обсуждение

СОД – один из самых мощных природных защитных АОФ. СОД присутствует как внутри, так и снаружи клеточной мембраны, играет решающую роль в снижении окислительного стресса. СОД катализирует реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов в пероксид водорода, который уже менее активен и разлагается при участии каталазы и других ферментов. Реакцию дисмутации можно разбить на две части следующим образом:



где M (переходный металл) = Cu ($n = 1$), Mn ($n = 2$), Fe ($n = 2$), Ni ($n = 2$).

В ходе реакции H_2O_2 , способен инактивировать СОД, поэтому СОД всегда «работает» в паре с каталазой, которая быстро и эффективно расщепляет H_2O_2 на нейтральные соединения.

Каталаза – гемопrotein, который катализирует реакцию обезвреживания H_2O_2 , образующегося в результате дисмутации супероксидного радикала, прерывает этот процесс, расщепляя H_2O_2 на воду и кислород: $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$. В клетках каталаза в основном сосредоточена в пероксисомах, в которых содержатся и ферменты, продуцирующие H_2O_2 , необходимые в ряде процессов жизнедеятельности организма, в частности, в системах неспецифической иммунной защиты [17–20].

В проведенном хроническом эксперименте установлено, что ТП в дозе 5 мг/кг не вызывает достоверных изменений активности изученных нами АОФ в организме крыс, введение ТП в дозах 16 и 55 мг/кг достоверно изменяло активность СОД и каталазы.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, в соответствии с которыми клетка быстро реагирует на окислительный стресс повышением

активности СОД, и СОД рассматривается даже как стресс-белок, синтезируемый в ответ на окислительный стресс [21–23].

Взаимодействие различных АОФ в организме млекопитающих и человека при воздействии ксенобиотиков, в том числе пестицидов, требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Многократное поступление ТП в хроническом эксперименте в дозах 16 и 55 мг/кг вызывает статистически достоверное изменение активности СОД и каталазы в организме крыс-самцов.

2. Доза 5 мг/кг не вызывает достоверного изменения активности АОФ в организме крыс.

3. Целесообразно изучение активности АОФ в организме млекопитающих в санитарно-токсикологических исследованиях, с целью повышения надежности разрабатываемых гигиенических нормативов содержания ксенобиотиков в объектах окружающей среды и продуктах питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зборовская И.А., Банников М.В. Антиоксидантная система организма, её значение в метаболизме. Клинические аспекты. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1995; (6): 53–60.
2. Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г. Антиоксидантные эффекты адеметионина при введении крысам противотуберкулезных препаратов в токсических дозах. *Токсикологический вестник*. 2019; (6): 28–33. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-6-28-32>
3. Янькова В.И., Гвоздьденко Т.А. Возрастные аспекты состояния пероксидации липидов и антиоксидантной защиты при действии аллоксана. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005; 139(3): 283–7.
4. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем. *Успехи современного естествознания*. 2006; (7): 37–41.
5. Каган В.Е., Орлов С.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. *Итоги развития науки и техники. Серия «Биофизика»*. 1986; 18: 136.
6. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев О.А., Козлов А.В. Свободные радикалы в живых системах. *Итоги развития науки и техники. Серия «Биофизика»*. 1991; 29(1): 1.
7. Журавлев А.И., Пантюшенко В.Т. Свободно радикальная патология и методы ее профилактики биоантиоксидантами. *Сельскохозяйственная биология. Серия «Биология животных»*. 1989; (2): 17–24.
8. Bidluck W.R., Tappel A.L. Damage of microsomal membrane by lipid peroxidation. *Lipids*. 1973; 8(4): 177–82. <https://doi.org/10.1007/bf02544631>
9. Guidi G., Schiavon R., Biasioli A., Perona G. The enzyme glutathione peroxidase in arachidonic acid metabolism of human platelets. *J. Lab. Clin. Med.* 1984; 104(5): 574–82.
10. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков. *Соросовский образовательный журнал*. 1999; 5(1): 8–12.
11. Ракитский В.Н., Чхвиркия Е.Г., Епишина Т.М., Мухина Е.А. Оценка антиоксидантного статуса организма крыс при хроническом пероральном введении поверхностно активных веществ на основе рапсового масла. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(6): 49–52. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-6-498-500>
12. Ленинджер А. *Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клеток*. Пер с англ. М.: Мир; 1976.

13. Клебанов Г.И., Теселкин Б.О., Бабенкова И.В., Любичкий О.Б., Владимиров Ю.А. Антиоксидантная активность сыворотки крови. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1999; (2): 15–22.
14. Клинский Ю.Д., Колесниченко Л.С. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы. *Успехи современной биологии*. 1999; 113(1): 107–23.
15. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и биоантиоксиданты. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998; (7): 43–51.
16. Королук М.А., Иванова Л.И., Майоров И.Г. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; (4): 44–7.
17. Мажитова М.В. Изменение антиоксидантного статуса и свободнорадикальных процессов в крови белых крыс при хроническом воздействии сероводородосодержащего газа. *Известия Самарского научного центра российской академии наук*. 2010; 12(1-7): 1766–8.
18. Донцов В.И., Крутько В.Н., Мрикаев Б.М., Уханов С.В. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении. В кн.: *Информатика здоровья и долголетия. Труды Института системного анализа Российской академии наук. Том 19*. М.: КомКнига; 2006: 50–69.
19. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение III. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016; 26(2): 91–6.
20. Mody N., Parhami F., Sarafian T.A., Demer L.L. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2001; 31(4): 509–19. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00610-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00610-4)
21. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>
22. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса. *Вопросы медицинской химии*. 2001; 47(6): 561–81.
23. McCord J.M. *Stress Proteins in Inflammation*. London: Richelien Press; 1990: 125–34.

REFERENCES

1. Zborovskaya I.A., Bannikov M.V. The Antioxidant system of the body, its significance in metabolism. Clinical aspects. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 1995; (6): 53–60. (in Russian)
2. Usov K.I., Gus'kova T.A., Yushkov G.G. Antioxidant effects of ademetionine under administration of antituberculosis drugs in toxic doses to rats. *Toksikologicheskii vestnik*. 2019; (6): 28–33. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-6-28-32> (in Russian)
3. Yan'kova V.I., Gvoz'denko T.A. Age-related differences in the degree of lipid peroxidation and state of antioxidant protection under the influence of alloxan. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2005; 139(3): 283–7. (in Russian)
4. Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N. General characteristic of the sources of the free radical formation and antioxidant systems. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2006; (7): 37–41. (in Russian)
5. Kagan V.E., Orlov S.N., Prilipko L.L. The Problem of analysis of endogenous products of lipid peroxidation. *Itoги razvitiya nauki i tekhniki. Seriya «Biofizika»*. 1986; 18: 136. (in Russian)
6. Vladimirov Yu. A., Azizova O.A., Deev O.A., Kozlov A.V. Free radicals in living systems. *Itoги razvitiya nauki i tekhniki. Seriya «Biofizika»*. 1991; 29(1): 1. (in Russian)
7. Zhuravlev A.I., Pantyushenko V.T. Free radical pathology and methods of its prevention with bioantioxidifiers. *Sel'skokhozyaystvennaya biologiya. Seriya «Biologiya zhivotnykh»*. 1989; (2): 17–24. (in Russian)

8. Bidluck W.R., Tappel A.L. Damage of microsomal membrane by lipid peroxidation. *Lipids*. 1973; 8(4): 177–82. <https://doi.org/10.1007/bf02544631>
9. Guidi G., Schiavon R., Biasioli A., Perona G. The enzyme glutathione peroxidase in arachidonic acid metabolism of human platelets. *J. Lab. Clin. Med.* 1984; 104(5): 574–82.
10. Kulinskiy V.I. Neutralization of xenobiotics. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 1999; 5(1): 8–12. (in Russian)
11. Rakitskiy V.N., Chkhvirkiya E.G., Epishina T.M., Mukhina E.A. The assessment of the antioxidant status of the organism of rats under the chronic intake of surface-active substances based on the rape oil. *Gigiena i sanitariya*. 2018; 97(6): 49–52. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-6-498-500> (in Russian)
12. Lehninger A.L. *Biochemistry*. New York; 1972.
13. Klebanov G.I., Teselkin B.O., Babenkova I.V., Lyubitskiy O.B., Vladimirov Yu.A. Serum antioxidative activity. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 1999; (2): 15–22. (in Russian)
14. Klinskiy Yu.D., Kolesnichenko L.S. Structure, properties, biological regulation of glutathione peroxidase. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 1999; 113(1): 107–23. (in Russian)
15. Vladimirov Yu.A. Free radicals and bioantioxidant. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 1998; (7): 43–51. (in Russian)
16. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorov I.G. Method for determining catalase activity. *Laboratornoe delo*. 1988; (4): 44–7. (in Russian)
17. Mazhitova M.V. Change of antioxidative status and free radical processes in the white rats blood at chronic influence of hydrogen sulphide-containing gas. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra rossiysskoy akademii nauk*. 2010; 12(1-7): 1766–8. (in Russian)
18. Dontsov V.I., Krut'ko V.N., Mrikaev B.M., Ukhanov S.V. Reactive oxygen species as a system: significance in physiology, pathology and natural aging. In: *Informatics for Health and Longevity. Proceedings of the Institute of System Analysis of the Russian Academy of Sciences. Volume 19 [Informatika zdorov'ya i dolgoletiya. Trudy Instituta sistemnogo analiza Rossiyskoy akademii nauk. Tom 19]*. Moscow: KomKniga; 2006: 50–69. (in Russian)
19. Uzbekov M.G. Lipid peroxidation and antioxidant systems in mental disorders. Part III. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixiatriya*. 2016; 26(2): 91–6. (in Russian)
20. Mody N., Parhami F., Sarafian T.A., Demer L.L. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2001; 31(4): 509–19. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00610-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00610-4)
21. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>
22. Dubinina E.E. The role of reactive oxygen species as signal molecules in tissue metabolism under conditions of oxidative stress. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 2001; 47(6): 561–81. (in Russian)
23. McCord J.M. *Stress Proteins in Inflammation*. London: Richelien Press; 1990: 125–34.