

УДК : 615.272.4.014.425 : 616.27.47

Чекман І.С.,
Максимчук О.О.,
Горчакова Н.О.,
Беленічев І.Ф.,
Павлов С.В.

ВПЛИВ ЯКТОНУ НА ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ ТА ПРОТЕЇНСИНТЕЗУ У ЩУРІВ ПРИ ФТОРИДНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (м. Київ)

Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

Резюме. В експериментах на щурах при моделюванні фторидної інтоксикації (натрію фторид, фторурацил) встановлений протекторний вплив яктону щодо показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, енергетичного метаболізму (показників аденілової, креатинфосфокіназної систем, гліколізу, циклу Кребсу) та протеїнсинтезу в міокарді.

Ключові слова: яктон, натрію фторид, фторурацил, прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз, енергетичний метаболізм, протеїнсинтез.

Широке застосування фторорганічних сполук в медичній практиці ставить питання не лише щодо поширення кола їх впровадження, але також спрямовує експериментаторів і клініцистів на підвищення рівня їх безпечності. Відомо, що фторурацил входить в більшість схем лікування в онкології і гематології, а натрію фторид використовують в стоматологічній практиці. Разом з тим, слід зазначити, що при їх передозуванні можлива блокада гліколізу, порушення окислювального фосфорилування прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що потребує включення засобів корекції метаболізму, до яких належать і похідні янтарної кислоти [10, 11, 12, 13, 14].

Проведеними попередніми дослідженнями встановлено, що сукцинвмісна сполука яктон, яка синтезована в Інституті органічної хімії НАН України, має протекторні властивості при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації, щодо показників гемодинаміки в експериментах на кролях [6, 7]. Проведеними дослідженнями, а також даними літератури при доксорубіциновій кардіоміопатії порушуються процеси перекисного окислення ліпідів [16, 17, 18]. Яктон має не тільки проявляє антиоксидантні властивості, але також стимулює процеси протеїнсинтезу [4, 12].

Метою роботи: визначення протекторної дії яктону щодо біохімічних показників при док-

сорубіциновій кардіоміопатії, інтоксикації фторурацилом, натрію фторидом в експериментах на щурах.

Матеріали і методи дослідження

Досліди виконані на щурах лінії Вістар масою 220–240 г, отриманих з віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Досліджуваних тварин тримали на однакових раціонах, в звичайних умовах віварію. Їх утримання відповідало правилам, прийнятим Європейською конвенцією по захисту хребетних тварин, використовуваних для наукових цілей, згідно Методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [5].

Тканини серця гомогенізувалися на холоді, в сольовому ізотонічному середовищі (0,15 М КСІ) при температурі +4°C, за допомогою скляного гомогенізатора, в співвідношенні тканина-сольовий розчин 1:40. Безбілковий екстракт отримували додаванням гомогената тканини серця в хлорну кислоту (0,6 М) з подальшою нейтралізацією (5,0М) калію карбонатом [8]. Для оцінки інтенсивності вільнорадикального окиснення міокарду (ВРО) визначали маркери окислювальної модифікації білка — альдегідфенілгідрозони (АФГ) і карбоксифенілгідрозони (КФГ). Стан антиоксидантної системи оцінювали за активності супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГПП), глутатіонпредуктази (ГР). Визначен-

ня активності СОД проводили по методиці Чеварі із співавторами із застосуванням феназинметансульфату і нітросинього тетразолію [9]. Активність ГПР визначали по методиці в тесті з гідроперекисом тер-бутилу [8].

Стан вуглеводно — енергетичного обміну (продукція і транспорт енергії) визначали по рівню найбільш значущих інтермедіатів — АТФ, АДФ, АМФ, лактату, пірувату, малату, ізоцитрату, глікогену, глюкозо-6-фосфату, а також, за активністю цитозольної і мітохондріальної креатинфосфокінази (КФК-цт; КФК-мх). Активність компенсаторного шунта енергопродукції — малат аспартатного шунта, судили за активності малатдегідрогенази (МДГ) і вмісту малату, аспартату і глутамату. Продукцію, метаболізм і транспорт NO визначали за активністю NO-синтази (NOS), вмісту нітротирозину, нітратів, аргініну, метіоніну, цистеїну, рівню сумарних SH-груп і активності глутатіонредуктази. Стабільні метаболіти NO визначали по рівню нітратів в реакції Грісса, активність NOS визначали по різниці між швидкістю окислення NADPH, реєстрованою флюорометрично, в двох паралельних зразках, як не вміщуючому, так і що містить інгібітор NOS - N - нітро-L-аргінін [3].

Про репаративні процеси в міокарді судили за рівнем білку цитоплазми та мітохондріального білку, коефіцієнту білок/вільні амінокислоти, білок /сечовина. Про наявність ішемічного пошкодження міокарду судили за гіперферментації МВ-КФК.

Показники окислювальної модифікації білка в тканинах міокарду визначали за методом В.Halliwel по взаємодії окислених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідрозином (2,4-ДНФГ) і утворенням альдегідфенілгідрозонів і карбоксилфенілгідрозонів, що мають спектр поглинання при 274 нм 363 нм відповідно. Нітротіразин визначали в гомогенаті серця твердофазним імуносорбентним методом за набором фірми ELISA і виражали в нм/г тканині [16]. Активність МВ-КФК в сироватці крові, а також КФК-цт і КФК-мх в міокарді визначали після хроматографічного розділення, за оптичним тестом Варбурга [1]. Вміст малату визначали за методом Хохорста за спадом НАДН при 340 нм [8]. Вміст ізоцитрату та пірувату визначали за методом Цоха-Ломпрехта по спаду НАДН при 340 нм [8]. Аденілові нуклеотиди визначали за методом загальноприйнятої тонкошарової хромато-

графії. Концентрацію аргініну, аспартату, метіоніну, цистеїну і глутамату визначали методом тонкошарової хроматографії з подальшою спектрофотометрією елюату. Вміст сумарних SH-груп визначали спектрофотометрично за реакцією з 5,5-дитіобіс-7-нітробензойною кислотою. Концентрацію білка оцінювали за методом Бредфорда [8]. Натрію фторид вводили внутрішньоочеревинно в дозі 10 мг/кг [13], фторурацил — внутрішньоочеревинно в дозі 180 мг/кг [15], яктон вводили в дозі 357 мг/кг за 1 годину до введення натрію фториду та фторурацилу. Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента, застосовуючи стандартний пакет програм статистичної обробки результатів версії Microsoft Office Excel 2003.

Результати та їх обговорення

При розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії і інтоксикації фторидами за даними порушень вмісту біохімічних показників можна стверджувати про розвиток в міокарді гіпоксії та ішемії.

При фторидній інтоксикації фторурацилом і натрієм фторидом, спостерігалось пригнічення процесів синтезу оксиду азоту, який виконує в умовах ішемії міокарду роль ендотеліопротективного і кардіопротективного чинника, про що свідчило зменшення активності NO-синтази, зниження продукції стабільних метаболітів оксиду азоту — нітратів на тлі дефіциту субстрата синтезу L-аргініну (табл.1) Паралельно реєструвалось порушення транспорту оксиду азоту — зниження рівня тіовміщуючих амінокислот і сумарної кількості відновлених тіолів білкових молекул. Загальновідомо, що NO є нестабільним, короткоживучим радикалом і для його стабілізації та подальшого транспортування передбачені такі механізми, як утворення з тіовміщуючими низькомолекулярними сполуками (глутатіон, цистеїн, метіонін) стійких тіонітрозольних комплексів [12]. В умовах дефіциту тіольних сполук (оксидативний стрес, ішемія, інтоксикації, печінкова недостатність тощо) порушується транспорт NO, оскільки він піддається атаці АФК, як супероксидрадикал і гидроксилрадикал з перетворенням на цитотоксичний продукт — пероксинітрит. При цьому спостерігається посилення ішемічного пошкодження кардіоміоцитів, інтенсифікація оксидативного і нітрузуючого стресу. Рівень тіолів регулюється ферментом глутатіонредуктазою. Яктон при гіпоксії

відновлював деякою мірою активність NO-синтази і рівень L-аргініну, а також надавав захисну дію відносно транспорту NO, за рахунок збереження відновлених тіолів (таблиця 1). Так було встановлено, що яктон при інтоксикації доксорубіцином, натрієм фторидом, фторурацилом підвищував рівень відновлених тіолових груп, як в результаті прямої антиоксидантної дії, і внаслідок підвищення активності антиоксидантних ферментів — глутатіонредуктази. Крім того, можна припустити, що яктон сам може переносити NO, утворюючи з ним стабільні тіонітрозильні комплекси. Тим самим, яктон запобігає перетворенню NO під дією АФК в пероксинітрит.

Фторурацил і натрію фторид викликав порушення енергетичного метаболізму в міокарді, активізацію гліколізу, дискоординацію в циклі Кребса, виснаження вуглеводних резервів, гальмування компенсаторних шунтів енергії. Яктон посилював продукцію АТФ за рахунок інтенсифікації аеробних процесів. Також яктон зменшував активність малопродуктивного анаеробного гліколізу, про що свідчило зниження рівня лактону, нормалізував окиснення в циклі Кребса на дикарбоновому (підвищення рівня малата), особливо трикарбоновому (підвищення рівня ізоцитрату) ділянках та в дихальному ланцюзі (активність цитохром-С-оксидази) (табл. 2). Важливим моментом в механізмі енерготропної дії

яктону є його активуючий вплив на компенсаторний малат — аспартатний шунт. Малат — аспартатний шунт здійснює перенесення відновлених еквівалентів, що утворюються в цитоплазмі під час гліколізу в мітохондрії в умовах ішемії. НАДН⁺, що міститься в цитоплазмі в умовах пониженого вмісту кисню, використовується для перетворення щавлевооцтової кислоти в малат, і цей малат проникає в мітохондрію і бере участь в експорті α-кетоглутарату. Малат в мітохондріях перетворюється на щавлевооцтову кислоту з утворенням НАДН, доступного для електронтранспортного ланцюга (з 2 протонів утворюється 3 молекули АТФ). Щавлевооцтова кислота, яка утворилася з малата перетворюється в α-кетоглутарат і аспартат. α-Кетоглутарат виходить з мітохондрій в обмін на малат, а аспартат обмінюється на глутамат. Перенесення відбувається за рахунок градієнту глутамату та високого внутрішньомітохондріального співвідношення глутамат/аспартат. Співвідношення НАДН/НАД⁺ і малат/щавлевооцтова кислота регулюється малатдегідрогеназою (МДГ).

Фторурацил і натрію фторид гальмували малат-аспартатний шунт, що виражалось в зниженні активності МДГ, зменшенні рівня малату, аспартату і глутамату. В той час яктон уповільнював гальмування активності малат-аспартатного шунта, про що свідчить підвищення активності МДГ, збільшення вмісту ма-

ТАБЛИЦЯ 1

ВПЛИВ ЯКТОНУ НА ПОКАЗНИКИ СИНТЕЗУ, МЕТАБОЛІЗМУ І ТРАНСПОРТУ NO В МІОКАРДІ ЩУРІВ ПРИ ВНУТРІШНЬООЧЕРЕВИННОМУ ВВЕДЕННІ ЩУРАМ В УМОВАХ ІНТОКСИКАЦІЇ ФТОРУРАЦИЛОМ І НАТРІЮ ФТОРИДОМ (M±m)

Досліджувані показники	Інтактні	ФУ	НФ	Яктон+ФУ	Яктон+НФ
Активність NO-синтази, мкм/мг/хв	34,3±1,2	20,1±0,4*	24,2±0,6*	27,0±0,5**	31,2±1,7**
L-аргінін, мкм/г	10,0±0,7	7,3±0,2*	7,8±0,3*	10,0±0,4**	9,1±0,2**
Метіонін, мкм/г	5,2±0,11	3,8±0,04*	4,1±0,03*	5,1±0,03**	5,0±0,12**
Цистеїн, мкм/г	2,1±0,06	1,4±0,03*	1,67±0,08*	1,9±0,04**	2,2±0,03**
Загальні відновлені SH-групи, мкм/г	151,3±6,2	100,7±5,28	118±3,4*	135,1±6,2*	145±3,5**
Активність Глутатіонредуктази (ГР), мкм/мг/хв	20,1±0,65	11,2±0,4*	14,1±0,78*	19,1±0,3**	20,4±0,3**

* P < 0,05 при порівнянні впливу фторурацилу, натрію фториду з інтактними тваринами

** P < 0,05 при порівнянні впливу яктону на ефект фторурацилу, натрію фториду

ФУ — фторурацил

НФ — натрію фтори

ТАБЛИЦЯ 2

ВПЛИВ ЯКТОНУ НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНО- ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ І МАЛАТ-АСПАРТАТНОГО ШУНТА В УМОВАХ ІНТОКСИКАЦІЇ ФТОРУРАЦИЛОМ, НАТРІЮ ФТОРИДОМ ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Інтактні	ФУ	НФ	Яктон+ФУ	Яктон+НФ
АТФ, мкм/г	3,4±0,1	2,0±0,11*	2,8±0,13*	2,7±0,13**	3,0±0,11**
АДФ, мкм/г	0,611±0,04	0,3±0,08*	0,5±0,06*	0,58±0,05**	0,6±0,05**
АМФ, мкм/г	0,15±0,01	0,2±0,06*	0,18±0,01*	0,17±0,03**	0,16±0,02**
Глікоген	10,2±0,8	2,5±0,13*	4,2±0,11*	7,4±0,12**	8,7±0,13**
Глюкоз-6-фосфат, мкм/г	0,850±0,05	0,41±0,05*	0,68±0,04*	0,6±0,03**	0,74±0,07**
Лактат, мкм/г	2,58±0,21	7,9±0,18*	5,5±0,18*	3,5±0,15**	3,1±0,16**
Піруват, мкм/г	0,16±0,03	0,1±0,03*	0,13±0,02*	0,15±0,02**	0,17±0,04**
Ізоцитрат, мкм/г	0,61±0,04	0,4±0,03*	0,52±0,03*	0,51±0,04**	0,59±0,03**
Малат, мкм/г	0,77±0,023	0,45±0,015*	0,6±0,02*	0,63±0,01**	0,7±0,04**
МДГ, мкм/г/мин	7,9±0,07	5,9±0,02*	6,3±0,04*	6,9±0,04**	7,5±0,07**
Глутамін, мкм/г	26,7±0,2	20,1±0,12*	22,4±0,14*	26,1±0,14**	26,6±0,11**
Аспартат, мкм/г	17,4±0,15	13,0±0,14*	15,3±0,11*	16,3±0,12**	17,4±0,13**
Кфк-цт, мкм/мг/хв	2,0±0,04	1,1±0,04*	1,6±0,05*	1,7±0,04**	1,9±0,02**
Кфк-мх, мкм/мг/хв	0,9±0,06	0,55±0,02*	0,7±0,04*	0,74±0,03**	0,85±0,05**
Цитохром-с-оксидаза, мкм/мг/хв	6,2±0,1	3,8±0,25*	5,3±0,14*	5,4±0,18**	6,1±0,09**
Мв-кфк, ммол/л/ч (сироватка крові)	0,04±0,002	0,12±0,04*	0,08±0,002*	0,06±0,003**	0,05±0,001**

ТАБЛИЦЯ 3

ВПЛИВ ЯКТОНУ НА ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ, ОКИСЛЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКА, ПРОТЕЇНСИНТЕЗА В МІОКАРДІ В УМОВАХ ІНТОКСИКАЦІЇ ВИКЛИКАНОЇ ФТОРУРАЦИЛОМ, НАТРІЮ ФТОРИДОМ ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Інтактні	ФУ	НФ	Яктон+ФУ	Яктон+НФ
СОДИ, у.е./мг/хв	271,8±10,7	174,3±7,3*	200,1±4,3*	210,3±8,5**	248,4±3,7**
ГПР, мкм/мг/хв	151,7±4,2	108,4±2,7*	121,2±3,3*	135,4±3,4**	146,9±2,35**
АФГ, у.е./г білка	7,6±0,5	18,5±0,89*	14,5±0,73*	10,9±0,65**	9,3±0,33**
КФГ, у.е./г білка	11,7±0,63	27,1±0,98*	23,8±0,85*	19,8±0,58**	15,2±0,43**
Белок-цт, міліграм/г	110±2,5	80,2±1,3*	86,4±1,3*	105,3±2,1**	107,2±3,1**
Белок-мх, міліграм/г	15,8±1,1	8,3±1,3*	10,1±1,25*	12,7±1,2**	12,8±2,3**
Коефіцієнт білок/сечовина	34,31	25,2*	29,1*	33,4**	32,8**
Коефіцієнт білок/амінокислот	55,6	41,4*	48,6*	52,8**	53,9**

лату, аспартату і глутамату. Яктон збільшував не тільки продукцію енергії, але і її транспорт, що ствержене збільшенням активності мітохондріальної креатинфосфокінази (КФК-мх). Біохімічними дослідженнями сироватки крові було виявлено зменшення гіперферментемії серцевого ізоензиму креатинфосфокінази (МВ-КФК), що підтверджувало протишкідливу дію яктону.

Фторурацил і натрію фторид пригнічували антиоксидантну систему і сприяли розвитку оксидативного стресу [2,10]. Так, спостерігалось пригнічення активності СОД і підвищення рівня маркерів окислювальної модифікації білка АФГ і КФГ в міокарді. Яктон мав значний антиоксидантний ефект, що виявлялося в підвищенні активності СОД, глутатіонредуктази, зниженні маркерних продуктів - АФГ і КФГ (табл. 3).

Фторурацил і натрію фторид пригнічують також продукцію білку в міокарді, що характеризувалося зниженням кількості цитоплазматичного і мітохондріального білку, зменшенням коефіцієнту білок/сечовина і, особливо, коефіцієнту білок/вільні амінокислоти. Яктон,

введений тваринам на фоні фторурацилу і натрію фториду стимулював процеси адаптивного протеїнсинтезу, що свідчило про наявність у яктона репаративних властивостей (табл. 3). Отримані результати експериментальних досліджень впливу яктону на фоні фторидної інтоксикації стверджують про наявність у препарату кардіопротективних, антиоксидантних, антиапоптотичних властивостей.

Висновки

1. Фторидна інтоксикація, яку викликали введенням щурам фторурацилу і натрію фториду, характеризується підвищенням ліпідної пероксидації, розвитком оксидативно-нітрозуючого стресу, пригніченням антиоксидантної та тіолдисульфідної системи, синтезу та утворення енергії і протеїнсинтезу.
2. Яктон на фоні фторидної інтоксикації проявляв антиоксидантну, антиапоптотичну, енерготропну властивість. Також яктон активізував роботу малат-аспартатного шунта, що лежить в основі його кардіопротекторної дії.

ВЛИЯНИЕ ЯКТОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРООКСИДАНТНО - АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И ПРОТЕИНСИНТЕЗА У КРЫС ПРИ ФТОРИДНЫХ ИНТОКСИКАЦИЯХ

И.С. Чекман, А.А. Максимчук, Н.А. Горчакова, И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов

Резюме. В экспериментах на крысах при моделировании фторидной интоксикации (натрия фторид, фторурацил) установлено протекторное влияние яктона относительно показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, энергетического метаболизма (показателей адениловой креатинфосфокиназной систем, гликолиза, цикла Кребса) и протеинсинтеза в миокарде.

Ключевые слова: яктон, натрия фторид, фторурацил, прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз, энергетический, NO метаболизм, протеинсинтез.

YAKTON INFLUENCE ON PROOXIDANT - ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS ENERGETIC METABOLISM AND PROTEINSYNTHESIS IN THE RATS IN THE CONDITIONS OF FLUORIDE INTOXICATION

I.S. Chekman, O.O. Maximchuk, N.O. Gorchakova, I.F. Belenichev, S.V. Pavlov

Abstract. In the experiments on the rats in the conditions of fluoride intoxication' modeliny it stated yakton protective effect on the prooxidant-antioxidant homeostasis, energetic metabolism (adenylate, creatinphosphokinase system, glycolysis, Crebs' cycle), NO-metabolism, proteinsynthesis data in the myocardium.

Key words: yakton, sodium fluoride, fluorouracilum, prooxidant-antioxidant homeostasis, energetic metabolism, proteinsynthesis

ЛІТЕРАТУРА

1. Асатиани В. С. Ферментные методы анализа. - М : Наука, 1969. - 739 с.
2. Беленичев И. Ф., Губский Ю. И., Левицкий Е. Л. И др. Токсикологические последствия окислительной модификации белка при различных патологических состояниях // Совр. пробл. токсикол. - 2005. - № 3. - С. 20-27.
3. Викторов И. В. Роль оксида азота и других свободных радикалов при ишемии головного мозга // Вестн. Рос. акад. мед. наук. - 2000. - №4. - С. 5-9.
4. Горчакова Н.О., Чекман І. С., Беленічев І. Ф., Павлов С. В., Максимчук О.О. Зміни показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та протеїнсинтезу у щурів під впливом яктону за умов доксорубіцинової кардіоміопатії // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболітних коректорів, органопротекторів, доказова медицина. IV Всеукр. наук. - практ. конф. з клін.фармакол., присвяч.90-річчю професора О.О. Столярчука - Вінниця, 2010. - С. 194-196.
5. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации / Под ред. член - корр. АМН Украины А. В. Стефанова. - К. : Авиценна, 2007. - 568 с.
6. Максимчук О. О. Вплив яктону на показники кардіо- та системної гемодинаміки у кролів // Наук. вісник Нац. мед. унів. ім. О.О. Богомольця. - 2007. - № 4 - С. 59-61.
7. Максимчук О. О. Вплив фторурацилу та яктону на показники кардіо- та системної гемодинаміки у кролів при доксорубіцинової кардіоміопатії // Ліки України. - 2009. - № 3. - С. 124-126.
8. Прохорова М. И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). - Л : Изд - во Ленинградского университета. - 1989. - 272 с.
9. Чевери Сью Чабі І., Секей І. Роль супероксиддисметази в окислительных процессах в клетке и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. - 1988. - № 11. - С. 678-681.
10. Чекман І. С., Беленичев И. Ф., Мазур А. И. и др. Сравнительная оценка влияния тиотриазолина, PBN, N-ацетилцистеина на повреждающее действие нитрозирующего стресса in vitro // Ліки. -2007. - №3-4 - С. 69 -75.
11. Чекман І. С., Горчакова Н. О. Кардіологічні властивості суфану - нового неглікозидного кардіотоніка // Ліки. - 1997. - №6. - С. 17-22.
12. Чекман І. С., Горчакова Н. О., Беленічев І. Ф., Максимчук О. О., Павлов С. В. Експериментальне обґрунтування застосування яктону для корекції мітохондріальної дисфункції в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії // Доп. Нац. акад. наук України - 2010. - № 5. - С. 193-199.
13. Чекман І. С., Горчакова Н. О., Французова С. Б., Нагорная Е. А. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции - К : Полиграф плюс, 2009. - 155 с.
14. Яковлева І. Ю., Беленічев І. Ф. Нейропротективна дія яктону // Вісн. пробл. біол. і мед. - 2009. - Вип. 1. - С. 145-150.
15. Arellano M., Malet Mauko M., Martino R., Gires P. The anticancer drug 5-fluorouracil is metabolized by the isolated perfused rat liver and in rats into highly toxic fluoroacetate // Br. J. Cancer. - 1998. - Vol. 77. - P. 79-86.
16. Halliwell B., Jutteridge M. C. Free radical in Biology and Medicine. Oxford: Clarendon Press. - 1999. - 320 p.
17. Kolaric K., Bradamante V., Cervek Ch. et al. A phase II trial cardioprotection with cardioxane (ICRF - 187) in patients with advanced breast cancer receiving 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide // Oncology - 1995. - Vol. 52. - P. 251-255.
18. Hrelia S., Fiorentini D., Maraldi T. et al. Doxorubicine induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes // Biochem. Biophys. Acta. - 2005. - Vol. 64 - P. 139-145.