

УДК 544.431.2:544.431.24:544.432.2

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЛУТАТИОНА С ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА. КИНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

© 2019 г. К. М. Зинатуллина<sup>1, 2, \*</sup>, О. Т. Касаикина<sup>1</sup>, В. А. Кузьмин<sup>2</sup>, Н. П. Храмева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук,  
ул. Косыгина, 4, Москва, 119991 Россия

<sup>2</sup>ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук,  
ул. Косыгина, 4, Москва, 119991 Россия

\*E-mail: karinazinat11@gmail.com

Поступила в редакцию 04.10.2018 г.

После доработки 07.12.2018 г.

Принята к публикации 22.01.2019 г.

Исследованы кинетические закономерности взаимодействия глутатиона (GSH) с пероксидом водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Показано, что скорость расщепления GSH нелинейно зависит от концентраций реагентов, процесс сопровождается появлением радикалов с относительно небольшой скоростью, составляющей доли процента от скорости расщепления GSH. На основании полученных экспериментальных и литературных данных о реакциях GSH с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и тиольных радикалов предложена кинетическая модель сложного процесса взаимодействия GSH и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в водной среде при 37°C. Модель включает 15 квазиэлементарных реакций с соответствующими константами скорости, в том числе, формирование промежуточного комплекса GSH–H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и его последующие реакции с образованием конечных продуктов. Компьютерное моделирование на основе разработанной модели удовлетворительно описывает особенности кинетики процесса в широком диапазоне концентраций реагентов.

*Ключевые слова:* кинетика, глутатион, пероксид водорода, тиольные радикалы, кинетическая модель

DOI: 10.1134/S0453881119030183

### ВВЕДЕНИЕ

Тиолсодержащие соединения играют важную роль в защите биологических систем от окислительных повреждений [1, 2]. Глутатион (GSH) – самый распространенный цитозольный тиол, относится к эндогенным биоантиоксидантам, синтезируемым непосредственно в живых организмах. GSH взаимодействует с гидроксильными радикалами, восстанавливает пероксид водорода, гидропероксиды, дисульфидные связи –S–S– и предотвращает окисление протеинов [3–9]. Концентрация GSH в биологических тканях составляет 0.1–10 ммоль л<sup>-1</sup>, что значительно выше концентраций других потенциальных биоантиоксидантов. В клетках GSH присутствует преимущественно в восстановленной форме (GSH). Активными формами кислорода (АФК) GSH окисляется в дисульфид (GSSG). Соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона ([GSH]/[GSSG]) в клетке является одним из важнейших параметров, который показывает уровень окислительного стресса [10–12]. Окислительный стресс характеризуется повышенным содержанием АФК и от-

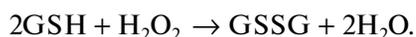
ражает дисбаланс между скоростями образования АФК и их утилизацией [13–15].

В живых организмах восстановление гидропероксидов осуществляется глутатион-пероксидазами – ферментами, специфичными для органов и тканей, которые используют GSH в качестве субстрата и эффективно восстанавливают не только H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, но и органические гидропероксиды, включая гидропероксиды мембранных полиненасыщенных жирных кислот. GSH участвует во многих физиологических процессах. В живых организмах он регулирует конформации белков и экспрессию генов с помощью реакций тиол-дисульфидного обмена, влияет на лимфоциты и иммунные реакции [16–19]. Изучается взаимосвязь GSH с различными заболеваниями, включая рак, нейродегенеративные болезни, синдром приобретенного иммунодефицита, старение, инфаркт, инсульт [19–24].

В последние десятилетия активно исследуется роль GSH в биохимии раковых клеток. Предполагается, что GSH является ключевым элементом

в их защите от свободных радикалов и электрофилов и определяет чувствительность клеток к радиации и медикаментозной цитотоксичности. Множественную лекарственную и лучевую резистентность опухолевых клеток по сравнению с нормальными тканями связывают с повышенным в них уровнем GSH [22–25]. В литературе редокс-пара GSH/GSSG и  $H_2O_2$  занимают центральное место в определении окислительно-восстановительного гомеостаза и редокс-сигнализации [26–31].

Согласно [2, 6, 32–35] взаимодействие GSH и  $H_2O_2$  протекает стехиометрически в соответствии с уравнением:



Однако в ряде работ отмечается, что, несмотря на общую стехиометрию, соответствующую вышеуказанному уравнению, скорость процесса имеет первый порядок по концентрации GSH [2, 31, 36] и зависит от соотношения концентраций GSH и  $H_2O_2$  [36]. Недавно [37, 38] мы обнаружили, что взаимодействие GSH и  $H_2O_2$  сопровождается генерированием радикалов, скорость которого составляет доли процента от скорости расходования GSH, однако ее оказалось достаточно для инициирования цепной реакции GSH с ненасыщенными фенолами ресвератролом и кофейной кислотой [39, 40]. Скорости образования радикалов ( $W_i$ ) были измерены методом ингибиторов с применением анионного полиметинового красителя А (пиридиновая соль 3,3'-ди- $\gamma$ -сульфопропил-9-метилтиакарбо-цианинбетаина) в качестве акцептора. Этот водорастворимый краситель инертен по отношению к тиолам и пероксиду водорода, но активно и стехиометрически реагирует со свободными радикалами [41]. По расходованию А, используя метод конкурирующих реакций, можно проводить оценку антирадикальной активности антиоксидантов. В частности, так было получено значение  $k_{TO_2} = 0.84 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$  для константы скорости реакции GSH с пероксильным радикалом из ААРН (2,2'-азобис(2-амидинопропан) гидрохлорид) в водной среде при 37°C [38, 40].

В настоящей работе экспериментально исследованы концентрационные зависимости скорости расходования GSH и скорости образования радикалов в реакции GSH с  $H_2O_2$ . С помощью компьютерного моделирования с учетом полученных экспериментальных и имеющихся литературных данных о реакциях GSH,  $H_2O_2$  и тиольных радикалов проведен анализ возможных путей неферментативного превращения GSH в GSSG.

Построена кинетическая модель сложного процесса взаимодействия GSH и  $H_2O_2$  (в водной среде при 37°C), которая хорошо описывает особенности кинетики процесса в широком диапазоне концентраций реагентов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Глутатион (GSH), реактив Элмана (5,5'-дитиобис-(2-нитробензойная кислота (DTNB), “Sigma-Aldrich”), пероксид водорода (“Усольхим-пром”) применяли без предварительной очистки. Акцептором радикалов (А) служил анионный полиметиновый краситель (пиридиновая соль 3,3'-ди- $\gamma$ -сульфопропил-9-метилтиакарбо-цианинбетаина, “Госниихимфотопроект”) [39]. В качестве реакционной среды использовали бидистиллированную и деионизированную воду (Direct-Q UV Millipore, 18 МОм см).

Реакции проводили при температуре 37°C в стеклянной термостатируемой ячейке, снабженной магнитной мешалкой. По ходу реакции из реакционного сосуда отбирали аликвоты (15 мкл), в которых анализировали содержание GSH методом Элмана [42]. Для этого аликвоту добавляли к 3 мл натрий-фосфатного буферного раствора (PBS, pH 7.4), содержащего 0.1 мМ DTNB, и спектрофотометрически определяли содержание 2-нитро-5-тиобензойной кислоты ( $\lambda_{\text{max}} = 412 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 0.14 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ), которая образуется при взаимодействии GSH с DTNB. Концентрацию базовых растворов  $H_2O_2$  в отсутствие GSH контролировали йодометрическим методом.

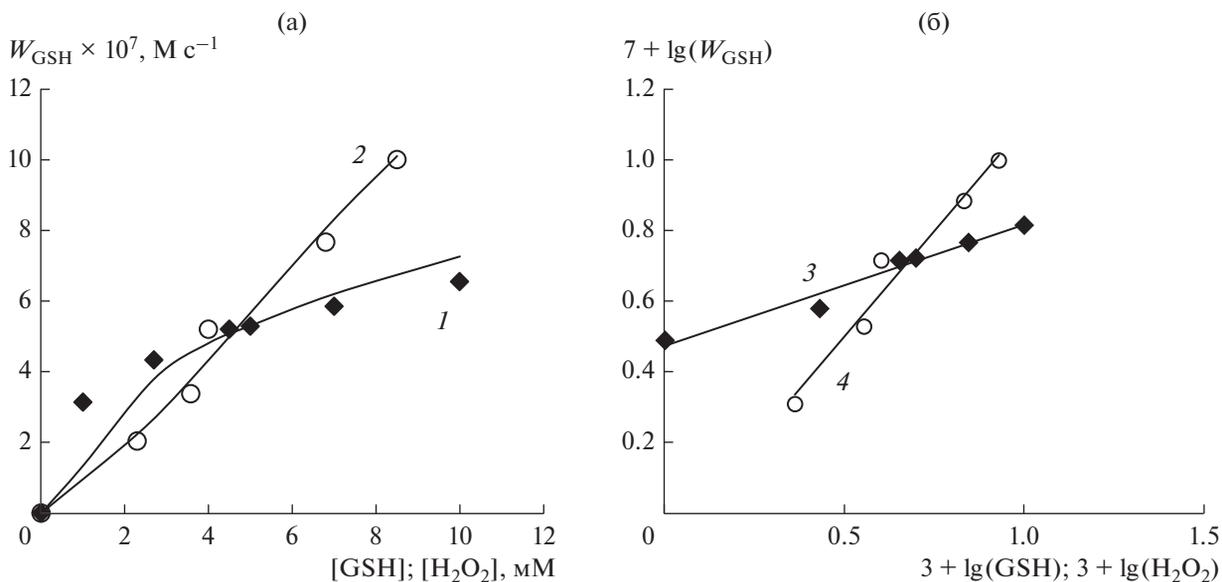
Скорость генерирования радикалов ( $W_A$ ) измеряли методом ингибиторов по расходованию акцептора А, изменение концентрации которого регистрировали спектрофотометрически ( $\epsilon = 0.77 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  при  $\lambda_{\text{max}} = 543 \text{ nm}$ ) непосредственно в термостатируемых кварцевых кюветках (1 см) спектрофотометра Ultraspec1100Pro (“Amersham plc”, США).

Погрешность определения концентраций реагентов и скоростей реакций не превышала 15%.

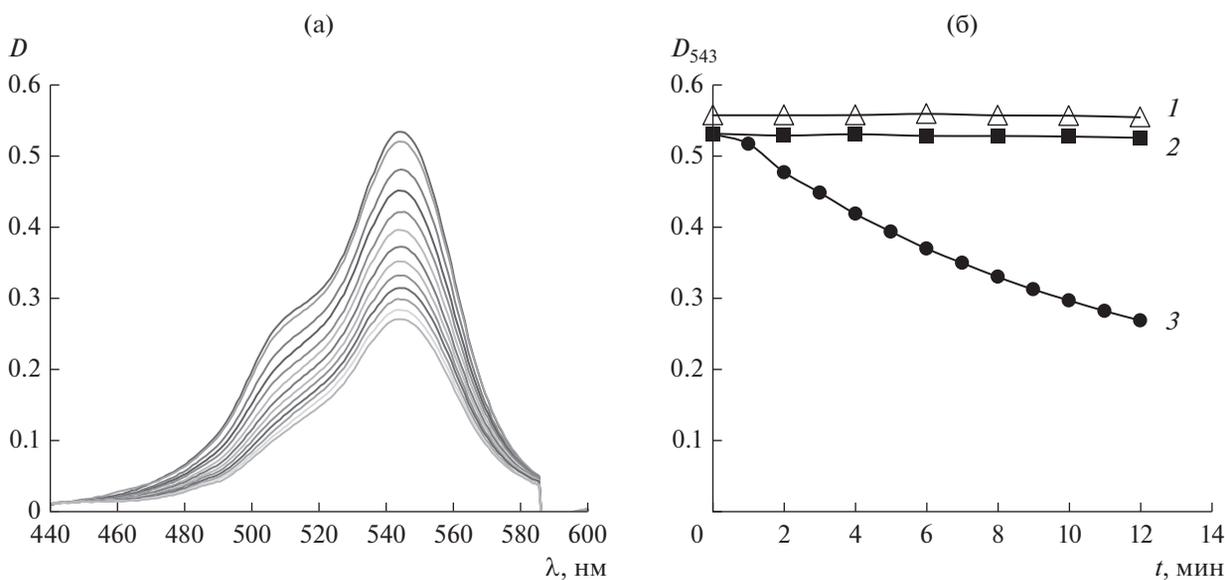
Анализ кинетических особенностей взаимодействия GSH с  $H_2O_2$  и компьютерное моделирование кинетических кривых расходования реагентов осуществляли с использованием программы [43].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлены зависимости начальной скорости расходования GSH ( $W_{\text{GSH}}$ ) от концентраций GSH и  $H_2O_2$  при разных соотношении-



**Рис. 1.** а – Зависимость скорости расходования GSH ( $W_{\text{GSH}}$ ) от концентрации GSH в присутствии 4 мМ  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1) и от концентрации  $\text{H}_2\text{O}_2$  в присутствии 4.5 мМ GSH (2); б – зависимость скорости расходования GSH от концентраций GSH (3) и  $\text{H}_2\text{O}_2$  (4) в логарифмических координатах. Экспериментальные ( $\blacklozenge$ ,  $\circ$ ) и расчетные (—) данные. Водная среда, 37°C.



**Рис. 2.** а – Изменение спектров поглощения 7 мкМ А в смеси 5 мМ GSH и 5.3 мМ  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; водная среда, 37°C. Спектры зарегистрированы с интервалом 1 мин. б – Кинетические кривые расходования 7 мкМ А в присутствии 10 мМ GSH (1), 10 мМ  $\text{H}_2\text{O}_2$  (2) и смеси 5 мМ GSH с 5.3 мМ  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3).

ях их концентраций ( $0.1 < [\text{GSH}]_0/[\text{H}_2\text{O}_2]_0 < 2.5$ ). Линейные анаморфозы этих зависимостей в логарифмических координатах (рис. 1б) свидетельствуют о дробных порядках скорости расходования GSH по концентрациям реагентов:

$$W_{\text{GSH}} \cong \text{const} [\text{GSH}]_0^{0.3} [\text{H}_2\text{O}_2]_0^{1.2}, \quad (1)$$

где  $\text{const} = (1.7 \pm 0.2) \times 10^{-3} \text{ M}^{-0.5} \text{ c}^{-1}$ .

Скорость инициирования радикалов измеряли методом ингибиторов по расходованию акцептора радикалов (А). На рис. 2а представлено изменение спектров поглощения А, зарегистрированных с интервалом 1 мин после введения акцептора в реакционную смесь. Из рис. 2б следует, что акцеп-

**Таблица 1.** Скорости расходования акцептора А (7.2 мкМ) при разных концентрациях H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в присутствии 5 мМ GSH, а также различных концентрациях GSH в присутствии 8.6 мМ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (водная среда, 37°C)

[GSH] = 5 мМ; [A] = 7.2 мкМ			[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] = 8.6 мМ; [A] = 7.2 мкМ		
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ], мМ	W <sub>A</sub> × 10 <sup>9</sup> , М/с		[GSH], мМ	W <sub>A</sub> × 10 <sup>9</sup> , М/с	
	эксперимент	расчетные данные		эксперимент	расчетные данные
0.45	1 ± 0.1	0.88	1.0	1.3 ± 0.15	2.4
0.9	1.7 ± 0.2	1.62	2.5	3.8 ± 0.4	3.5
1	2.0 ± 0.2	1.8	5.0	6.2 ± 0.6	5.5
1.75	2.5 ± 0.25	2.52	6.9	7.3 ± 0.7	7.8
2	2.8 ± 0.3	2.8	8.0	9.85 ± 1.0	9.6
3.5	4.5 ± 0.45	4.25	10.0	10.0 ± 1.0	10.3
4.4	4.9 ± 0.5	4.95			
8.8	5.6 ± 0.6	5.25			

тор А не реагирует с GSH и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, взятыми по отдельности, и расходует только в реакции с радикалами, генерируемыми при их взаимодействии (кривая 3).

В табл. 1 представлены экспериментальные значения скоростей образования радикалов (W<sub>A</sub>) при разных концентрациях H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и GSH. Видно, что скорости образования радикалов на 2 порядка ниже W<sub>GSH</sub>. Зависимости W<sub>A</sub> от концентраций GSH и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> также нелинейные, как и W<sub>GSH</sub>, и имеют дробные порядки по концентрациям реагентов, отличные от порядков в уравнении (1) для W<sub>GSH</sub>:

$$W_A \cong \text{const} [\text{GSH}]^{0.75} [\text{H}_2\text{O}_2]^{0.75}, \quad (2)$$

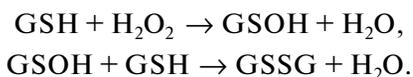
где const = (1.3 ± 0.2) × 10<sup>-5</sup> М<sup>-0.5</sup> с<sup>-1</sup>.

Дробные порядки по концентрациям основных реагентов, как правило, свидетельствуют о сложном многостадийном механизме процесса.

Для анализа кинетических особенностей взаимодействия GSH и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> мы использовали компьютерное моделирование по программе [43].

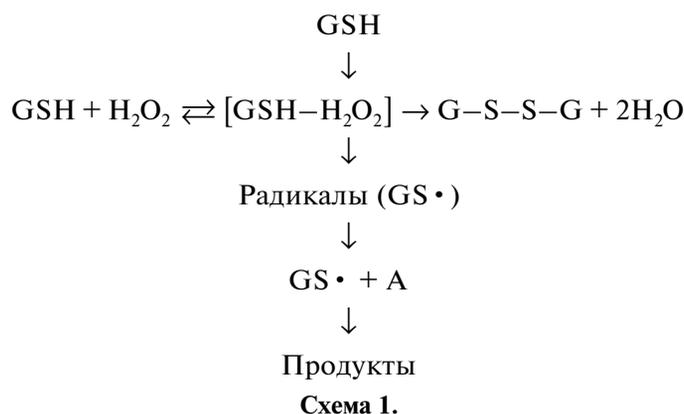
Кинетическую схему – совокупность квазиэлементарных реакций (табл. 2) – конструировали поэтапно с учетом следующих особенностей процесса: 1) относительное увеличение W<sub>GSH</sub> при [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sub>0</sub> > [GSH]<sub>0</sub> и относительное уменьшение W<sub>GSH</sub> при [GSH]<sub>0</sub> > [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] (рис. 1); 2) образование радикалов и нелинейные зависимости начальной скорости расходования А от начальных концентраций GSH и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; 3) основными продуктами превращения GSH и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> являются GSSG и H<sub>2</sub>O; 4) кинетическая схема с оптимизированными константами скорости должна описывать экспериментальные кривые расходования GSH и введенного в реакцию смесь акцептора А.

Анализ литературных данных по кинетике взаимодействия GSH и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> показал следующее. В работах [2, 6, 31, 44] было предположено, что начальным продуктом реакции между тиолом и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> является сульфеновая кислота (–SOH), которая далее быстро взаимодействует с тиолом с образованием дисульфида:



В [2] представлены кинетические характеристики реакции GSH и нескольких других тиолов с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в фосфатном буфере при 37°C и pH 7.4. Из экспоненциальных кинетических кривых расхода H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в избытке GSH была определена эффективная константа скорости, из зависимости которой от концентрации GSH (~ мМ) получено значение бимолекулярной константы скорости реакции GSH и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, равное 0.9 М<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>. В работе [36] была тщательно исследована кинетика расхода GSH и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> при их взаимодействии в нейтральном водном растворе при концентрациях порядка мМ и соотношении [GSH]<sub>0</sub>/[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sub>0</sub> в

интервале от 0.2 до 2. На основании наблюдаемых дифференциальных спектров поглощения реакционной смеси в специально сконструированных кюветах и наблюдаемых особенностях расхода H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> авторы [36] предположили формирование промежуточного комплекса GSH–H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, в котором тиоловая группа –SH реагирует с реактивом Эллмана так же, как в свободном GSH, а H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> не определяется используемым в [36] титансульфатным методом. Мы не нашли в литературе данных об образовании радикалов при взаимодействии GSH и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и в нашей первой публикации по этому вопросу [37] предложили относительно простую схему, учитывающую предположение [36] о формировании комплекса GSH–H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:



В табл. 2 этой схеме соответствуют реакции (I)–(IV) (К – комплекс GSH–H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Реакция (XIII) ( $k_{13} = 10^9 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$  [45]) характеризует быструю рекомбинацию тиольных радикалов, а взаимодействию акцептора А с тиольными радикалами соответствуют реакции (XIV) и (XV). Но моделирование показало, что совокупности реакций (I)–(IV) и (XIII)–(XV) соответствуют линейные зависимости  $W_{\text{GSH}}$  от начальных концентраций реагентов даже при вариации констант скоростей  $k_1$ – $k_4$  в довольно широком интервале значений. С учетом литературных данных о промежуточном образовании сульфеновой кислоты (GSOH) введены реакции (V) и (VI). Реакции (VII) и (VIII) – формирование димера глутатиона  $\text{GSH} + \text{GSH} \rightleftharpoons \text{GSH}-\text{GSH}$  (С), в котором тиоловые группы определяются методом Эллмана, введены в модель для того, чтобы относительно уменьшить  $W_{\text{GSH}}$  и  $W_{\text{A}}$  в избытке GSH. Необходимо отметить, что в работе [32] при исследовании масс-спектров GSH методом электроспрея отрицательных ионов было показано, что в водном рас-

творе наряду с ионами GSH обнаруживаются ионы димера, тогда как в фосфатном буферном растворе (0.1 М, pH ~ 7) димер не регистрируется. Для того чтобы  $W_{\text{GSH}}$  относительно увеличивалась в избытке H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (рис. 1, кривая 2), добавлена реакция (XII). Реакции (IV), (IX) и (X), в которых образуются тиольные радикалы, увеличивают скорость расхода акцептора ( $W_{\text{A}}$ ) и практически не влияют на  $W_{\text{GSH}}$ .

Реакции (I)–(XIII) характеризуют механизм взаимодействия GSH с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Реакции (XIV) и (XV) имеют место при добавках акцептора радикалов и вместе с остальными реакциями моделируют кинетические кривые расхода акцептора.

Представленная кинетическая модель с оптимизированными константами скоростей вполне удовлетворительно описывает экспериментальные концентрационные зависимости для  $W_{\text{A}}$  и  $W_{\text{GSH}}$  (рис. 1 и табл. 1), а также экспериментальные кинетические кривые расхода GSH и А в реакции GSH с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (рис. 2 и 3).

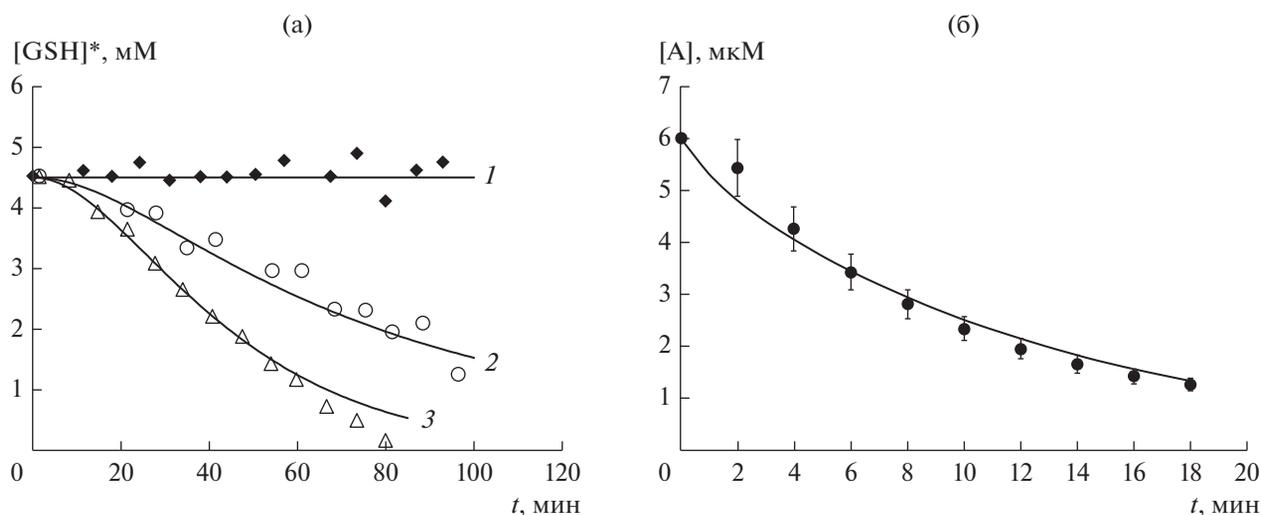
**Таблица 2.** Кинетическая модель взаимодействия GSH с  $H_2O_2$  в присутствии акцептора радикалов А в водной среде при 37°C

Реакции	Лит. ссылка*	Константы скорости	Значение $k_i$ , $M^{-1} c^{-1}$	
$H_2O_2 + GSH \rightarrow K$	(I)	[36]	$k_1$	$1.2 \times 10^{-1}$
$K \rightarrow H_2O_2 + GSH$	(II)	[36]	$k_2$	$**1 \times 10^{-6}$
$K + GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$	(III)	[36]	$k_3$	$4 \times 10^{-3}$
$K + GSH \rightarrow GS \cdot + GS \cdot + 2H_2O$	(IV)	Настоящ. работа	$k_4$	$7 \times 10^{-4}$
$K \rightarrow GSOH + H_2O$	(V)	Настоящ. работа	$k_5$	$**2 \times 10^{-3}$
$GSOH + GSH \rightarrow GSSG + H_2O$	(VI)	[2, 44]	$k_6$	$8 \times 10^{-1}$
$GSH + GSH \rightarrow C$	(VII)	[32]	$k_7$	1.3
$C \rightarrow GSH + GSH$	(VIII)	[32]	$k_8$	$**9 \times 10^{-4}$
$GSH + H_2O_2 \rightarrow GS \cdot + OH \cdot + H_2O$	(IX)	Настоящ. работа	$k_9$	$4 \times 10^{-4}$
$OH \cdot + GSH \rightarrow H_2O + GS \cdot$	(X)	Настоящ. работа	$k_{10}$	$1 \times 10^8$
$K + K \rightarrow GSSG + 2H_2O + H_2O_2$	(XI)	[36]	$k_{11}$	$9 \times 10^{-2}$
$C + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2H_2O$	(XII)	Настоящ. работа	$k_{12}$	$1 \times 10^{-3}$
$GS \cdot + GS \cdot \rightarrow GSSG$	(XIII)	[45]	$k_{13}$	$1 \times 10^9$
$GS \cdot + A \rightarrow B \cdot$	(XIV)	Настоящ. работа	$k_{15}$	$6 \times 10^5$
$B \cdot + B \cdot \rightarrow \text{продукты}$	(XV)	Настоящ. работа	$k_{16}$	$2 \times 10^8$

Примечание. К – комплекс GSH– $H_2O_2$ ; С – комплекс GSH–GSH.

\* Ссылки на работы, в которых упоминается соответствующая реакция. Оценка констант скоростей проведена только в [36], но для взаимодействия GSH с  $H_2O_2$  в фосфатном буфере.

\*\* Константа скорости имеет размерность  $c^{-1}$ .



**Рис. 3.** а – Кинетические кривые расходования тиильных групп в растворе 4.5 мМ GSH в отсутствие  $H_2O_2$  (1), в смеси с 4 мМ  $H_2O_2$  (2) и в смеси с 8.5 мМ  $H_2O_2$  (3).  $\blacklozenge$ ,  $\circ$ ,  $\triangle$  – экспериментальные данные (по Элману), линии – расчет по кинетической модели (табл. 2)  $[GSH]^* = [GSH] + [K] + 2[C]$ . б – Кинетическая кривая расходования 6 мкМ акцептора А в присутствии 10 мМ GSH и 8.6 мМ  $H_2O_2$ . Точки – экспериментальные данные, линии – расчет по кинетической модели (табл. 2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании экспериментально полученных концентрационных зависимостей скорости расходования GSH и скорости образования радикалов в реакции GSH с  $H_2O_2$  (в водной среде при 37°C) разработана кинетическая модель взаимодействия GSH с  $H_2O_2$ , включающая 15 реакций с соответствующими оптимизированными для условий эксперимента значениями констант скоростей. Модель предусматривает образование комплексов GSH– $H_2O_2$  и GSH–GSH, что позволяет описать нетривиальные концентрационные зависимости скорости расходования глутатиона при избыточных концентрациях компонентов и относительно простой брутто-стехиометрии реакции, согласно которой дисульфид GSSG составляет не менее 95% прореагировавшего глутатиона.

Показано, что кинетическая модель удовлетворительно отображает не только концентрационные зависимости скоростей  $W_{GSH}$  и  $W_A$ , но и экспериментальные кинетические кривые. Окисление глутатиона сопровождается образованием радикалов, выход которых хотя и небольшой, но достаточный для инициирования радикально-цепных процессов.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 18-33-00742 и 17-03-00364.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Poole L.B.* // Free Radical Biology and Medicine. 2015. V. 80. P. 148.
2. *Winterbourn C.C., Metodiewa D.* // Free Radic. Biol. Med. 1999. V. 27. P. 322.
3. *Kheirabadi R., Izadyar M.* // J. Phys. Chem. A. 2016. V. 51. № 120. P. 10108. DOI 10.1021/acs.jpca.6b11437
4. *Kritzing E.C., Bauer F.F., du Toit W.J.* // J. Agric. Food Chem. 2013. V. 2. № 61. P. 269. dx.doi.org/10.1021/jf303665z
5. *Saito S., Kawabata J.* // J. Agric. Food Chem. 2004. V. 26. № 52. P. 8163.
6. *Winterbourn C.C., Metodiewa D.* // Methods Enzymol. 1995. № 251. P. 81.
7. *Gambut A., Han G., Peterson A.L., Waterhouse A.L.* // Am. J. Enol. Vitic. 2015. № 66. P. 411.
8. *Wang Y., Qiao M., Miely J.J., Asmis L.M., Asmis R.* // Free Radic. Biol. Med. 2006. № 41. P. 775.
9. *Schafer F.Q., Buettner G.R.* // Free Radic. Biol. Med. 2001. V. 11. № 30. P. 1191.
10. *Anderson M.E.* // Chem. Biol. Interact. 1998. № 112. P. 1.
11. *Penninckx M.J.* // Enzyme Microb. Technol. 2000. № 26. P. 737.
12. *Messens J., Collet J.F.* // Antioxidants & Redox Signaling. 2013. V. 18. № 13. P. 1205. https://doi.org/10.1089/ars.2012.5156
13. *Sies H.* Oxidative Stress. L.: Academic Press. 1985. P. 1.
14. *Sies H., Jones D.P.* Encyclopedia of Stress. San Diego, CA.: Elsevier. 2007. V. 3. P. 45.
15. *Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B.* // Free Radic. Biol. Med. 2010. V. 49. № 11. P. 1603.
16. *Hopkins F.G., Morgan E.J.* // Biochem. J. 1936. V. 8. № 30. P. 1446.
17. *Hopkins F.G., Morgan E.J.* // Biochem. J. 1938. V. 3. № 32. P. 611.
18. *Kroemer G., Reed J.C.* // Nat. Med. 2000. V. 5. № 6. P. 513.
19. *Wu G., Fang Y.Z., Yang S., Lupton J.R., Turner N.D.* // J. Nutr. 2004. № 134. P. 489.
20. *Conway J.G., Neptun D.A., Garvey L.K., Popp J.A.* // Carcinogenesis. 1987. № 8. P. 999.
21. *Townsend D.M., Tew K.D., Tapiero H.* // Biomed. Pharmacother. 2003. V. 57. P. 145.
22. *Estrela J.M., Ortega A., Obrador E.* // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 2006. V. 43. № 2. P. 143. DOI 10.1080/10408360500523878
23. *Toyokuni S.* // Frontiers in pharmacology. 2014. V. 5. № 200. P. 1. DOI 10.3389/fphar.2014.00200
24. *Stavrovskaya A.A.* // Biochemistry (Mosc). 2000. V. 1. № 65. P. 95.
25. *Guo R., Yang G., Feng Z., Zhu Y., Yang P., Song H., Wang W., Huang P., Zhang J.* // Biomater. Sci. V. 6. № 5. P. 1238. DOI 10.1039/c8bm00094h
26. *Albrecht S.C., Barata A., Großhans J., Teleman A.A., Dick T.P.* // Cell Metabolism. 2011. № 14. P. 819. DOI 10.1016/j.cmet.2011.10.010
27. *Weschawalit S., Thongthip S., Phutrakool P., Asawanonda P.* // Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2017. № 10. P. 147.
28. *Altıntaş A., Davidsena K., Gardea C., Mortensena U.H., Brasen J.C., Sams T., Workman C.T.* // Free Radical Biol. Med. 2016. № 101. P. 143.
29. *Marinho H.S., Real C., Cyrne L., Soares H., Antunes F.* // Redox Biol. 2014. № 2. P. 535.
30. *Sies H.* // Redox Biol. 2017. № 11. P. 613.
31. *Winterbourn C.C., Hampton M.B.* // Free Radic. Biol. Med. 2008. V. 5. № 45. P. 549.
32. *Deutsch J.C., Santhosh-Kumar C.R., Kolhouse J.F.* // J. Chromatogr. A. 1999. № 862. P. 161.
33. *Petzolda H., Sadler P.J.* // Chem. Commun. 2008. P. 4413. DOI 10.1039/b805358h
34. *Singh B., Das R.S., Banerjee R., Mukhopadhyay S.* // Inorganica. Chimica. Acta. 2014. № 418. P. 51.
35. *Chatgililoglu C., Bowry V.W.* // J. Org. Chem. 2018. V. 83. № 16. P. 9178. DOI 10.1021/acs.joc.8b01216
36. *Abedinzadeh Z., Gardes-Albert M., Ferradini C.* // Can. J. Chem. 1989. № 67. P. 1247.

37. Зинатуллина К.М., Касаикина О.Т., Кузьмин В.А., Храмеева Н.П., Шапиро Б.И. // Изв. АН. Серия химич. 2017. № 7. С. 1300.
38. Зинатуллина К.М., Храмеева Н.П., Касаикина О.Т., Кузьмин В.А. // Изв. АН. Серия химич. 2018. № 4. С. 726. DOI 10.1007/s11172-018-2129-0
39. Зинатуллина К.М., Храмеева Н.П., Касаикина О.Т., Шапиро Б.И., Кузьмин В.А. // Изв. АН. Серия химич. 2017. № 11. Р. 2145. DOI 10.1007/s11172-017-1995-1
40. Zinatullina K.M., Khrameeva N.P., Kasaikina O.T. // Bulg. Chem. Comm. 2018. V. 50. Special Issue C. P. 25.
41. Зинатуллина К.М., Касаикина О.Т., Кузьмин В.А., Храмеева Н.П., Шапиро Б.И. // Изв. АН. Серия химич. 2016. № 12. Р. 2825.
42. Ellman G.L. // Arch. Biochem. Biophys. 1959. № 82. P. 70.
43. Sirick A.V., Pliss R.E., Rusakov A.I., Pliss E.M. // Oxidation Commun. 2014. V. 37. № 1. P. 37.
44. Nagy P., Ashby M.T. // J. Am. Chem. Soc. 2007. V. 129. № 45. P. 14082.
45. Hellwege K.-H., Madelung O., Martienssen W., Landolt-Bornstein // Springer-Verlag. 1983. № 13. P. 308.