

УДК 612:001.891.53:615.22

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В ТКАНЯХ СЕРДЦА КРЫС С КАРЦИНОМОЙ WALKER-256 ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА И 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА В СОЧЕТАНИИ С ДОКСОРУБИЦИНОМ И ПАКЛИТАКСЕЛОМ

**Костина Ю.А., Сипров А.В., Кузнецова В.А., Волкова Н.Д., Макарова М.Ю.,
Вашуркина И.М.**

*ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,
Саранск, e-mail: alek-s13@mail.ru*

Проведен анализ изменения показателей перекисного окисления липидов и системы глутатиона в тканях сердца крыс с карциномой WALKER-256 под влиянием производных пириимидина и 3-гидрокси-пиридина – ксимедона и мексидола в сравнении с кардиооксаном при химиотерапии доксорубицином и паклитакселом. Исследование проводилось на 100 крысах линии Wistar массой 150–250 г. Доксорубицин (4 мг/кг) и паклитаксел (6 мг/кг) вводили внутривенно однократно. Ксимедон и мексидол вводили внутримышечно в дозах 100 и 50 мг/кг соответственно, кардиооксан – внутривенно в дозе 80 мг/кг за 20 минут до введения цитостатиков. Установлено, что на 14-е сутки эксперимента мексидол и ксимедон уступают кардиооксану в препятствии росту продуктов перекисного окисления липидов в сердце. При дальнейшем наблюдении мексидол и комбинация ксимедона с мексидолом в отличие от кардиооксана проявили большую стабильность в торможении процессов липопероксидации, предупреждая падение уровня восстановленного глутатиона и препятствуя росту малонового диальдегида в тканях сердца.

Ключевые слова: доксорубицин, паклитаксел, ксимедон, мексидол, липопероксидация, глутатион

CHANGES OF LIPID PEROXIDATION AND GLUTATHIONE SYSTEM IN CARDIAC TISSUES OF RATS WITH WALKER-256 CARCINOMA IN USE OF PYRIMIDINE AND 3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVES WITH DOXORUBICIN AND PACLITAXEL

**Kostina Y.A., Siprov A.V., Kuznetsova V.A., Volkova N.D.,
Makarova M.Y., Vashurkina I.M.**

Mordovia State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk, e-mail: alek-s13@mail.ru

We have analysed changes of lipid peroxidation and glutathione system indicators in cardiac tissues of rats with Walker-256 carcinoma at the influence of pyrimidine and 3-hydroxypyridine derivatives – xymedon and mexidol, in comparison with kardioxane at the chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel. The study has been carried out in 100 female Wistar rats, weighing 150–250 g. Doxorubicin (4 mg/kg) and paclitaxel (6 mg/kg) were administered intraperitoneally once. Xymedon (100 mg/kg) and mexidol (50 mg/kg) were administered intramuscularly. Kardioxan (80 mg/kg) was administered intraperitoneally 20 min before the administration of cytostatics. Mexidol and xymedon prevent the increase of lipid peroxidation products in the heart less than kardioxan on the 14th day of the experiment. Then, on the 22nd day of the experiment, mexidol and combination of xymedon with mexidol are more effective in lipid peroxidation inhibition, than kardioxan. These substances prevent the decrease of reduced glutathione and increase of malon dialdehyde in cardiac tissues.

Keywords: doxorubicin, paclitaxel, xymedon, mexidol, lipid peroxidation, glutathione

Антрациклиновые антибиотики широко используются в современной онкологической практике. Важным дозозимитирующим фактором при их применении является кардиотоксичность, связанная с индукцией окислительного стресса. Существенным фактором повышения риска кардиотоксичности антрациклинов является комбинированная химиотерапия с таксанами [2]. Повышение в сыворотке крови уровня продуктов липопероксидации при применении доксорубицина может быть использовано для оценки развивающейся кардиотоксичности [8]. С другой стороны, показана патогенетическая значимость истощения уровня восстановленного глутатиона в реализации кардиотоксических эффектов доксорубици-

на [3]. В настоящее время в качестве основного кардиопротектора при использовании антрациклинов применяют кардиооксан, высокая стоимость которого ограничивает его широкое применение. В проведенных ранее исследованиях показано, что производные 3-гидроксипиридина ограничивают рост продуктов липопероксидации в сыворотке крови крыс при введении цисплатина и доксорубицина [5], а также при химиолучевой терапии у мышей с карциномой легкого Льюиса [6]. В связи с этим **целью настоящего исследования** явилось оценка изменения показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы глутатиона (в качестве маркеров кардиотоксичности) в тканях сердца крыс с карциномой WALKER-256

при использовании производных пиримидина и 3-гидроксипиридина – ксимедона и мексидола в сравнении с кардиооксаном на фоне химиотерапии доксорубицином и паклитакселом.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 100 крысах-самках линии Wistar массой 150–250 г разведки питомника НЦБМТ РАМН «Столбовая». Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях

вивария Мордовского государственного университета при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Суспензию клеток карциномы WALKER-256 (W-256) (10^6 клеток в растворе Хенкса) перевивали под кожу хвоста. Животные были распределены на 7 групп. Дизайн исследований представлен в табл. 1.

Таблица 1

Дизайн исследований

Группы животных	Режим эксперимента
Интактные животные ($n = 7$)	Опухолевые клетки W-256 не вводили, лекарственная терапия не проводилась
1-я – опухолевый штамм W-256 (контроль) ($n = 12$)	$1 \cdot 10^6$ опухолевых клеток W-256 под кожу хвоста
2-я – W-256, Доксорубин – W-256 + ДР ($n = 12$)	$1 \cdot 10^6$ опухолевых клеток W-256, доксорубин внутривенно в дозе 4 мг/кг на 11-е сутки после имплантации опухолевых клеток
3-я – W-256, Доксорубин, Паклитаксел – W-256 + ДР + ПТ ($n = 14$)	$1 \cdot 10^6$ опухолевых клеток W-256, доксорубин в дозе 4 мг/кг и паклитаксел в дозе 6 мг/кг внутривенно на 11-е сутки после имплантации опухолевых клеток
4-я – W-256, Доксорубин, Паклитаксел, Ксимедон 100 мг/кг – W-256 + ДР + ПТ + Ксимедон ($n = 14$)	Так же, как и в 3-й группе, ксимедон внутримышечно в дозе 100 мг/кг ежедневно, начиная с 11-х суток эксперимента, 10 суток
5-я – W-256, Доксорубин, Паклитаксел, Мексидол 50 мг/кг – W-256 + ДР + ПТ + Мексидол ($n = 14$)	Так же, как и в 3-й группе, мексидол внутримышечно в дозе 50 мг/кг ежедневно, начиная с 11-х суток эксперимента, 10 суток
6-я – W-256, Доксорубин, Паклитаксел, Кардиооксан 80 мг/кг – W-256 + ДР + ПТ + Кардиооксан ($n = 14$)	Так же, как и в 3-й группе, кардиооксан внутривенно в дозе 80 мг/кг за 20 мин до введения цитостатиков, на 11-е сутки опыта
7-я – W-256, Доксорубин, Паклитаксел, Мексидол 50 мг/кг, Ксимедон 100 мг/кг – W-256 + ДР + ПТ + Мексидол + Ксимедон ($n = 14$)	Так же, как и в 3-й группе, мексидол в дозе 50 мг/кг и ксимедон в дозе 100 мг/кг ежедневно внутримышечно, начиная с 11-х суток эксперимента, 10 суток

Исследование проводили на 14-е и 22-е сутки эксперимента. Для этого по 6–7 животных из каждой группы в указанные сроки выводили из опыта под общей анестезией тиопенталом натрия. Для оценки изменений состояния процессов ПОЛ в гомогенатах сердца спектрофотометрически определяли содержание диеновых (ДК), триеновых конъюгатов (ТК), оснований Шиффа (ОШ) [7], уровень малонового диальдегида (МДА) (в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) с использованием набора реактивов для определения ТБК-активных продуктов фирмы «Агат-Мед» (Москва); для оценки изменений в системе глутатиона определяли концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ) [4], активность глутатион-редуктазы (ГР) [1], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) (с использованием набора реактивов фирмы «Sentinel», Италия). При статистической обработке результатов исследования определяли показатели средних арифметических значений (M), стандартных ошибок средних арифметических (m). Нормальность распределения проверяли с использованием теста Колмогорова–Смирнова. При условии соответствия нормальности распределения достоверность полу-

ченных различий сопоставляемых величин оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. При несоответствии нормальности распределения достоверность различий оценивали с использованием U-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На 14-е сутки эксперимента во 2-й группе (с монотерапией ДР) уровень МДА превышал показатель интактных животных на 57,8% и не отличался от такового в контроле (табл. 2). В 3-й группе (при сочетанной терапии ДР и ПТ) отмечался достоверный рост концентрации ДК и МДА на 12,8 и 85% соответственно по отношению к контролю и на 21,5 и 78,7% по сравнению со 2-й группой. В группах 4, 5, 6, 7 (с дополнительным введением ксимедона, мексидола, кардиооксана, а также ксимедона

с мексидолом) уровень ДК достоверно снижался и не отличался от такового у интактных крыс. При этом уровень МДА тоже

снижался, однако наиболее значимо в группе с кардиооксаном – до показателя интактных животных (табл. 2).

Таблица 2

Количество продуктов перекисного окисления липидов в тканях сердца крыс с карциномой W-256 при введении ксимедона и мексидола на фоне химиотерапии доксорубицином и паклитакселом, ($M \pm m$)

Сроки исследования		Группы животных				Показатель			
		ДК, у.е.	ТК, у.е.	МДА, мкмоль/л	ОШ, у.е.				
Интактные		0,59 ± 0,03	0,39 ± 0,04	2,44 ± 0,26	0,12 ± 0,01				
1 – W-256 (контроль)	14-е сутки	0,7 ± 0,02 $p_1 < 0,01$	0,5 ± 0,08	3,72 ± 0,41 $p_1 < 0,05$	0,18 ± 0,03				
	22-е сутки	0,55 ± 0,03*	0,42 ± 0,002	3,5 ± 0,4 $p_1 < 0,05$	0,12 ± 0,003				
2 – W-256 + ДР	14-е сутки	0,65 ± 0,01 $p_2 < 0,05$	0,3 ± 0,004 $p_2 < 0,05$	3,85 ± 0,6 $p_1 < 0,05$	0,1 ± 0,002 $p_2 < 0,05$				
	22-е сутки	0,66 ± 0,003 $p_2 < 0,01$	0,31 ± 0,01 $p_2 < 0,01$	4,01 ± 0,2 $p_1 < 0,01$	0,1 ± 0,005 $p_2 < 0,05$				
3 – W-256 + ДР + ПТ	14-е сутки	0,79 ± 0,006 $p_{1,2,3} < 0,01$	0,31 ± 0,02 $p_2 < 0,05$	6,88 ± 0,67 $p_{1,2,3} < 0,01$	0,11 ± 0,01 $p_2 < 0,05$				
	22-е сутки	0,63 ± 0,01* $p_2 < 0,05$	0,54 ± 0,05* $p_{1,3} < 0,05$	5,31 ± 0,45 $p_{1,2,3} < 0,05$	0,16 ± 0,01* $p_{1,2,3} < 0,05$				
4 – W-256 + ДР + ПТ + ксимедон	14-е сутки	0,62 ± 0,006 $p_{2,3,4} < 0,05$	0,34 ± 0,002 $p_3 < 0,001$	3,76 ± 0,7 $p_4 < 0,01$	0,14 ± 0,001				
	22-е сутки	0,64 ± 0,004 $p_{2,3} < 0,05$	0,35 ± 0,002 $p_{2,3,4} < 0,001$	4,3 ± 0,26 $p_1 < 0,05$	0,12 ± 0,002* $p_{3,4} < 0,01$				
5 – W-256 + ДР + ПТ + мексидол	14-е сутки	0,64 ± 0,008 $p_{2,4} < 0,05$	0,31 ± 0,002 $p_{2,3,5} < 0,05$	3,46 ± 0,18 $p_{1,4} < 0,05$	0,11 ± 0,001 $p_{2,5} < 0,05$				
	22-е сутки	0,62 ± 0,01 $p_3 < 0,05$	0,33 ± 0,003 $p_{2,4,5} < 0,01$	4,11 ± 0,23 $p_{1,4} < 0,05$	0,11 ± 0,002 $p_{2,4,5} < 0,05$				
6 – W-256 + ДР + ПТ + кардиооксан	14-е сутки	0,6 ± 0,007 $p_{2,3,4,6} < 0,05$	0,35 ± 0,003 $p_3 < 0,01$	2,1 ± 0,13 $p_{2,3,4,5,6} < 0,05$	0,14 ± 0,003 $p_6 < 0,01$				
	22-е сутки	0,65 ± 0,007* $p_2 < 0,05$	0,34 ± 0,003 $p_{2,3,4,5} < 0,05$	4,22 ± 0,15* $p_1 < 0,001$	0,12 ± 0,001* $p_{3,4,6} < 0,05$				
7 – W-256 + ДР + ПТ + ксимедон + мексидол	14-е сутки	0,65 ± 0,006 $p_{2,4,5,7} < 0,05$	0,3 ± 0,03 $p_2 < 0,05$	3,7 ± 0,48 $p_{1,4,7} < 0,05$	0,1 ± 0,01 $p_{2,5,7} < 0,05$				
	22-е сутки	0,65 ± 0,01 $p_2 < 0,01$	0,3 ± 0,02 $p_{2,4,5} < 0,05$	4,1 ± 0,25 $p_{1,4} < 0,05$	0,09 ± 0,007 $p_{1,2,4,5,7} < 0,05$				

Примечания: p_1 – достоверность различий рассчитана по отношению к интактным животным; p_2 – к группе 1; p_3 – к группе 2; p_4 – к группе 3; p_5 – к группе 4; p_6 – к группе 5; p_7 – к группе 6; * – статистически значимые различия в группе на 22-е сутки по отношению к 14-м суткам, $p < 0,05$.

На 22-е сутки эксперимента в 3-й группе отмечалось повышение концентрации ТК на 38,5% по отношению к интактным животным и на 74% по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$). Уровень МДА превышал показатели интактных крыс и животных 2-й группы на 117 и 32% соответственно ($p < 0,05$).

При этом достоверно повышалось и содержание конечных продуктов – ОШ: на 33,3% и 60% по отношению к интактной группе и животным с монотерапией ДР соответственно (табл. 2). В 4, 5, 6 и 7-й группах концентрация ТК и ОШ, в отличие от МДА, достоверно снижалась до соответствующих

показателей интактных животных. Примечательно, что в группе с кардиооксаном на 22-е сутки эксперимента отмечался рост уровня МДА по сравнению с 14-ми сутками в 2 раза ($p < 0,05$), в отличие от 4, 5, 7-й групп. Предупреждение образования конечных продуктов ПОЛ – оснований Шиффа, которые образуются в результате реакций взаимодействия вторичных продуктов с физиологически важными аминами, свидетельствует о торможении процессов липопероксидации и, вероятно, обезвреживания вторичных метаболитов окислительной модификации макромолекул.

Концентрация ВГ снижалась во 2 и 3-й группах на 14-е сутки эксперимента на 32 и 26% соответственно по отношению к интактным животным на фоне снижения

активности Г-6-ФДГ (на 27 и 53% в группах с ДР и ДР + ПТ, $p < 0,05$, табл. 3). При этом в 3-й группе статистически значимо снижалась и активность ГР на 27% по сравнению с интактными животными. В 4, 5 и 7-й группах концентрация ВГ и активность ГР достоверно увеличивались и не отличались от таковых у интактных животных. Активность Г-6-ФДГ также достоверно повышалась по отношению к 3-й группе, однако в группе с мексидолом оставалась ниже на 20% по сравнению с интактными животными. В группе с кардиооксаном концентрация ВГ оставалась ниже интактного на 18,3% и повышалась лишь по отношению ко 2-й группе на 19,7% ($p < 0,05$) при отсутствии различий с 3-й группой (табл. 3).

Таблица 3

Изменения концентрации восстановленного глутатиона, активности глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в тканях сердца крыс с карциномой W-256 при введении ксимедона и мексидола на фоне химиотерапии доксорубицином и паклитакселом, ($M \pm m$)

Сроки исследования		Группы животных			Показатель		
		ВГ, ммоль/г ткани	ГР, ммоль/мин·г ткани	Г-6-ФДГ, МЕ/г ткани	ВГ, ммоль/г ткани	ГР, ммоль/мин·г ткани	Г-6-ФДГ, МЕ/г ткани
Интактные		2,3 ± 0,12	0,112 ± 0,01	9,52 ± 0,73			
1 – W-256 (контроль)	14-е сутки	2,13 ± 0,1	0,103 ± 0,01	7,9 ± 0,8			
	22-е сутки	2,59 ± 0,12	0,083 ± 0,005	8,41 ± 0,44			
2 – W-256 + ДР	14-е сутки	1,57 ± 0,06 $p_{1,2} < 0,01$	0,104 ± 0,002	6,97 ± 0,37 $p_1 < 0,05$			
	22-е сутки	2,26 ± 0,16*	0,095 ± 0,005	7,7 ± 0,4			
3 – W-256 + ДР + ПТ	14-е сутки	1,71 ± 0,14 $p_{1,2} < 0,05$	0,082 ± 0,004 $p_{1,3} < 0,05$	4,47 ± 0,57 $p_{1,2,3} < 0,01$			
	22-е сутки	1,78 ± 0,06 $p_{1,2,3} < 0,05$	0,104 ± 0,005*	6,26 ± 0,26* $p_{1,2,3} < 0,05$			
4 – W-256 + ДР + ПТ + ксимедон	14-е сутки	2,15 ± 0,14 $p_3 < 0,01$	0,096 ± 0,003 $p_{3,4} < 0,05$	8,47 ± 0,86 $p_4 < 0,01$			
	22-е сутки	2,14 ± 0,05 $p_{2,4} < 0,01$	0,108 ± 0,007	7,94 ± 0,46 $p_4 < 0,01$			
5 – W-256 + ДР + ПТ + мексидол	14-е сутки	2,02 ± 0,02 $p_3 < 0,001$	0,122 ± 0,003 $p_{3,4,5} < 0,001$	7,58 ± 0,33 $p_{1,4} < 0,05$			
	22-е сутки	2,06 ± 0,03 $p_{2,4} < 0,01$	0,105 ± 0,005*	8,14 ± 0,27 $p_4 < 0,001$			
6 – W-256 + ДР + ПТ + кардиооксан	14-е сутки	1,88 ± 0,07 $p_{1,3} < 0,05$	0,12 ± 0,01 $p_{4,5} < 0,05$	7,92 ± 0,49 $p_4 < 0,01$			
	22-е сутки	1,8 ± 0,06 $p_{1,2,3,5,6} < 0,05$	0,118 ± 0,006 $p_{2,3} < 0,05$	9,19 ± 0,5 $p_{3,4} < 0,05$			
7 – W-256 + ДР + ПТ + ксимедон + мексидол	14-е сутки	2,11 ± 0,08 $p_{3,4} < 0,05$	0,093 ± 0,003 $p_{3,6,7} < 0,05$	8,03 ± 0,28 $p_{3,4} < 0,05$			
	22-е сутки	2,2 ± 0,14 $p_{4,7} < 0,05$	0,143 ± 0,01* $p_{2,3,4,6} < 0,05$	9,53 ± 0,23* $p_{2,3,4,5,6} < 0,05$			

Примечания: p_1 – достоверность различий рассчитана по отношению к интактным животным; p_2 – к группе 1; p_3 – к группе 2; p_4 – к группе 3; p_5 – к группе 4; p_6 – к группе 5; p_7 – к группе 6; * – статистически значимые различия в группе на 22-е сутки по отношению к 14-м суткам, $p < 0,05$.

К 22-м суткам эксперимента в отличие от 2-й группы в 3-й группе концентрация ВГ и активность Г-6-ФДГ сохранялись низкими по отношению к соответствующим показателям интактных животных на 22,6 и 34,2% соответственно (табл. 3). В 4, 5 и 7-й группах концентрация ВГ и активность Г-6-ФДГ достоверно повышались и не отличались от таковых у интактных животных. На фоне кардиоксана активность Г-6-ФДГ также восстанавливалась до уровня исходного показателя, однако концентрация ВГ не возрастала и сохранялась на уровне таковой в группе ДР + ПТ. Подобные изменения могут быть связаны с повышенным расходом восстановленной формы трипептида, что косвенно свидетельствует о высокой активности свободнорадикальных процессов. Поскольку при этом не происходит адаптивного повышения активности ферментов восстановления глутатиона из окисленной формы – ГР и Г-6-ФДГ, данный факт можно расценить как прогностически неблагоприятный, поскольку расход ВГ может достичь критического уровня и привести к срыву функциональных возможностей системы глутатиона.

Заключение

Таким образом, наиболее эффективно тормозил активацию процессов липопероксидации на 14-е сутки эксперимента кардиоксан. Однако при дальнейшем наблюдении (на 22-е сутки опыта) в группе с кардиоксаном отмечался рост уровня МДА в тканях сердца, вероятно, в связи с истощением содержания восстановленного глутатиона. Мексидол и комбинация ксимедона с мексидолом предупреждали падение уровня восстановленного глутатиона, в отличие от кардиоксана, препятствовали повторной активации процессов перекисного окисления липидов и в итоге проявили большую стабильность в торможении липопероксидации в сердце в целом.

Список литературы

1. Верлан Н.В. Клинико-фармакологический анализ состояния системы глутатиона при церебральной ишемии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 37 с.
2. Гершанович М.Л. Кардиоксан: профилактика кардиотоксичности антрациклинов // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 4. – С. 482–488.
3. Кашуро В.А. Патогенетическое и диагностическое значение системы глутатиона в оценке цитотоксического

действия противоопухолевых препаратов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2009. – 45 с.

4. Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 69–72.
5. Сипров А.В., Микуляк Н.И., Кинзирская Ю.А. Антиоксиданты как средства снижения гематотоксичности химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей. – Пенза, 2012. – 298 с.
6. Сипров А.В., Вашуркина И.М., Масыгин В.А. Сравнительная оценка влияния средств с антиоксидантным действием на терапевтическую эффективность химиолучевой терапии и окислительный статус у мышей // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т.8, № 4. – С. 906–910.
7. Хышиктыев Б.С., Хышиктыева Н.А., Иванов В.Н. Методы определения продуктов перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха и их клиническое значение // Клиническая лабораторная диагностика. – 1996. – № 3. – С. 13–15.
8. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: A systematic review / J. Bryant, J. Picot, L. Baxter [et al.] // European journal of cancer. – 43 (2007). – P. 1959–1966.

References

1. Verlan N.V. Kliniko-farmakologicheskiy analiz sostoyaniya sistemy glutationa pri tserebralnoy ishemii. Moscow, 2008. 37 p.
2. Gershanovich M.L. Voprosy onkologii, 2004, T.50, no. 4, pp. 482–488.
3. Kashuro V.A. Patogeneticheskoe i diagnosticheskoe znachenie sistemy glutationa v otsenke tsitotoksicheskogo deystviya protivopucholevykh preparatov. Sankt-Petersburg, 2009. 45 p.
4. Maltsev G.Y., Tyshko N.V. Gigena i sanitariya, 2002. no. 2, pp. 69–72.
5. Siprov A.V., Mikulyak N.I., Kinzirkaya Y.A. Antioksidanty kak sredstva snizheniya gematotoksichnosti khimio- i luchevoj terapii zlokachestvennykh opucholey. Penza, 2012. 298 p.
6. Siprov A.V., Vashurkina I.M., Masyagin V.A. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal, 2012, T.8, no. 4, pp. 906–910.
7. Khyshiktuev B.S., Khyshiktueva N.A., Ivanov V.N. Klin. lab. diagnostic, 1996, no. 3, p. 13–15.
8. Bryant J., Picot J., Bakster L. European journal of cancer, 43 (2007), pp. 1959–1966.

Рецензенты:

Моисеева И.Я., д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Общая и клиническая фармакология», Медицинский институт, ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза;

Блинов Д.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья, организации здравоохранения и фармации с курсом гигиены, Медицинский институт, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 18.02.2014.