

УДК 616-092

Перекись водорода: история открытия, химические и биохимические аспекты, место образования и роль в организме (обзор)

Еникеев Д.А., Кузнецов К.О., Еникеев О.А., Кузнецова Д.Р., Хисамов Э.Н., Юрасов А.Ю., Фаюршин А.З., Садыков А.Р., Закиев А.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3

В статье приведен обзор литературы за последние 100 лет. Затронута история открытия и применения перекиси водорода в различные годы. Подробно описаны химические и физические свойства перекиси водорода, её механизмы действия in vivo и in vitro. Затронута тема образования перекиси водорода в собственных клетках организма человека и животных, описаны физиологические функции эндогенной перекиси водорода в человеческом теле.

Ключевые слова: перекись водорода; метаболизм; антиоксиданты; механизм действия.

Для цитирования: Еникеев Д.А., Кузнецов К.О., Еникеев О.А., Кузнецова Д.Р., Хисамов Э.Н., Юрасов А.Ю., Фаюршин А.З., Садыков А.Р., Закиев А.М. Перекись водорода: история открытия, химические и биохимические аспекты, место образования и роль в организме (обзор). *Патогенез*. 2020; 18(4): 25-31.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.25-31

Для корреспонденции: Еникеев Дамир Ахметович, **e-mail:** enikeyev@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 23.07.2020

Hydrogen peroxide: history of discovery, chemical and biochemical aspects, place of formation and role in the body (review)

Enikeyev D.A., Kuznetsov K.O., Enikeyev O.A., Kuznetsova D.R., Khisamov E.N., Yurasov A.Yu., Fayurshin A.Z., Sadykov A.R., Zakiev A.M.

Bashkir State Medical University,
Lenina Str. 3, Ufa 450000, Russian Federation

The article provides a review of literature for the past 100 years; touches on the history of discovery and the use of hydrogen peroxide in different years; describes in detail chemical and physical properties of hydrogen peroxide, and its mechanisms of action in vivo and in vitro. The review addresses the formation of hydrogen peroxide in human and animal cells and describes physiological functions of endogenous hydrogen peroxide in the human body.

Key words: hydrogen peroxide; metabolism; antioxidants; mechanism of action.

For citation: Enikeyev D.A., Kuznetsov K.O., Enikeyev O.A., Kuznetsova D.R., Khisamov E.N., Yurasov A.Yu., Fayurshin A.Z., Sadykov A.R., Zakiev A.M. [Hydrogen peroxide: history of discovery, chemical and biochemical aspects, place of formation and role in the body (review)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(4): 25-31. (in Russian).

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.25-31

For correspondence: Enikeyev Damir Akhmetovich, **e-mail:** enikeyev@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 23.07.2020

История открытия и применения перекиси водорода

Перекись водорода H_2O_2 (ПВ) приобрела славу как отдельное химическое соединение в 1818 году. L.J. Thenar, изначально считавший перекись «окисленной кислотой», сделал ряд открытий, которые помогли прийти к выводу, что это ранее неизвестное соединение — «окисленная вода». Изучая получение и химические свойства нового вещества, он установил, что ПВ представляет собой достаточно неустойчивую форму соединения и может разлагаться под действием определенных реагентов.

Впервые ПВ начали применять как антисептическое и отбеливающее средство в обработке шерсти [1]. Сейчас ПВ применяется в производстве органических химических соединений. Известно, что еще во время Второй Мировой войны немецкой армией было использовано большое количество концентрированной ПВ как топливо для заправки ракет. В дальнейшем ПВ применялась и применяется как окислитель в изготовлении вискозного шелка, в фотографии для избавления от гипосульфита, остающегося после фиксации, как источ-

ник энергии для торпед и ракет, как пенообразователь в выпуске пенистой резины, пористого бетона и керамики и во многих других отраслях технического производства [1].

В медицинской практике первые сообщения об использовании ПВ относятся к 1856 году. В то время британский анестезиолог и физиолог В. Richardson разрабатывал методы применения ПВ – например, использование её в качестве антисептического средства. Однако его разработки не были тогда признаны и не нашли широкого применения [1]. В Соединенных Штатах первым ПВ применил доктор Cortelyou в 1888 году для лечения больного смертельной в то время дифтерией. После обработки дифтерийной пленки, больной уже на следующие сутки почувствовал явное улучшение здоровья [2].

Клиническое подтверждение внутреннего применения ПВ было получено еще в 1914 году. Тогда доктор Е. Rosenow предположил, что миллионы бактерий человеческого организма в процессе своей жизнедеятельности выделяют большое количество «отходов», которые не утилизируются при недостатке кислорода. С этим он связывал множество возрастных дегенеративных заболеваний. Е. Rosenow считал, что ПВ, введенная внутрь, насыщает ткани кислородом и таким образом защищает организм от инфекции, убивая болезнетворные микроорганизмы [3].

В 1916 году на страницах известного британского журнала «The Lancet» рассказывалось о терапии с помощью ПВ, в которых Stebbing и Ternkliff отмечали, что уже в 1811 году Nisten с успехом провел эксперименты по внутривенному введению ПВ. Они также вспомнили об исследовании Demark, который в 1886 году установил, что кислород, поступивший в животное через внутривенную инъекцию, не целиком выдыхается лёгкими, потому что некая его часть остается, насыщая ткани организма. Французский исследователь понял это очень быстро – кровь у животных после опыта приобретала ярко-алый цвет. Спустя время его выводы подтвердились в экспериментах, в которых была применена современная техника. Вдохновившись предшествующими исследованиями ученых, Stebbing и Ternkliff в 1916 году впервые ввели ПВ внутривенно человеку и на этом основании сделали вывод: ПВ, введенная внутривенно, окажет пользу, если её правильно применить [2].

В 1940 году доктор Singh, один из первых, кто применял кислородотерапию, обнаружил, что за счет внутривенного вливания ПВ можно продлить жизнь собаки на 16 мин после того, как она перестала дышать. Без инъекции собаки жили не более 3-5 мин [2]. Немецкий ученый Regelsberg в одной из своих книг описал лечение артериальной гипертензии с помощью ПВ. Он предполагал, что выделяющийся из ПВ кислород разбавляет кровь и тем самым понижает артериальное давление. В дальнейших опытах его предположение было подтверждено [2]. В опубликованной докторами Oliver и Kentab статье рассказывается о результатах

лечения солдат, заразившихся пневмонией в Индии в 1920 году. Из-за большой смертности солдат доктора решились на отчаянный шаг – начали делать внутривенные инъекции ПВ пострадавшим. Метод применяли только для безнадежно больных. Результаты поразили всех: из двадцати пяти солдат живыми оставались тринадцать, при этом никто не скончался от инсульта, других побочных эффектов также не было выявлено. В те же года двумя учеными из Индии были проведены эксперименты, которые доказывали эффективность использования ПВ против анаэробной инфекции [2].

В 1980-е годы был разработан способ обработки и консервации продуктов с использованием ПВ [3]. Нашла свое применение ПВ и в стоматологии. Первые сведения об отбеливании зубов с ее помощью относятся еще к 1929 году. Данная методика была актуальна и в 1960-е годы [4]. С 1981 года хирурги стали успешно практиковать удаление резидуальных камней общего желчного протока, вводя через тонкий хлорвиниловый дренаж в общий желчный проток 2-3 мл хлороформа и 10-15 мл 1% раствора ПВ [5].

В 1946 году профессор В.А. Неговский в своем труде «Применение в клинике комплексной методики оживления при терапии тяжелых стадий шока, агонии и клинической смерти» описал раствор, который использовал для артериального нагнетания при клинической смерти. В него входили: консервированная кровь с добавлением в ампулу 20 мл 40% глюкозы и 0,5 мл 3% ПВ. Через 15-20 с после начала нагнетания в резиновую трубку системы вводится 0,5-1,0 мл 0,1% раствора адреналина [6, 7]. Неговский считал, что ПВ быстро отдает свой кислород крови, тем самым устраняя гипоксию тканей. Эта методика показала великолепные результаты оживления, как в эксперименте, так и в клинической практике [8].

В настоящее время ПВ широко применяется в медицине в качестве антисептического и кровоостанавливающего средства. Но ученые не останавливаются на этом. Так, в 2014 году было запатентовано средство для обесцвечивания кровоподтеков и гематом, в состав которого входит 0,03 % ПВ. Данное лекарственное средство было испытано на трупах. Полученные результаты подтвердили способность лекарства обесцвечивать трупные пятна при подкожных инъекциях без образования газа в тканях [9].

В 2015 г. в России было запатентовано первое антигипоксическое средство, которое заменило кислород. В его состав входит 0,85% натрия хлорида, 0,10% натрия гидрокарбоната и 0,05-0,29% ПВ. Данный изотонический раствор предназначен для инъекции в порцию донорской крови перед ее консервацией, что абсолютно предотвращает гипоксическое повреждение клеток при консервации. Эффект объясняется внутритканевым образованием оксигемоглобина в эритроцитах венозной крови [10].

Экзогенная и эндогенная перекись водорода и её метаболизм

ПВ представляет собой реактивную форму кислорода, является сильным химическим окислителем, и бла-

годаря этому участвует в выполнении многих функций организма. Различают экзогенную (попадающую в организм извне) и эндогенную (синтезирующуюся в ходе различных реакций) ПВ.

Экзогенная ПВ, попадая в кровь, сначала ферментируется каталазой плазмы и лейкоцитов, далее, проникая в эритроциты, взаимодействует уже с их собственной каталазой. Происходит высвобождение свободного кислорода и насыщения им тканей. Время полураспада ПВ в плазме крови может достигать от 0,1 до 2,0 с [11].

Эндогенная ПВ образуется в основном в клетках печени, почек и клетках иммунной защиты. ПВ принимает участие в таких процессах, как метаболизм белков, липидов, углеводов, минеральных веществ, витаминов, синтез простагландинов, теплопродукция, транспорт глюкозы из крови в клетки. Это соединение также играет особую роль в иммунитете и воспалительных реакциях [11, 12]. В процессе окислительно-восстановительных реакций некоторые ферменты (глюкозооксидаза, моноаминоксидаза, диаминоксидазы и др.) образуют ПВ, которая в дальнейшем действует в качестве бактерицидного агента. Так, лейкоциты и гранулоциты синтезируют из воды и кислорода ПВ для уничтожения чужеродных организмов [13].

Основным источником и генератором ПВ являются пероксисомы, которые присутствуют во всех эукариотических клетках. Они содержат ряд ферментов (уратоксидаза, оксидаза D-аминокислот), которые используют молекулярный кислород для отщепления атома водорода от субстратов [14].

В печени и почках благодаря ферменту каталазе и ПВ происходит обезвреживание токсических и ядовитых веществ, циркулирующих в крови [14]. Также ПВ необходима для детоксикации ксенобиотиков. Утилизируется ПВ при помощи ферментов пероксидазы и глутатионпероксидазы (оказывают деградирующее действие) и других антиоксидантов, чаще всего непосредственно в пероксисомах [13].

ПВ рассматривается как цитотоксический агент, уровень которого регулируется антиоксидантными защитными ферментами. Отсутствие ионов переходных металлов также подавляет реактивность перекиси водорода.

Перекись водорода и организм человека

Взаимодействие человека и ПВ происходит намного чаще, чем мы предполагаем. Например, значительные количества ПВ могут присутствовать в напитках, которые часто употребляют люди (особенно растворимый кофе), в свежей моче человека и в выдыхаемом воздухе. Уровни ПВ в организме человека могут контролироваться не только катаболизмом, но и экскрецией. ПВ играет роль в регуляции почечной функции и выполняет функцию антибактериального агента в моче. Уровень ПВ в моче зависит от диеты, но при определенных условиях может быть ценным биомаркером «окислительного стресса».

ПВ представляет собой бледно-голубую ковалентную жидкость, свободно смешивающуюся с водой и, по-видимому, способную легко проникать в клеточные мембраны, хотя пути, по которым она проходит, не выяснены [15]. Во многих работах описаны высокие (обычно выше 50 мкМ) уровни ПВ как цитотоксичные для широкого круга животных, растительных и бактериальных клеток в культуре. Хотя значения LD_{50} и способ индуцированной гибели клеток (апоптоз или некроз) зависят от типа клетки, ее физиологического состояния, продолжительности воздействия ПВ, используемой концентрации ПВ и используемой среды для культивирования клеток [15-19]. Поэтому широко распространено мнение, что ПВ очень токсична *in vivo* и должна быть быстро удалена ферментами, такими как каталазы, пероксидазы (особенно глутатионпероксидазы) и тиоредоксинсвязанные системы [15, 20-23]. Однако, как это ни парадоксально, но у людей, страдающих акаталаземией [15], нет существенного токсического действия ПВ. Как и у мышей при отсутствии глутатионпероксидазы, за исключением определенных условий аномально высокого окислительного стресса [24-27].

С химической точки зрения ПВ в организме реагирует слабо: она может действовать как мягкий окислитель или как мягкий восстановитель, но не окисляет большинство биологических молекул, включая липиды, ДНК и белки (если последние не имеют гиперреактивных тиоловых групп или остатки метионина [15, 17, 28]). Опасность ПВ в значительной степени связана с её быстрым превращением в неизбирательно реактивный гидроксильный радикал (OH^\cdot) [29] при взаимодействии с рядом ионов переходных металлов, из которых наиболее важным *in vivo* является железо. [15, 30].

Живые организмы выработали механизмы для секвестрации ионов переходных металлов в белково-связанные формы, которые не могут катализировать образование OH^\cdot и другие свободнорадикальные реакции *in vivo*. Эти механизмы особенно важны в таких внеклеточных жидкостях, как плазма крови [15, 30, 31]. Тем не менее, ПВ может вносить вклад в химическую реакцию Фентона (реакция ПВ с ионами железа) не только тем, что является одним из субстратов, но также и высвобождая железо из гемовых белков [15, 30-33]. Добавление ПВ к клеткам в культуре может привести к зависимому от ионов переходного металла OH^\cdot -опосредованному повреждению окислительной ДНК, хотя это повреждение, по-видимому, быстро восстанавливается, потому что клетки не становятся нежизнеспособными из-за избытка ПВ [34].

Уровни ПВ 20-50 мкМ или ниже имеют ограниченную цитотоксичность для многих типов клеток. Имеются данные литературы, показывающие, что ПВ может использоваться как меж- и внутриклеточная сигнальная молекула [26, 35-39]. Определено, что ПВ выполняет роль второго мессенджера в активации $NF\kappa B$ в некоторых [36], но не во всех [40] типах клеток. Другие примеры роли ПВ как сигнальной молекулы также описаны в лите-

ратуре: такая роль ПВ была обнаружена в эндотелии сосудов, лимфоцитах и других клетках. [25, 35-37, 41, 42]. Это может быть хорошим объяснением того, почему организм не удаляет всю ПВ, образующуюся *in vivo*.

В местах воспаления ПВ, генерируемая активированными фагоцитами, поддерживает воспалительный процесс, а именно – усиливает экспрессию молекул адгезии, контролирует клеточную пролиферацию или апоптоз и стимулирует агрегацию тромбоцитов [17, 18, 39, 40, 43-46].

ПВ образуется *in vivo* в результате дисмутации супероксидного радикала (O_2^-), как неферментативного, так и катализируемого ферментами супероксиддисмутазы. Перекись водорода также напрямую вырабатывается рядом оксидазных ферментов, включая гликолятные и моноаминоксидазы, а также пероксисомальным путем β -окисления жирных кислот [15, 21, 47, 48]. Трансгенные мыши, лишённые митохондриальной супероксиддисмутазы, страдают от тяжёлых лёгочных и неврологических повреждений, что указывает на необходимость удаления внутримитохондриального O_2^- *in vivo* [49-51]. Однако, за явным исключением сердечной мышцы и митохондрии большинство тканей имеют ограниченную способность выводить ПВ, и ряд исследований показал, что они легко генерируют значительные количества ПВ *in vitro* и, вероятно, *in vivo* [15, 21, 48, 52-54]. Хотя митохондрии содержат глутатионпероксидазную и тиоредоксиновую активность пероксидаз [55-57], эффективность этих ферментов в удалении ПВ неясна, учитывая лёгкость, с которой митохондрии синтезируют ПВ [15, 21, 52-54].

Большинство (или все) человеческих клеток подвергаются постоянному воздействию некоторого уровня ПВ, при этом митохондрии являются важным его источником. Также ПВ образуется при радиолизе воды, который происходит при воздействии ионизирующего излучения. При этом происходит повреждение наиболее чувствительных к окислению химических связей и функциональных групп. Очень большая чувствительность свойственна тиоловым ферментам, содержащим сульфгидрильные группы SH, которые легко подвергаются окислению и переходят в бисульфидные связи (-S-S-). Таким путём ПВ способна изменять химическое строение ДНК (затрагивает преимущественно пиримидиновые нуклеотиды) и угнетать синтез нуклеиновых кислот [58]. На основании этих данных можно предположить эффективность ПВ в лечении злокачественных опухолей, при её местном применении.

Список литературы

1. Конева Л.С. *Лечение перекисью водорода*. М.: Харвест, 2007. 150 с.
2. Дуглас У. *Целительные свойства перекиси водорода*. СПб.: Питер Пресс, 2007. 192 с.
3. Афанасьева О. *Перекись водорода – природное лекарство*. СПб.: Крылов, 2008. 160 с.
4. Кулешова И.Г. Применение депофореза гидроокиси меди-кальция при апикальных процессах. *Медицина и экология*. 2011; 1: 1-2.
5. Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г. Собственный опыт контактного литолиза камней желчного пузыря. *Практическая медицина*. 2006; 4(18): 13-14.
6. Неговский В.А. *Восстановление жизненных функций организма, находящегося в состоянии агонии или в периоде клинической смерти*. М.: Медгиз, 1943. 170 с.
7. Неговский В.А. *Актуальные проблемы реаниматологии*. М.: Медицина, 1971. 215 с.
8. Еникеев Д.А., Еникеева С.А., Идрисова Л.Т. *Взаимовлияние иммунизации и реанимации*. Уфа: Изд. Тип. Им. ФЭД, 1997. 345 с.
9. Фишер Е.Л., Эль-Хассаун Х. Русское чудо первое лекарственное средство для инъекционного обесцвечивания кожи в местах кровоподтеков. *Пульс*. 2014; 16(4): 285-288.
10. Ураков А.Л. Инфракрасный мониторинг динамики локальной температуры как симптома адаптации к гипоксии и эффективности антигипоксических средств. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019; 17(1): 79-86. DOI: 10.7816/RCF17179-86
11. Douglass W.C. *Hydrogen Peroxide: Medical Miracle*. S.A.: Rhino Publishing, 2010. 120 p.
12. Неумывакин И.П. *Перекись водорода: мифы и реальность*. СПб.: Издательство «Диля», 2004. 192 с.
13. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С., Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2015; 14(2): 13-22.
14. Чернова Л.В. Новые технологии применения «старых» лекарств для насыщения венозной крови кислородом. *Пульс*. 2015; 17(3): 39-43.
15. Chiu D.T. Oxidative stress in biology and medicine. *Biomed. J.* 2014; 37(3): 97-98. DOI: 10.4103/2319-4170.134087
16. Anjem A., Varghese S., Imlay J.A. Manganese import is a key element of the OxyR response to hydrogen peroxide in *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* 2009; 72(4): 844-858. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2009.06699.x-2976
17. Ju A., Cho Y.C., Kim B.R., Park S.G., Kim J.-H., Kim K., Lee J., Park B.C., Cho S. Scaffold Role of DUSP22 in ASK1-MKK7-JNK Signaling Pathway. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0164259. DOI: 10.1371/journal.pone.0164259
18. Qian W., Kumar N., Roginskaya V., Fouquerel E., Opresko P.L., Shiva S., Watkins S.C., Kolodziejny D., Bruchez M.P., Van Houten B. Chemoptogenetic damage to mitochondria causes rapid telomere dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 116(37): 18435-18444. DOI: 10.1073/pnas.1910574116
19. Iwatake Y., Kato J.I. Involvement of the ytfK gene from the PhoB regulon in stationary-phase H2O2 stress tolerance in *Escherichia coli*. *Microbiology*. 2017; 163(12): 1912-1923. DOI: 10.1099/mic.0.000534
20. Larosa V., Remacle C. Insights into the respiratory chain and oxidative stress. *Biosci. Rep.* 2018; 38(5): BSR20171492. DOI: 10.1042/BSR20171492
21. Deglasse J.P., Roma L.P., Pastor-Flores D., Gilon P., Dick T.P., Jonas J.C. Glucose Acutely Reduces Cytosolic and Mitochondrial H₂O₂ in Rat Pancreatic Beta Cells. *Antioxid. Redox. Signal.* 2019; 30(3): 297-313. DOI: 10.1089/ars.2017.7287
22. Heo S., Kim S., Kang D. The Role of Hydrogen Peroxide and Peroxiredoxins throughout the Cell Cycle. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(4): 280. DOI: 10.3390/antiox9040280
23. Nagano N., Tanaka K., Ozawa J., Watanabe T., Miyake F., Matsuura S., Osada K., Matsuoka K., Tamura M., Namba F. Attenuation of Hyperoxic Lung Injury in Newborn Thioredoxin-1-Overexpressing Mice through the Suppression of Proinflammatory Cytokine mRNA Expression. *Biomedicines*. 2020; 8(3): 66. DOI: 10.3390/biomedicines8030066
24. J.B DeHaan, C Bladier, P Griffiths, M Kelner, R.D O'Shea, N.S Cheung, R.T Bronson, M.J Silvestro, S Wild, S.S Zheng, P.M Beart, P.J Hertzog, I Kola. Mice with a homozygous null mutation for the most abundant glutathione peroxidase, Gpx1, show increased susceptibility to the oxidative stress-inducing agents paraquat and hydrogen peroxide. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 22528-22536.
25. Ho Y.S., Magnenat J.L., Bronson R.T., Cao J., Gargano M., Sugawara M., Funk C.D. Mice deficient in cellular glutathione peroxidase develop normally and show no increased sensitivity to hyperoxia. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 16644-16651.
26. Zhang Q.G., Wang S.R., Chen X.M., Guo H.N., Ling S., Xu J.W. Dunye Guanxinling Improves Acute Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting Neutrophil Infiltration and Caspase-1 Activity. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 1-13. DOI: 10.1155/2018/4608017

27. Spector A., Yang Y., Ho Y.S., Magnenat J.L., Wang R.R., Ma W., Li W.C. Variation in cellular glutathione peroxidase activity in lens epithelial cells, transgenics and knockouts does not significantly change the response to H₂O₂ stress. *Exp. Eye Res.* 1996; 62: 521-540.
28. Tarrago L., Kaya A., Weerapana E., Marino S.M., Gladyshev V.N. Methionine sulfoxide reductases preferentially reduce unfolded oxidized proteins and protect cells from oxidative protein unfolding. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(29): 24448-24459. DOI: 10.1074/jbc.M112.374520
29. Brands S., Schein P., Castro-Ochoa K.F., Galinski E.A. Hydroxyl radical scavenging of the compatible solute ectoine generates two N-acetimides. *Arch. Biochem. Biophys.* 2019; 674: 108097. DOI: 10.1016/j.abb.2019.108097
30. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. *Methods Enzymol.* 1990; 186: 1-85.
31. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch. Biochem. Biophys.* 1990; 280: 1-8.
32. Plieth C. Peroxide-Induced Liberation of Iron from Heme Switches Catalysis during Luminol Reaction and Causes Loss of Light and Heterodyning of Luminescence Kinetics. *ACS Omega.* 2019; 4(2): 3268-3279. DOI: 10.1021/acsomega.8b03564
33. Puppo A., Halliwell B. Formation of hydroxyl radicals in biological systems. Does myoglobin stimulate hydroxyl radical formation from hydrogen peroxide? *Free Radic. Res. Commun.* 1988; 4: 415-422.
34. Spencer J.P.E., Jenner A., Aruoma O.I., Cross C.E., Wu R., Halliwell B. Oxidative DNA damage in human respiratory tract epithelial cells. Time course in relation to DNA strand breakage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 224: 17-22.
35. Sen L., Packer C.K. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J.* 1996; 10: 709-720.
36. Beheshti A., McDonald J.T., Miller J., Grabham P., Costes S.V. GeneLab Database Analyses Suggest Long-Term Impact of Space Radiation on the Cardiovascular System by the Activation of *FYN* Through Reactive Oxygen Species. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(3): 661. DOI: 10.3390/ijms20030661
37. Griendling K.K., Harrison D.G. Dual role of reactive oxygen species in vascular growth. *Circ. Res.* 1999; 85: 562-563. DOI: 10.1161/01.res.85.6.562
38. Singh V., Gupta D., Arora R. NF- κ B as a key player in regulation of cellular radiation responses and identification of radiation countermeasures. *Discoveries (Craiova).* 2015; 3(1): e35. DOI: 10.15190/d.2015.27
39. Blouin E., Halbwachs-Mecarelli L., Rieu P. Redox regulation of beta2-integrin CD11b/CD18 activation. *Eur. J. Immunol.* 1999; 29(11): 3419-3431. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199911)29:11<3419::AID-IMMU3419>3.0.CO;2-1
40. Roebuck K.A. Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM-1 gene expression: differential activation and binding of the transcription factors AP-1 and NF- κ B (Review). *Int. J. Mol. Med.* 1999; 4(3): 223-230. DOI: 10.3892/ijmm.4.3.223
41. Mittler R. ROS Are Good. *Trends Plant Sci.* 2017; 22(1): 11-19. DOI: 10.1016/j.tplants.2016.08.002
42. Bhokisham N., VanArsdale E., Stephens K.T., Hauk P., Payne G.F., Bentley W.E. A redox-based electrogenetic CRISPR system to connect with and control biological information networks. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 2427. DOI: 10.1038/s41467-020-16249-x
43. Petzold T., Orr A.W., Hahn C., Jhaveri K.A., Parsons J.T., Schwartz M.A. Focal adhesion kinase modulates activation of NF- κ B by flow in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009; 297(4): 814-822. DOI: 10.1152/ajpcell.00226.2009
44. Jun S., Kim S.W., Kim B., Chang I.Y., Park S.J. Oncogenic Ras downregulates *mdr1b* expression through generation of reactive oxygen species. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2020; 24(3): 267-276. DOI: 10.4196/kjpp.2020.24.3.267
45. Liu Y., Lu T., Zhang C., Xu J., Xue Z., Busuttill R.W., Xu N., Xia Q., Kupiec-Weglinski J.W., Ji H. Activation of YAP attenuates hepatic damage and fibrosis in liver ischemia-reperfusion injury. *J. Hepatol.* 2019; 71(4): 719-730. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.029
46. Naseem K.M., Bruckdorfer K.R. Hydrogen peroxide at low concentrations strongly enhances the inhibitory effect of nitric oxide on platelets. *Biochem. J.* 1995; 310: 149-153. DOI: 10.1042/bj3100149
47. Reddy J.K., Rao M.S. Oxidative DNA damage caused by persistent peroxisome proliferation: its role in hepatocarcinogenesis. *Mutat. Res.* 1989; 214(1): 63-68. DOI: 10.1016/0027-5107(89)90198-x
48. Granger D.N., Kvietys P.R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox. Biol.* 2015; 6: 524-551. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.020
49. Palma F.R., He C., Danes J.M., Paviani V., Coelho D.R., Gantner B.N., Bonini M.G. Mitochondrial Superoxide Dismutase: What the Established, the Intriguing, and the Novel Reveal About a Key Cellular Redox Switch. *Antioxid. Redox. Signal.* 2020; 32(10): 701-714. DOI: 10.1089/ars.2019.7962
50. Lebovitz R.M., Zhang H., Vogel H., Cartwright J.Jr., Dionne L., Lu N., Huang S., Matzuk M.M. Neurodegeneration, myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93(18): 9782-9787. DOI: 10.1073/pnas.93.18.9782
51. Melov S., Schneider J.A., Day B.J., Hinerfeld D., Coskun P., Mirra S.S., Crapo J.D., Wallace D.C. A novel neurological phenotype in mice lacking mitochondrial manganese superoxide dismutase. *Nat. Genet.* 1998; 18(2): 159-163. DOI: 10.1038/ng0298-159
52. Bouchez C., Devin A. Mitochondrial Biogenesis and Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS): A Complex Relationship Regulated by the cAMP/PKA Signaling Pathway. *Cells.* 2019; 8(4): 287. DOI: 10.3390/cells8040287
53. Chow C.K., Ibrahim W., Wei Z., Chan A.C. Vitamin E regulates mitochondrial hydrogen peroxide generation. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 27(5-6): 580-587. DOI: 10.1016/s0891-5849(99)00121-5
54. Brand M.D. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic. Biol. Med.* 2016; 100: 14-31. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.001
55. Lash L.H., Visarius T.M., Sall J.M., Qian W., Tokarz J.J. Cellular and subcellular heterogeneity of glutathione metabolism and transport in rat kidney cells. *Toxicology.* 1998; 130(1): 1-15. DOI: 10.1016/s0300-483x(98)00093-6
56. Zhang D.I., Li C., Shi R., Zhao F., Yang Z. *Lactobacillus fermentum* JX306 Restrain D-galactose-induced Oxidative Stress of Mice through its Antioxidant Activity. *Pol. J. Microbiol.* 2020; 69(2): 205-215. DOI: 10.33073/pjm-2020-024
57. Kang S.W., Chae H.Z., Seo M.S., Kim K., Baines I.C., Rhee S.G. Mammalian peroxiredoxin isoforms can reduce hydrogen peroxide generated in response to growth factors and tumor necrosis factor- α . *J. Biol. Chem.* 1998; 273(11): 6297-6302. DOI: 10.1074/jbc.273.11.6297
58. Ow S.-H., Chua P.-J., Bay B.-H. Epigenetic regulation of peroxiredoxins: Implications in the pathogenesis of cancer. *Exp. Biol. Med (Maywood).* 2017; 242(2): 140-147. DOI: 10.1177/1535370216669834

References

1. Koneva L.S. [Hydrogen peroxide treatment]. Moscow: Harvest, 2007. 150 p. (in Russian)
2. Douglas W. [The healing properties of hydrogen peroxide]. Saint Petersburg: Piter Press, 2007. 192 p. (in Russian)
3. Aphanaseva O. [Hydrogen peroxide – natural medicine]. Saint Petersburg: Krylov 2008. 160 p. (in Russian)
4. Kulesheva I.G. [Use of copper-calcium hydroxide depoporesis is apical processes]. *Meditina i ekologiya [Medicine and ecology]*. 2011; 1: 1-2. (in Russian)
5. Ryjkova O.V., Saifutdinov R.G. [Own experience of contact litholysis of gallbladder stones]. *Prakticheskaya meditsina [Practical medicine]*. 2006; 4(18): 13-14. (in Russian)
6. Negovskiy V.A. [Restoration of vital functions of an organism in a state of agony or in a period of clinical death]. Moscow, Medgiz: 1943, 170 p. (in Russian)
7. Negovskiy V.A. [Actual problems of resuscitation]. M.: Meditsina, 1971. 215 p. (in Russian)
8. Enikeev D.A., Enikeeva S.A., Idrisova L.T. [Interaction of immunization and resuscitation]. Ufa, FED publishing: 1997. 345 p. (in Russian)
9. Fisher E.L., El Hassaun H. [Russian miracle is the first medicine for injectable skin discoloration in places of bruising]. *Pul's [Pulse]*. 2014; 16(4): 285-288. (in Russian)
10. Urakov A.L. [Infrared monitoring of local temperature dynamics as a symptom of adaptation to hypoxia and the effectiveness of antihypoxic agents]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii [Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy]*. 2019; 17(1): 79-86. (in Russian)
11. Douglass W.C. *Hydrogen Peroxide: Medical Miracle*. S.A.: Rhino Publishing, 2010. 120 p.

12. Neumivakin I.P. [Hydrogen peroxide: myths and reality]. Saint Petersburg: Izdatel'stvo Dilya, 2004. 192 p. (in Russian)
13. Pojilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. [Reactive oxygen species in cell physiology and pathology]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii [Vestnik of the Smolensk State Medical Academy]*. 2015; 14 (2): 13-22. (in Russian)
14. Chernova L.V. [New technologies of using "old" medicines for oxygenation of venous blood]. *Pul's [Pulse]*. 2015; 3: 39-43. (in Russian)
15. Chiu D.T. Oxidative stress in biology and medicine. *Biomed. J.* 2014; 37(3): 97-98. DOI: 10.4103/2319-4170.134087
16. Anjem A., Varghese S., Imlay J.A. Manganese import is a key element of the OxyR response to hydrogen peroxide in *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* 2009; 72(4): 844-858. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2009.06699.x-2976
17. Ju A., Cho Y.C., Kim B.R., Park S.G., Kim J.-H., Kim K., Lee J., Park B.C., Cho S. Scaffold Role of DUSP22 in ASK1-MKK7-JNK Signaling Pathway. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0164259. DOI: 10.1371/journal.pone.0164259
18. Qian W., Kumar N., Roginskaya V., Fouquerel E., Opresko P.L., Shiva S., Watkins S.C., Kolodiezny D., Bruchez M.P., Van Houten B. Chemoptogenetic damage to mitochondria causes rapid telomere dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 116(37): 18435-18444. DOI: 10.1073/pnas.1910574116
19. Iwadata Y., Kato J.I. Involvement of the ytfK gene from the PhoB regulon in stationary-phase H₂O₂ stress tolerance in *Escherichia coli*. *Microbiology*. 2017; 163(12): 1912-1923. DOI: 10.1099/mic.0.000534
20. Larosa V., Remacle C. Insights into the respiratory chain and oxidative stress. *Biosci. Rep.* 2018; 38(5): BSR20171492. DOI: 10.1042/BSR20171492
21. Deglasse J.P., Roma L.P., Pastor-Flores D., Gilon P., Dick T.P., Jonas J.C. Glucose Acutely Reduces Cytosolic and Mitochondrial H₂O₂ in Rat Pancreatic Beta Cells. *Antioxid. Redox. Signal.* 2019; 30(3): 297-313. DOI: 10.1089/ars.2017.7287
22. Heo S., Kim S., Kang D. The Role of Hydrogen Peroxide and Peroxiredoxins throughout the Cell Cycle. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(4): 280. DOI: 10.3390/antiox9040280
23. Nagano N., Tanaka K., Ozawa J., Watanabe T., Miyake F., Matsumura S., Osada K., Matsuoka K., Tamura M., Namba F. Attenuation of Hyperoxic Lung Injury in Newborn Thioredoxin-1-Overexpressing Mice through the Suppression of Proinflammatory Cytokine mRNA Expression. *Biomedicines*. 2020; 8(3): 66. DOI: 10.3390/biomedicines8030066
24. J.B DeHaan, C Bladier, P Griffiths, M Kelner, R.D O'Shea, N.S Cheung, R.T Bronson, M.J Silvestro, S Wild, S.S Zheng, P.M Beart, P.J Hertzog, I Kola. Mice with a homozygous null mutation for the most abundant glutathione peroxidase, Gpx1, show increased susceptibility to the oxidative stress- inducing agents paraquat and hydrogen peroxide. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 22528-22536.
25. Ho Y.S., Magnenat J.L., Bronson R.T., Cao J., Gargano M., Sugawara M., Funk C.D. Mice deficient in cellular glutathione peroxidase develop normally and show no increased sensitivity to hyperoxia. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 16644-16651.
26. Zhang Q.G., Wang S.R., Chen X.M., Guo H.N., Ling S., Xu J.W. Dunye Guanxinling Improves Acute Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting Neutrophil Infiltration and Caspase-1 Activity. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 1-13. DOI: 10.1155/2018/4608017
27. Spector A., Yang Y., Ho Y.S., Magnenat J.L., Wang R.R., Ma W., Li W.C. Variation in cellular glutathione peroxidase activity in lens epithelial cells, transgenics and knockouts does not significantly change the response to H₂O₂ stress. *Exp. Eye Res.* 1996; 62: 521-540.
28. Tarrago L., Kaya A., Weerapana E., Marino S.M., Gladyshev V.N. Methionine sulfoxide reductases preferentially reduce unfolded oxidized proteins and protect cells from oxidative protein unfolding. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(29): 24448-24459. DOI: 10.1074/jbc.M112.374520
29. Brands S., Schein P., Castro-Ochoa K.F., Galinski E.A. Hydroxyl radical scavenging of the compatible solute ectoine generates two N-acetimides. *Arch. Biochem. Biophys.* 2019; 674: 108097. DOI: 10.1016/j.abb.2019.108097
30. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. *Methods Enzymol.* 1990; 186: 1-85.
31. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch. Biochem. Biophys.* 1990; 280: 1-8.
32. Plieth C. Peroxide-Induced Liberation of Iron from Heme Switches Catalysis during Luminol Reaction and Causes Loss of Light and Heterodyning of Luminescence Kinetics. *ACS Omega*. 2019; 4(2): 3268-3279. DOI: 10.1021/acsomega.8b03564
33. Puppo A., Halliwell B. Formation of hydroxyl radicals in biological systems. Does myoglobin stimulate hydroxyl radical formation from hydrogen peroxide?. *Free Radic. Res. Commun.* 1988; 4: 415-422.
34. Spencer J.P.E., Jenner A., Aruoma O.I., Cross C.E., Wu R., Halliwell B. Oxidative DNA damage in human respiratory tract epithelial cells. Time course in relation to DNA strand breakage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996; 224: 17-22.
35. Sen L., Packer C.K. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J.*, 1996; 10: 709-720.
36. Beheshti A., McDonald J.T., Miller J., Grabham P., Costes S.V. GeneLab Database Analyses Suggest Long-Term Impact of Space Radiation on the Cardiovascular System by the Activation of *FYN* Through Reactive Oxygen Species. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(3): 661. DOI: 10.3390/ijms20030661
37. Griendling K.K., Harrison D.G. Dual role of reactive oxygen species in vascular growth. *Circ. Res.*, 1999; 85: 562-563. DOI: 10.1161/01.res.85.6.562
38. Singh V., Gupta D., Arora R. NF- κ B as a key player in regulation of cellular radiation responses and identification of radiation countermeasures. *Discoveries (Craiova)*. 2015; 3(1): e35. DOI: 10.15190/d.2015.27
39. Blouin E., Halbwachs-Mecarelli L., Rieu P. Redox regulation of beta2-integrin CD11b/CD18 activation. *Eur. J. Immunol.* 1999; 29(11): 3419-3431. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199911)29:11<3419::AID-IMMU3419>3.0.CO;2-1
40. Roebuck K.A. Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM-1 gene expression: differential activation and binding of the transcription factors AP-1 and NF-kappaB (Review). *Int. J. Mol. Med.* 1999; 4(3): 223-230. DOI: 10.3892/ijmm.4.3.223
41. Mittler R. ROS Are Good. *Trends Plant Sci.* 2017; 22(1): 11-19. DOI: 10.1016/j.tplants.2016.08.002
42. Bhokisham N., VanArsdale E., Stephens K.T., Hauk P., Payne G.F., Bentley W.E. A redox-based electrogenic CRISPR system to connect with and control biological information networks. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 2427. DOI: 10.1038/s41467-020-16249-x
43. Petzold T., Orr A.W., Hahn C., Jhaveri K.A., Parsons J.T., Schwartz M.A. Focal adhesion kinase modulates activation of NF-kappaB by flow in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009; 297(4): 814-822. DOI: 10.1152/ajpcell.00226.2009
44. Jun S., Kim S.W., Kim B., Chang I.Y., Park S.J. Oncogenic Ras downregulates *mdr1b* expression through generation of reactive oxygen species. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2020; 24(3): 267-276. DOI: 10.4196/kjpp.2020.24.3.267
45. Liu Y., Lu T., Zhang C., Xu J., Xue Z., Busuttill R.W., Xu N., Xia Q., Kupiec-Weglinski J.W., Ji H. Activation of YAP attenuates hepatic damage and fibrosis in liver ischemia-reperfusion injury. *J. Hepatol.* 2019; 71(4): 719-730. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.029
46. Naseem K.M., Bruckdorfer K.R. Hydrogen peroxide at low concentrations strongly enhances the inhibitory effect of nitric oxide on platelets. *Biochem. J.* 1995; 310: 149-153. DOI: 10.1042/bj3100149
47. Reddy J.K., Rao M.S. Oxidative DNA damage caused by persistent peroxisome proliferation: its role in hepatocarcinogenesis. *Mutat. Res.* 1989; 214(1): 63-68. DOI: 10.1016/0027-5107(89)90198-x
48. Granger D.N., Kvietys P.R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox. Biol.* 2015; 6: 524-551. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.020
49. Palma F.R., He C., Danes J.M., Paviani V., Coelho D.R., Gantner B.N., Bonini M.G. Mitochondrial Superoxide Dismutase: What the Established, the Intriguing, and the Novel Reveal About a Key Cellular Redox Switch. *Antioxid. Redox. Signal.* 2020; 32(10): 701-714. DOI: 10.1089/ars.2019.7962
50. Lebovitz R.M., Zhang H., Vogel H., Cartwright J.Jr., Dionne L., Lu N., Huang S., Matzuk M.M. Neurodegeneration, myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93(18): 9782-9787. DOI: 10.1073/pnas.93.18.9782
51. Melov S., Schneider J.A., Day B.J., Hinerfeld D., Coskun P., Mirra S.S., Crapo J.D., Wallace D.C. A novel neurological phenotype in mice lacking mitochondrial manganese superoxide dismutase. *Nat. Genet.* 1998; 18(2): 159-163. DOI: 10.1038/ng0298-159
52. Bouchez C., Devin A. Mitochondrial Biogenesis and Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS): A Complex Relationship Regulated by the cAMP/PKA Signaling Pathway. *Cells*. 2019; 8(4): 287. DOI: 10.3390/cells8040287

53. Chow C.K., Ibrahim W., Wei Z., Chan A.C. Vitamin E regulates mitochondrial hydrogen peroxide generation. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 27(5-6): 580-587. DOI: 10.1016/s0891-5849(99)00121-5
54. Brand M.D. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic. Biol. Med.* 2016; 100: 14-31. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.001
55. Lash L.H., Visarius T.M., Sall J.M., Qian W., Tokarz J.J. Cellular and subcellular heterogeneity of glutathione metabolism and transport in rat kidney cells. *Toxicology.* 1998; 130(1): 1-15. DOI: 10.1016/s0300-483x(98)00093-6
56. Zhang D.I., Li C., Shi R., Zhao F., Yang Z. *Lactobacillus fermentum* JX306 Restrain D-galactose-induced Oxidative Stress of Mice through its Antioxidant Activity. *Pol. J. Microbiol.* 2020; 69(2): 205-215. DOI: 10.33073/pjm-2020-024
57. Kang S.W., Chae H.Z., Seo M.S., Kim K., Baines I.C., Rhee S.G. Mammalian peroxiredoxin isoforms can reduce hydrogen peroxide generated in response to growth factors and tumor necrosis factor- α . *J. Biol. Chem.* 1998; 273(11): 6297-6302. DOI: 10.1074/jbc.273.11.6297
58. Ow S.-H., Chua P.-J., Bay B.-H. Epigenetic regulation of peroxiredoxins: Implications in the pathogenesis of cancer. *Exp. Biol. Med (Maywood).* 2017; 242(2): 140-147. DOI: 10.1177/1535370216669834

Сведения об авторах:

Еникеев Дамир Ахметович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-6270-583X>.

Кузнецов Кирилл Олегович — аспирант кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-2405-1801>.

Еникеев Олег Анатольевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кузнецова Диана Ринатовна — аспирант кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Хисамов Эрнст Нургалиевич — доктор биологических наук, профессор кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Юрасов Андрей Юрьевич — ассистент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фаяршин Альфир Забирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Садьков Айдар Рашидович — студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Закиев Айдар Мидхатович — ассистент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации