

ВМІСТ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДАТИВНОГО І НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ЗА ДІЇ НОВИХ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ІЗ АНТИНЕОПЛАСТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

Л. Кобилінська

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна
e-mail: Kobylinska_Lesya@meduniv.lviv.ua*

Досліджували дію *in vivo* синтетичних ізатинвмісних похідних 4-тіазолідинону (сполуки ID 3288, ID 3833, ID 3882), які були раніше проаналізовані за програмою скринінгу нових протипухлинних препаратів у Національному Інституті Раку (США) щодо їх цитотоксичної дії *in vitro* на клітини 60-ти ліній пухлин людини. Метою даної роботи було визначити вміст метаболітів оксидативного і нітрозативного стресу в сироватці крові лабораторних щурів за дії цих сполук. У статті обговорено шляхи генерації та функції вільнорадикальних метаболітів кисню і нітрогену в сироватці крові щурів за дії досліджуваних протипухлинних чинників. Встановлено, що сполука ID 3833, подібно до доксорубіцину, спричиняє посилення оксидативного і нітрозативного стресу, тоді як сполуки ID 3288 і ID 3882 не викликають значної активації вільнорадикального окиснення. Окрім цього, досліджувані похідні 4-тіазолідинонів мають значно нижчу загальну токсичність, ніж доксорубіцин. Отже, показники оксидативного і нітрозативного стресу є інформативними індикаторами під час з'ясування механізмів ураження тканин та органів токсичними протипухлинними препаратами й можуть використовуватися для оцінки ефективності їхньої лікувальної дії.

Ключові слова: 4-тіазолідинони, доксорубіцин, активні форми кисню і нітрогену, вільнорадикальне окиснення.

За низки патологічних станів виявлені порушення стаціонарного рівня продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО), зокрема їхньої активації, пригнічення чи помірної стимуляції з вираженим компенсаторним характером [2, 17, 21]. Встановлено, що у неспецифічному пошкоджувальному впливі патогенних чинників важливе місце належить надмірному утворенню вільних радикалів кисню і нітрогену [2, 17]. Зокрема, за дії на організм низки токсичних речовин у тканинах розвивається стан оксидативного чи/і нітрозативного стресу, який характеризується зсувом редокс-рівноваги внутрішньоклітинного середовища з підвищенням рівня ВРО [2, 9]. Клітини ссавців продукують вільнорадикальні метаболіти (ВРМ) кисню і нітрогену, які можуть бути задіяні у передачі регуляторних сигналів у клітинах-мішенях [2, 17, 21]. Відповідні сигнальні молекули впливають на клітинний метаболізм і є ключовими факторами неспецифічного імунного захисту проти патогенних чинників, зокрема тих, що виникають під час онкологічних захворювань.

Дослідження останніх десятиріч свідчать про те, що нітрогену оксид (NO) є одним із універсальних регуляторів із широким спектром біологічної дії [2]. В оптимальних концентраціях він здатен покращувати ендотеліальну функцію периферичних судин, позитивно впливає на активність деяких протеїназ міокарда, а також може бути інгібітором каспаз і пригнічувати індукцію апоптозу в клітинах різного типу [2]. Разом з цим, синтез нітрогену оксиду в надмірних концентраціях спричиняє нітрозативний стрес, що зумовлено

дією активних форм нітрогену, перш за все, пероксинітритом і продуктом його розщеплення – діоксидом азоту [1, 3]. Введення доксорубіцину призводить до підвищення рівня експресії індукцибельної NO-синтази в міокарді [2]. Це, у свою чергу, спричиняє гіперпродукцію нітроген оксиду, який вступає у реакцію зі супероксидним аніон-радикалом і утворює пероксинітрит – потужний прооксидант, здатний окиснювати й нітрозилувати протеїни, ліпіди та нуклеїнові кислоти [1, 3, 8]. Наведені дані свідчать про доцільність вивчення процесів, які стосуються метаболізму нітрогену оксиду, його синтезу й використання в клітинах різного типу як за умов норми, так і при патології.

Багато хіміотерапевтичних чинників діють шляхом значного підвищення клітинного рівня ВРМ для того, щоб перешкодити росту і розвитку пухлинних клітин, індуючи їхній апоптоз [12, 18, 20]. Загибель нормальних і пухлинних клітин, індювана ВРМ, регулюється як про- чи антиапоптичними факторами різної природи, так і про- чи антиокислювальними механізмами [12, 20]. Нові антинеопластичні стратегії засновані на формуванні і/або модуляції вільнорадикальних механізмів, які різняться у нормальних і пухлинних клітин [12, 17, 21]. Необхідно відзначити, що використання більшості існуючих методів лікування в онкології супроводжується шкідливим впливом на нормальні тканини [5, 9, 12, 17, 20, 21]. Цей негативний вплив значною мірою викликаний дією ВРМ, що суттєво обмежує дозування відповідних протипухлинних препаратів [9, 15, 17, 20, 21]. Тому окиснювально-відновний баланс у клітині є важливою мішенню на шляху елімінації пухлинних клітин. Для ефективнішого використання протипухлинних ліків необхідно виявити молекулярні мішені дії ВРМ у ракових клітинах і з'ясувати, які клітинні функції забезпечуються за дії окремих ВРМ.

Метою даної роботи було виявити зміни вмісту метаболітів оксидативного і нітративного стресу в сироватці крові лабораторних щурів за дії нових похідних 4-тіазолідинонів, які раніше були проаналізовані за програмою скринінгу нових протипухлинних препаратів у Національному Інституті Раку (США), де виявлено високу цитотоксичну активність щодо 60-ти ліній пухлинних клітин людини [4,5,15]. Результати проведених нами досліджень дадуть змогу також краще зрозуміти можливі шляхи подолання негативних побічних ефектів засобів хіміотерапії при збереженні їхньої лікувальної ефективності.

Матеріали і методи

Похідні 4-тіазолідинону (сполуки ID3288, ID3833, ID 3882) синтезовані на кафедрі фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і люб'язно надані для досліджень проф. Р. Б. Лесиком [6]. Препарат «Доксорубіцин» фірми «Arterium» (Україна) був куплений у місцевій аптеці.

Досліди *in vivo* проводили на інтактних щурах, яким щоденно протягом 20 діб вводили досліджувані сполуки. У роботі використовували білих нелінійних статевозрілих самців лабораторних щурів масою 200-220 г, що перебували на типовому харчовому раціоні у стаціонарних умовах віварію із відповідним освітленням і температурним режимом [7]. Створили п'ять груп тварин по 20 щурів у кожній: 1 – контрольна група (інтактні тварини); 2 – група щурів, яким вводили доксорубіцин; 3, 4 і 5 – дослідні групи тварин, яким вводили сполуки ID3288, ID3882 чи ID3833, відповідно. Доксорубіцин вводили щурам, починаючи з дози 5,5 мг/кг, сполуку ID3882 – починаючи з дози 10,7 мг/кг, сполуку ID3288 – з дози 24,3 мг/кг, а сполуку ID3833 – з дози 10,7 мг/кг, послідовно збільшуючи дозу у 1,5 рази через кожні 4 доби для досягнення ефекту кумуляції. Початкова доза становила 10 % від максимальної введеної дози препарату в досліджах із визначення LD_{50} [4, 5, 9].

Усі експерименти на тваринах проводили згідно із Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, яких використовують для дослідних та інших наукових цілей

(Страсбург, 1986), і дотримуючись Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження». У роботі дотримувалися положень Наказу МОЗ України №944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» і діючих методичних рекомендацій [7]. Протокол № 2 від 16 лютого 2015 р. Комітету з Біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Тварин декапітували під загальним тіопенталовим наркозом на 10-ту або 20-ту добу. Отриману кров використовували для одержання сироватки, визначаючи в ній концентрацію супероксидного аніон-радикалу, гідроксильного радикалу, пероксиду водню, нітрат-аніона, індукцйбельної NO-синтази та NO-редуктази. Рівень генерації супероксид-аніона у зразках сироватки крові оцінювали за методом, описаним J. McCord, I. Fridovich [19]. Визначення швидкості генерації OH-радикалу проводили за методом D. Conte зі співавторами [11]. Вміст пероксиду водню (H_2O_2) визначали спектрофотометрично за M. Huwiler, H. Kohler [13]. Вміст нітрат-аніона (NO_3^-) визначали спектрофотометричним методом [14] у модифікації з бруцином. Активність індукцйбельної NO-синтази визначали колориметричним методом за вмістом новоутвореного нітрит-аніона [10]. Визначення активності нітратредуктази проводили за змінами вмісту субстрату нітрат-аніона [16].

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми MSExcel із визначенням t-критерію Стьюдента. Статистично достовірною вважали різницю при $P < 0,05$.

Результати і їхнє обговорення

Посилення ВРО характеризується дисбалансом між продукуванням активних форм кисню і нітрогену, а також здатністю біологічної системи на відновлення окисного пошкодження або нейтралізації хімічно активних вільних радикалів [21]. Оскільки активація ВРО часто супроводжує патологічний процес, це призводить до інтоксикації організму [5, 15]. Вивчали вплив експериментальних протипухлинних препаратів (сполуки ID 3288, ID 3833, ID 3882) на показники ВРМ кисню і нітрогену в сироватці крові щурів. Найпотужнішими активаторами, які запускають реакції ВРО, є супероксидний аніон-радикал (O_2^-) та гідроксильний радикал (OH^\bullet), які при взаємодії з нітрогену оксидом можуть утворювати токсичний пероксинітрит [2].

У результаті проведених експериментів після введення сполуки ID 3288 виявлено зниження швидкості генерації O_2^- на 46%, тоді як сполука ID 3833 і доксорубіцин не впливали на швидкість утворення O_2^- . При введенні доксорубіцину швидкість генерації гідроксильного радикалу зростала у 2,2 рази, в той час як досліджувані сполуки знижували продукцію OH^\bullet у 2-3 рази. За дії доксорубіцину і сполуки ID 3833 вміст пероксиду гідрогену зростав у 2 рази, а за дії ID 3288 і ID 3882 він знижувався на 15 % і 30 %, відповідно. Доксорубіцин також підвищує пул нітрат-аніона в сироватці крові щурів у 2,5 рази, а сполука ID 3833 – на 60 %, тоді як сполуки ID 3288 і ID 3882 знижують вміст NO_3^- на 30 %. Активність індукцйбельної NO-синтази та NO-редуктази знижується у 2 рази за дії сполуки ID 3288 і на 35 % – за дії сполуки ID 3882, тоді як доксорубіцин і сполука ID 3833 не впливають на рівень активності цих ензимів.

Індукцйбельна NO-синтаза та NO-редуктаза – це ензими, відповідальні за продукцію оксиду нітрогену. NO-синтаза забезпечує ендогенний синтез NO, який окиснюється до нітриту і нітрату. За дії нітратредуктази йони нітрату можуть перетворюватися на йони нітриту, а останні – на NO, причому найбільшою мірою це відбувається за дефіциту кисню. Таким є механізм функціонування ланцюга із замкненим “циклом оксиду азоту” [1–3].

Для утворення пероксинітриду необхідна достатня кількість NO і O_2^- . Нетоксичний нітрат-аніон є основним метаболітом оксиду нітрогену, який циркулює в організмі. Він містить атоми кисню, які походять із обох (нітрозативного й оксидативного) шляхів метаболізму кисню [1, 2]. Таким чином, підвищений вміст NO_3^- може бути маркером підтвердження наявності і оксидативного, і нітрозативного стресу у крові щурів за дії протипухлинних засобів. Доксорубіцин і, меншою мірою, сполука ID3833 індукують зростання вмісту нітрат-аніона, який взаємодіє зі супероксидним радикалом з утворенням пероксинітриду. Очевидно, це було причиною, чому ми не виявили зростання вмісту O_2^- , оскільки він швидко використовується у вищевказаній реакції. Розкладання пероксинітриду відбувається двома шляхами – з утворенням нітрат-аніона та з продукуванням кисневих радикалів, зокрема гідроксильного. Тому нітрат-аніон можна вважати маркером утворення пероксинітриду [1, 3, 8]. NO-редуктаза відновлює нітрит- і нітрат-аніони до NO. Разом з цим, у сироватці крові щурів усіх дослідних груп нами не виявлено зростання активності цих ензимів, навпаки, у деяких випадках відбувається їхнє зниження. Очевидно, підвищення вмісту нітрат-аніона спричинене вивільненням його із так званих депо NO. Так, за надлишку NO відбувається утворення нітрозотіолів, нітрозилування глутатіону, сірководню, цистеїну білків за участю SH-груп [1, 2, 8]. Такі “запаси” NO можуть вивільняти останній за дії екстремальних чинників, забезпечуючи високий рівень NO [1, 3, 8].

Вміст показників оксидативного і нітрозативного стресу в сироватці крові лабораторних щурів за дії досліджуваних похідних 4-тіазолідинонів і доксорубіцину ($M \pm m$, $n=20$)

Показник	Контроль	Доксорубіцин	ID 3288	ID 3833	ID 3882
O_2^- , ум.од.	0,91±0,06	0,96±0,07	0,49±0,07*	1,10±0,08	0,69±0,10*
OH [•] , ум.од.	0,75±0,08	1,65±0,06***	0,25±0,05***	0,40±0,06*	0,40±0,11*
H ₂ O ₂ , пмоль/мг	3,18±0,03	7,19±1,68***	2,72±0,60	5,98±0,62***	2,17±0,14*
NO_3^- , нмоль/мг	11,15±0,99	28,71±2,47***	7,25±0,85*	17,88±0,92***	8,31±1,09*
iNO-синтаза, пмоль/мг	9,30±0,83	10,05±1,32	3,96±0,60***	9,09±1,21	5,98±0,22*
NO-редуктаза, нмоль/мл	0,68±0,03	0,68±0,11	0,30±0,04*	0,61±0,04	0,50±0,04

Примітка: *P ≤ 0,05 щодо контролю; ***P ≤ 0,01 щодо контролю.

Враховуючи вищевказані показники, можна констатувати, що за дії протипухлинних препаратів, насамперед доксорубіцину, реалізується як оксидативний стрес, так і нітрозативний стрес. Результати проведених досліджень свідчать про те, що показники ВРМ кисню і нітрогену є інформативними індикаторами для з'ясування механізмів ураження тканин високотоксичними протипухлинними препаратами і можуть слугувати важливими біомаркерами для оцінки ефективності і токсичності інноваційних протипухлинних засобів. Окисно-відновний баланс клітини і ступінь компенсованості у системі ВРО для підтримання нормального стаціонарного рівня ВРМ можуть слугувати одними з чинників, які забезпечують загальний токсичний вплив на організм онкологічних хворих.

Подяка. Автори висловлюють щире вдячність провідному науковому співробітнику Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (Київ) к.б.н. А.В. Коцюрубі за допомогу, надану під час виконання експериментів; завідувачу кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького проф. Р.Б. Лесіку за надані для досліджень сполуки ID3288, ID3833, ID 3882.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Акопова О.В., Коркач Ю.П., Коцюруба А.В.* та ін. Метаболізм активних форм азоту та кисню в мітохондріях шурів за умов введення донора оксиду азоту // *Фізіол. журн.* 2012. № 2. С. 3-15.
2. *Бурлака А.П., Сидорик Є.П.* Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі. К.: Наук. думка, 2006. 228 с.
3. *Лановенко І.І., Коцюруба А.В., Гащук А.П.* Взаимодействие оксида азота и кислород транспортной функции крови при гемической гипоксии гемолитического генеза // *Доповіді НАН України.* 2009. № 8. С. 189-193.
4. *Кобилінська Л.І., Гаврилюк Д.Я., Патерега І.П.* та ін. Дослідження гострої токсичності та кумулятивних властивостей у шурів нових похідних 4-тіазолідонів із потенційною антинеопластичною активністю // *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки.* 2013. Т. 4. № 63. С. 38-43.
5. *Кобилінська Л.І., Гаврилюк Д.Я., Рябцева А.О.* та ін. Біохімічні показники гепатотоксичності у сироватці крові шурів за дії нових похідних 4-тіазолідинонів і доксорубіцину та їхніх комплексів із поліетиленгліколь-вмісним полімерним нанорозмірним носієм ліків // *Укр. біохім. журн.* 2015. Т. 87, № 2. С. 122-132.
6. Патент на корисну модель №69857. u201114202.3- $\{2-[5-(3,5\text{-діарил})-4,5\text{-дигідропіразол-1-іл}]-4\text{-оксо-4Н-тіазол-5-іліден}\}-1,3\text{-дигідроіндол-2-они}$, що виявляють протипухлинну активність / *Гаврилюк Д.Я., Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б., Роман О.М.* Опубл. 10.05.2012, Бюл. №19.
7. *Стефанов О.В.* Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. К., 2001. 527 с. (Stefanov O.V. Preclinical studies of medicines. Methodological recommendations. 2001. 527 p.)
8. *Таланов С.А., Коцюруба А.В., Коркач Ю.П., Сагач В.Ф.* Изменения синтеза оксида азота в сердечно-сосудистой системе у крыс с хроническим дефицитом церебрального дофамина // *Доповіді НАН України.* 2009. № 10. С. 179-184.
9. *Черепенко Е.И.* Молекулярные защитные механизмы клетки и фармакотерапия. К.: Наук. думка, 2012. 264 с.
10. *Bredt D.S., Snyder S.H.* Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1990. Vol. 87, № 2. P. 682-685.
11. *Conte D., Narindrasosa K.S., Sarkar B.* In vivo and in vitro iron replaced zinc finger generates free radicals and causes DNA damage // *J. Biol.Chem.* 1996. Vol. 271. № 9. P. 5125-5130.
12. *Gorrini C., Harris I.S., Mak T.W.* Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013. Vol. 12. № 12. P. 931-947.
13. *Huwiler M., Kohler M.* Pseudocatalic degradation of hydrogen peroxide in lactoperoxidase / H_2O_2 / iodide system // *Eur. Journal of Biochemistry.* 1984. Vol. 141. №1. P. 69-74.
14. *Isukahara H., Miura M., Isusida S.* et al. Effect of NOS inhibitors on bone metabolism in growing rats // *Amer. J. Physiol.* 1996. Vol. 271. № 1. P. 840- 845.
15. *Kobylinska L., Boiko N., Panchuk R.* et al. Putative anticancer potential of novel 4-thiazolidinone derivatives: cytotoxicity towards rat C6 glioma in vitro and correlation of general toxicity with balance of free radical oxidation in rats // *Croatian Med. J.* Vol. 57, № 2. 2016. P. 150-163.
16. *Li H., Samouilov A., Liu X., Zweier J.L.* Characterization of the magnitude and kinetics of xanthine oxidase catalyzed nitrite reduction. Evaluation of its role in nitric oxide generation in anoxic tissues // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, №27. P. 24482-24489.

17. Manda G., Nechifor M.N., Neagu T.M. Reactive Oxygen Species, Cancer and Anti-Cancer Therapies // *Current Chemical Biology*. 2009. Vol. 3, № 1. P. 22-46.
18. Mates J.M., Sanchez-Jimenez F.M. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy. // *Int. Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2000. № 32. P. 157-170.
19. McCord J., Fridovich I. A quantitative test for superoxide radicals produced in biological systems // *Biochem. Journal*. 1982. Vol. 203. № 3. P. 551-558.
20. Tong L., Chuang C.C., Wu S., Zuo L. Reactive oxygen species in redoxcancertherapy. // *CancerLett*. 2015. Vol. 367. № 1. P. 18-25.
21. Yang Y., Karakhanova S., Werner J., Bazhin A.V. Reactive oxygen species in cancer biology and anticancer therapy // *Curr. Med. Chem*. 2013. Vol. 20. № 30. P. 3677-3692.

Стаття: надійшла до редакції 20.07.16
доопрацьована 5.09.16
прийнята до друку 6.09.16

**THE CONTENT OF METABOLITES OF OXIDATIVE AND NITROSATIVE
STRESS IN BLOOD SERUM OF LABORATORY RATS UNDER
THE INFLUENCE OF NEW 4-THIAZOLIDYNONE DERIVATIVES
WITH ANTINEOPLASTIC ACTIVITY**

L. Kobylinska

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University
69, Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine
e-mail: Kobylinska_Lesya@meduniv.lviv.ua*

We studied the *in vivo* effect of synthetic 4-thiazolidinone derivatives containing isatin (compound ID 3288, ID 3833, ID 3882) that were previously analyzed under the program of screening of new anticancer drugs at the National Cancer Institute (USA) for their cytotoxic *in vitro* effect towards 60 human tumor cell lines. The aim of this study was to determine the content of metabolites of nitrosative and oxidative stresses in blood serum of laboratory rats under the influence of these compounds. The ways of the generation and function of free oxygen and nitrogen metabolites in blood serum of rats treated with these anticancer drugs are discussed. It was established that the compound ID 3833 and doxorubicin, enhanced the oxidative and nitrosative stresses, while the compounds ID 3288 and ID 3882 did not cause significant activation of free radical oxidation. In addition, investigated 4-thiazolidynone derivatives possessed a considerably lower general general toxicity in rats comparing with doxorubicin. Thus, indicators of oxidative and nitrosative stresses are of informative value in the mechanisms of toxic damage of tissue and organs by the anticancer drugs and they can be used for assessment of the effectiveness of their treatment action.

Keywords: 4-thiazolidinone, doxorubicin, reactive oxygen and nitrogen species, free radical oxidation, rats.

**СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДАТИВНОГО И НИТРОЗАТИВНОГО
СТРЕССА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПРИ
ДЕЙСТВИИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ТИАЗОЛИДИНОВ С
АНТИНЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

Л. Кобылинская

*Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого
ул. Пекарская, 69, Львов 79010, Украина
e-mail: Kobylińska_Lesya@meduniv.lviv.ua*

Исследовали действие *in vivo* синтетических изатинсодержащих производных 4-тиазолидинонов (соединения ID 3288, ID 3833, ID 3882), которые были ранее проанализированы по программе скрининга новых противоопухолевых препаратов в Национальном Институте Рака (США) по их цитотоксическому действию *in vitro* на клетки 60-ти линий опухолей человека. Целью данной работы было определить содержание метаболитов оксидативного и нитрозативного стресса в сыворотке крови лабораторных крыс при действии этих соединений. В статье обсуждены пути генерации и функции свободнорадикальных метаболитов кислорода и азота в сыворотке крови крыс при действии исследуемых противоопухолевых препаратов. Установлено, что соединение ID 3833, как идоксорубин, приводит к усилению оксидативного и нитрозативного стресса, тогда как соединения ID 3288 и ID 3882 не вызывают значительной активации свободнорадикального окисления. Кроме этого, исследуемые производные 4-тиазолидинонов имеют значительно более низкую общую токсичность, чем доксорубин. Таким образом, показатели оксидативного и нитрозативного стресса являются информативными индикаторами при выяснении механизмов поражения тканей и органов токсичными противоопухолевыми препаратами и могут использоваться для оценки эффективности их лечебного действия.

Ключевые слова: 4-тиазолидиноны, доксорубин, активные формы кислорода и азота, свободнорадикальное окисление.