

**Ю.І. Губський, чл.-кор. АМН України,  
І.Ф. Беленічев, д.б.н., Е.Л. Левицький, д.б.н.,  
Г.Г. Горюшко, к.х.н., О.М. Марченко, к.б.н.,  
С.І. Коваленко, к.фарм.н., І.С.Татяненко, Л.П. Бабенко,  
О.М.Величко, В.О.Нікітін**

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНОМОЗАХИСНОЇ ДІЇ S-ВМІСНИХ ХІНАЗОНІВ ТА ПІРИМІДОХІНАЗОНІВ ЗА УМОВ *IN VITRO***

*Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ*

**В**ідомо [1-3], що галогеновмісні речовини викликають пошкодження ядерного геному клітини, порушення первинної структури ДНК (модифікації азотистих основ, одна- та дво-ниткові розриви, утворення поперечних зшивок ДНК-білок та ін.). Ефективним засобом захисту ядерного геному за умов дії галогенотоксинів є застосування сполук, що мають антиоксидантні властивості. Похідним хіназолонів притаманний широкий спектр біологічної активності та здатність інгібувати вільно-радикальні реакції [4]. Метою роботи є дослідження *in vitro* впливу деяких нових S-вмісних похідних хіназолонів та піримідохіназолонів на стан ліпоперекислення та структурно-динамічні показники ізольованих фракцій репресованого (РХ) і транскрипційно активного (ТАХ) хроматину клітин печінки за умов отруєння шурів тетрахлорметаном (ТХМ).

### **Матеріали та методи**

Досліджено ряд сірковмісних похідних хіназолонів: НКС-135 (1); НКС 150 (2); НКС-153 (3); НКС-187 (4); НКС-112 (5); NC-68 (6); NC-90 (7); NC 91 (8); NC-109 (9); TX-27 (10); 4-SH-Quin (11), а також похідні піримідохіназолонів :ІТА-10 (12); ІТА-11 (13); ІТА-12 (14). Для співставлення за однакових умов досліджували фенольні антиоксиданти: дибунол (15, Дб), тіотриазолін (16, ТТрА). Експерименти проводили на щурах-самцях лінії Вістар віком 3 міс та масою 150-200

г. Тетрахлорметан вводили внутрішньоочеревинно у дозі 1 ЛД<sub>50</sub> (1,75 мл/кг маси тіла). Контрольну групу склали інтактні тварини. Фракції РХ і ТАХ із клітин печінки виділяли, як описано в роботі [5]. Стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в хроматині визначали протягом двох годин методами спонтанного (за концентрацією дієнових кон'югатів, ДК) і NADPH-залежного (НЗП), його ферментативної складової, незалежної від нагрівання (НЗП, Δ) та аскорбат-залежного ПОЛ (АЗП) за швидкістю накопичення МДА. Структурну організацію хроматину за умов отруєння ТХМ та під впливом доданих в концентрації 10<sup>-5</sup>М *in vitro* сполук 1-16 визначали з використанням флуоресцентних зондів етідій броміду, флуорескаміну, методом гасіння білкової флуоресценції дифузійним гасником акриламідом [6-8]. В роботі застосовували спектрофлуориметр Hitachi MPF-4 (Японія) та спектрофотометр СФ-16. Експериментальні дані обробляли відповідно [9,10].

### **Результати та обговорення**

Результати визначення швидкості накопичення МДА у фракціях хроматину РХ та ТАХ клітин печінки інтактних тварин та після дії ТХМ протягом 24 год наведені в табл. 1 і 2. Для зразків інтактних тварин (табл. 1) за умов НЗП та НЗП, Δ має місце незначне зниження ПОЛ: під впливом НКС-153 (РХ, ~17%) і більш активне зниження в ТАХ для

сполук ІТА-10, ІТА-11, НКС 153 (за умов НЗП, Δ: на 20,83; 20,31; 21,87%, відповідно). Інгібування ПОЛ за умов АЗП визначено для РХ у присутності сполук ІТА-10 і НКС-153 (на ~24 %) і в ТАХ у присутності сполук ІТА-10 і ІТА-11 (21,8 і 15,3%, відповідно) на рівні дибунола. За умов неініційованого контролю (НК) особливо інгібуючу дію визначено у сполук ІТА-10, НКС-187 і NC-109 в ТАХ (на 35,87; 36,89 і 29,61%, відповідно) і в РХ для сполук серії НКС (від 20% до 38 %).

У фракції РХ клітин печінки ТХМ-отруєних шурів (табл. 2) за умов аскорбат-залежного ПОЛ значну інгібуючу дію визначено лише у дибунола та тіотриазоліна (23,18% і 24,29 %, відповідно) і на рівні 10 — 13 % у сполук серії НКС, ІТА-10, 4-SH-Quin. У фракції ТАХ відносно аскорбат-залежного ПОЛ ефективні сполуки ІТА-11, НКС-187, NC-90, NC-91, (33,94; 30,35; 46,12; 30,21%, відповідно) та на рівні 10-28% — сполуки серії НКС, NC-68, 4-SH-Quin, TX-27.

За умов NADPH — залежного ПОЛ та НЗП, Δ у фракціях РХ і ТАХ клітин печінки отруєних шурів антиокислювальна здатність досліджуваних сполук є незначною в РХ-фракції (≤ 20 %), в ТАХ — на рівні 13%, але на моделі неініційованого контролю значну АО-активність у фракції ТАХ мають сполуки ІТА-10, ІТА-12 (44,56% і 33,57%, відповідно) і менш ефективну — сполуки НКС-135, НКС-150, НКС-153 (22,76; 27,64; 28,37%, відповідно). В РХ фракції в умовах НК незначну інгібуючу дію мають лише сполуки ІТА-10, ІТА-11 та НКС-153. Таким чином, проведені дослідження *in vitro* виявили вплив деяких S-вмісних похідних хіназолонів та, особливо, піримідохіназолонів на перебіг аскорбат- та NADPH-залежного ПОЛ, що є необхідним для певного захисту та корекції пошкоджень у фракціях РХ і ТАХ клітин печінки при отруєнні тварин ТХМ.

Здатність досліджуваних сполук до структурної модифікації хроматину в дослідах *in vitro*, вплив на структурні показники, що характеризують стан ДНК, негістонових білків та гістонів у фракціях РХ і ТАХ клітин печінки шурів після отруєння ТХМ порівняно з інтактними тваринами, вивчали методами флуоресцентного зондування та

**Швидкість накопичення МДА у фракціях хроматину інтактних щурів  
у присутності ФАР в концентрації  $10^{-5}$ М (% до контролю)**

Шифр сполуки	РХ				ТАХ			
	НЗП	НЗП,Δ	АЗП	НК	НЗП	НЗП,Δ	АЗП	НК
<b>НКС-135</b>	97,10	96,55	104,13	68,11*	98,79	105,3	127,74*	107,78
<b>НКС-150</b>	101,25	103,50	103,44	79,97*	91,68	94,01	139,44*	90,36
<b>НКС-153</b>	83,63*	82,76*	76,17*	65,99*	83,82*	78,13*	115,27*	84,94*
<b>НКС-187</b>	89,35*	90,09	103,55	61,71*	89,42*	90,63	143,77*	63,11*
<b>НКС-112</b>	89,67*	90,96	106,51	70,70*	81,70	84,37*	133,59*	85,45*
<b>NC-68</b>	98,58	100,60	100,47	83,56*	111,01*	115,10*	127,74*	111,68*
<b>NC-90</b>	101,49	102,56	102,43	101,11	95,03	92,45	150,38*	110,66*
<b>NC-91</b>	98,44	101,73	81,51	90,16	99,46	98,44	149,62*	96,11
<b>NC-109</b>	107,68	110,93*	98,70	101,17	96,45	95,05	174,81*	70,39*
<b>TX-27</b>	90,92	91,34	110,23	90,20	86,93*	88,80*	144,53*	102,54
<b>4-SH-Quin</b>	99,83	101,07	108,55	96,03	115,59*	111,46*	166,41*	122,34*
<b>ІТА-10</b>	87,14*	88,26*	76,40	97,32	87,23*	79,17*	78,12*	64,13*
<b>ІТА-11</b>	90,63	93,93	100,18*	69,58*	83,29*	79,69*	84,73*	78,68*
<b>ІТА-12</b>	91,47	92,17	105,25	77,00*	89,70*	88,54*	121,12*	88,83*
<b>Дибунол</b>	83,68*	87,48*	81,94*	74,03*	85,35*	82,29*	78,12*	81,56*
<b>Тіотриазолін</b>	81,63*	84,79*	101,52	81,38*	89,06*	89,84*	94,15	74,28*

Примітки: 1.\*-  $p < 0,05$  по відношенню до контролю; 2. В контролі:  
в РХ-НЗП дорівнює 18775,04; НЗП, Δ 17824,96; АЗП 2853,30; НК 1951,66 нмоль/мг білка за 2 год ;  
в ТАХ-НЗП дорівнює 41569,12; НЗП, Δ 41025,64; АЗП 1825,53; НК 2745,26 нмоль/мг білка за 2 год.

**Швидкість накопичення МДА у фракціях хроматину печінки отруєних ТХМ щурів при додаванні  
досліджуваних ФАР в концентрації  $10^{-5}$ М (% до контролю)**

Шифр сполуки	РХ				ТАХ			
	НЗП	НЗП,Δ	АЗП	НК	НЗП	НЗП,Δ	АЗП	НК
<b>НКС-135</b>	92,89	93,48	86,68*	112,47*	86,80*	87,01*	89,90*	77,24*
<b>НКС-150</b>	91,46	95,36	89,75	114,07*	97,81	98,31	83,25*	72,36*
<b>НКС-153</b>	92,62	94,82	96,87	81,07*	90,29	92,25	82,39*	171,63*
<b>НКС-187</b>	93,98	96,30	87,85*	100,00	90,20	92,15	69,65*	97,63
<b>НКС-112</b>	93,10	96,20	101,06	111,94*	96,82	97,02	78,23*	84,51*
<b>NC-68</b>	93,71	96,01	93,92	109,38	95,41	99,53	75,75*	104,96
<b>NC-90</b>	92,48	96,25	91,05	127,71*	93,02	94,40	53,88*	147,87*
<b>NC-91</b>	94,57	96,94	93,02	125,06*	95,62	98,48	69,79*	127,22*
<b>NC-109</b>	92,94	95,94	91,91	125,15*	99,41	101,56	107,38	115,60*
<b>TX-27</b>	90,33	92,48	94,08	114,07*	98,28	100,10	71,50*	97,61
<b>4-SH-Quin</b>	87,06*	89,40	89,94*	000,81*	96,44	97,55	77,96*	102,58
<b>ІТА-10</b>	80,99*	83,70*	86,34*	83,80*	98,89	104,30	83,16*	55,44*
<b>ІТА-11</b>	80,33*	82,35*	93,05	88,23*	87,00*	88,96*	66,06*	80,85*
<b>ІТА-12</b>	85,29*	87,40*	95,82	95,74	95,02	99,03	94,43	66,43*
<b>Дибунол</b>	83,98*	85,36*	76,82*	104,60	91,28	93,57	69,75*	88,39*
<b>Тіотриазолін</b>	92,04	93,12	75,71*	88,66*	91,87	96,62	73,81*	77,94*

Примітки: 1.\*-  $p < 0,05$  по відношенню до контролю; 2. В контролі:  
в РХ-НЗП дорівнює 18308,96; НЗП, Δ 17390,83; АЗП 2749,53; НК 1223,54; нмоль/мг білка за 2 год ;  
в ТАХ-НЗП дорівнює 47202,24; НЗП, Δ 45656,24; АЗП 5090,50; НК 3090,39 нмоль/мг білка за 2 год .

гасіння білкової флуоресценції акриламідом.

Зміни фізико-хімічних показників фракцій РХ і ТАХ під впливом доданих *in vitro* досліджуваних ФАР наведені в табл. 3 (для інтактних) і в табл. 4 (для ТХМ отруєних тварин). Як для інтактних, так і для ТХМ отруєних тварин у фракціях РХ і ТАХ під впливом доданих ФАР (за винятком сполук 4-SH-Quin та ТХ 27) має місце зниження (порівняно з контролем) інтенсивності білкової флуоресценції  $F_{330}$ , що характеризує структуру триптофанів. Відповідно [2,3], при отруєнні ТХМ показник  $F_{330}$  збільшується в порівнянні з таким у інтактних тварин на ~20% в РХ і на ~27% в ТАХ, тому зменшення інтенсивності флуоресценції триптофанів в РХ і ТАХ для зразків отруєних тварин (негативні значення  $\Delta F_{330}$ ) під впливом доданих *in vitro* ФАР свідчить про наближення значень  $F_{330}$  до контрольних. Найбільш суттєвою є дія сполук ТТрА, ІТА-10, ІТА-11, а також сполук серій НКС та НС. Дослідження структурних змін в гістонах фракцій РХ і ТАХ за допо-

могою барвника флуорескаміна ( $F_{\text{ФК}}$ ) показали, що для інтактних тварин додані *in vitro* сполуки збільшують в РХ, але зменшують в ТАХ його флуоресценцію порівняно з контролем, що свідчить про зміну концентрації позитивно заряджених  $\Delta$  - аміногруп залишків лізину в гістонах. При отруєнні (табл. 4) для обох фракцій визначено збільшення показника  $F_{\text{ФК}}$ . Раніше було показано [3], що при отруєнні ТХМ флуоресценція барвника ФК зростає в РХ, але знижується в ТАХ фракції порівняно з контролем. Дані табл.3 і 4 свідчать, що при отруєнні додані *in vitro* сполуки не сприяють корекції порушень структури гістонів в РХ, але в гістонах ТАХ фракції визначено збільшення показника  $F_{\text{ФК}}$  порівняно з контролем (крім сполук ТТрА і НС-68), тобто можлива нормалізація порушень структури гістонів, особливо під впливом сполук НС-90, НС-109, НКС-135, НКС-150 та ІТА-12 (більш, ніж для дибунола).

В табл. 3 і 4 наведені дані флуоресценції інтеркалятора етідія броміду при вбудовуванні його між

нитками подвійного ланцюга ДНК ( $\Delta F_{\text{ЕБ}}$ ) у фракціях РХ і ТАХ печінки інтактних і отруєних тварин до і після додавання в суспензії сполук 1-16 в концентрації  $10^{-5}$  М. Відповідно до [2, 3] ступінь спіралізації ДНК при отруєнні ТХМ зростає в РХ фракції (зменшення  $\Delta F_{\text{ЕБ}}$  на ~10%), але знижується в ТАХ (зростання  $\Delta F_{\text{ЕБ}}$  у порівнянні з контролем на 10-17%). Результати досліджень свідчать, що додавання *in vitro* сполук в концентрації  $10^{-5}$  М в суспензії РХ інтактних тварин супроводжуються незначними відхиленнями від контрольних значень. При отруєнні показник  $\Delta F_{\text{ЕБ}}$  зростає, наближуючись до значень його у інтактних тварин, тобто у присутності сполук НКС-150, НС-109, НС-91 можлива корекція порушень структури ДНК *in vitro*. Для фракції ТАХ (табл. 4) інтактних шурів зміни показника  $\Delta F_{\text{ЕБ}}$  у присутності ФАР (зниження у порівнянні з контролем, особливо для сполук НКС-112, НС-68 і НС-91) свідчать про зростання ступеню спіралізації ДНК, модифікацію її структури. Для отруєних тварин присутність доданих

Таблиця 3

**Зміни фізико-хімічних показників у фракції РХ клітин печінки інтактних і отруєних ТХМ шурів у присутності ФАР в концентрації  $10^{-5}$ М у порівнянні з контролем**

Шифр сполуки	$\Delta F_{330}$ , в.о.		$\Delta F_{\text{ФК}}$ , в.о.		$\Delta F_{\text{ЕБ}}$ , в.о.	
	Інтактні	ТХМ	Інтактні	ТХМ	Інтактні	ТХМ
НКС-135	0	-0,09	0,16*	0,03	0	0,02
НКС-150	-0,18*	-0,26*	0,03	0,08	-0,04	0,06*
НКС-153	-0,24*	-0,21*	0,03	0,05	-0,02	0,02
НКС-187	-0,13*	-0,22*	0,08	0,07	0,02	0,04
НКС-112	-0,13*	-0,25*	0,29*	0,11*	-0,02	0,04
НС-68	-0,23*	-0,28*	0,01	0	-0,02	0,05
НС-90	-0,08	-0,22*	0,21*	0,12*	0,04	0,04
НС-91	-0,12*	-0,28*	0,72*	0,03	0,03	0,06*
НС-109	-0,27*	-0,33*	0,40*	0,10*	-0,01	0,06*
ТХ-27	0,14*	0,03	0,14*	0,16*	0,02	0,04
4-SH-Quin	0,11*	0,19*	0,03	0,04	0,01	0,04
ІТА-10	-0,45*	-0,36*	—	—	0,01	0,03
ІТА-11	-0,32*	-0,24*	—	—	-0,01	0,05
ІТА-12	-0,20*	-0,11*	0,06	0,15*	0	0,03
Дибунол	-0,12*	-0,06	1,02*	0,05	-0,04	0,05
Тіотриазолін	0,03	-0,20*	0,17*	0,01	-0,03	0,04

Примітки : 1.\*-  $p \leq 0,05$  по відношенню до контролю;

2. Значення показників для контролю  $F_{330}$ ,  $F_{\text{ФК}}$ ,  $F_{\text{ЕБ}}$  дорівнюють 1.

Зміни фізико-хімічних показників у фракції РХ клітин печінки інтактних і отруєних ТХМ щурів у присутності ФАР в концентрації  $10^{-5}M$  у порівнянні з контролем

Шифр сполуки	$\Delta F_{330}$ , в.о.		$\Delta F_{ФК}$ , в.о.		$\Delta F_{ЕБ}$ , в.о.	
	Інтактні	ТХМ	Інтактні	ТХМ	Інтактні	ТХМ
НКС-135	0,21*	-0,19*	-0,13*	0,11*	-0,05	-0,03
НКС-150	-0,33*	-0,26*	-0,19*	0,15*	-0,07*	-0,04
НКС-153	-0,21*	-0,35*	-0,10	0,08	-0,08*	-0,02
НКС-187	-0,21*	-0,33*	-0,06	0,03	-0,07*	-0,02
НКС-112	-0,17*	-0,32*	-0,08	0,04	0,17*	0,02
НС-68	0,89*	0,62*	-0,16*	-0,03	-0,18*	0,01
НС-90	-0,04	-0,23*	0	0,22*	-0,05	-0,01
НС-91	-0,10	-0,31*	-0,16*	0,03	-0,22*	0,01
НС-109	-0,22*	-0,42*	-0,08	0,09	-0,03	0
ТХ-27	0,20*	-0,06	-0,15*	0	-0,06*	-0,01
4-SH-Quin	-0,12*	0,06	-0,10	0,04	-0,05	-0,01
ІТА-10	-0,39*	-0,44*	—	—	-0,07*	-0,01
ІТА-11	-0,32*	-0,37*	—	—	-0,04	0
ІТА-12	-0,26*	-0,25*	-0,10	0,09	-0,02	-0,04
Дибунол	-0,03	-0,12*	0	0,08	-0,03	0
Тіотриазолін	0,10	-0,23*	-0,06	-0,03	-0,02	0,03

Примітки : 1.\*-  $p \leq 0,05$  по відношенню до контролю;

2. Значення показників для контролю  $F_{330}$ ,  $F_{ФК}$ ,  $F_{ЕБ}$  дорівнюють 1.

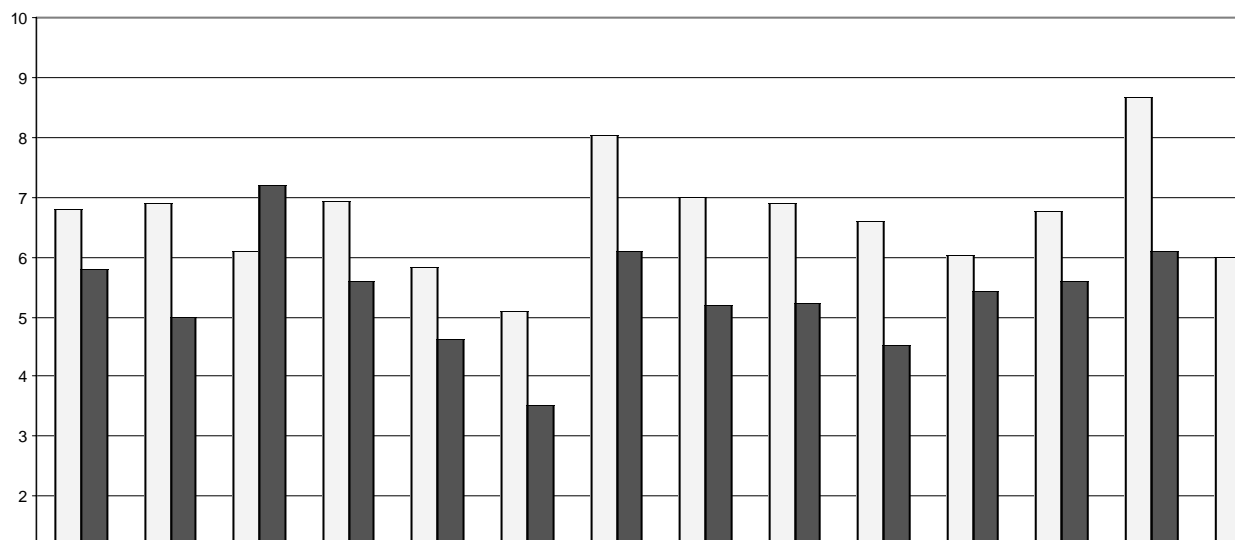


Рис 1. Величини констант гасіння Штерна-Фольмера білкової флуоресценції РХ акриламідом для інтактних та ТХМ-отруєних щурів без додавання (17) та в присутності ФАР (1-16).

На рис. 1 та 2: □ — інтактні тварини, ■ — тварини, отруєні ТХМ; вісь ординат-значення  $K_{SV}$ ,  $M^{-1}$ ; вісь абсцис-сполуки (1-16), контроль (17).

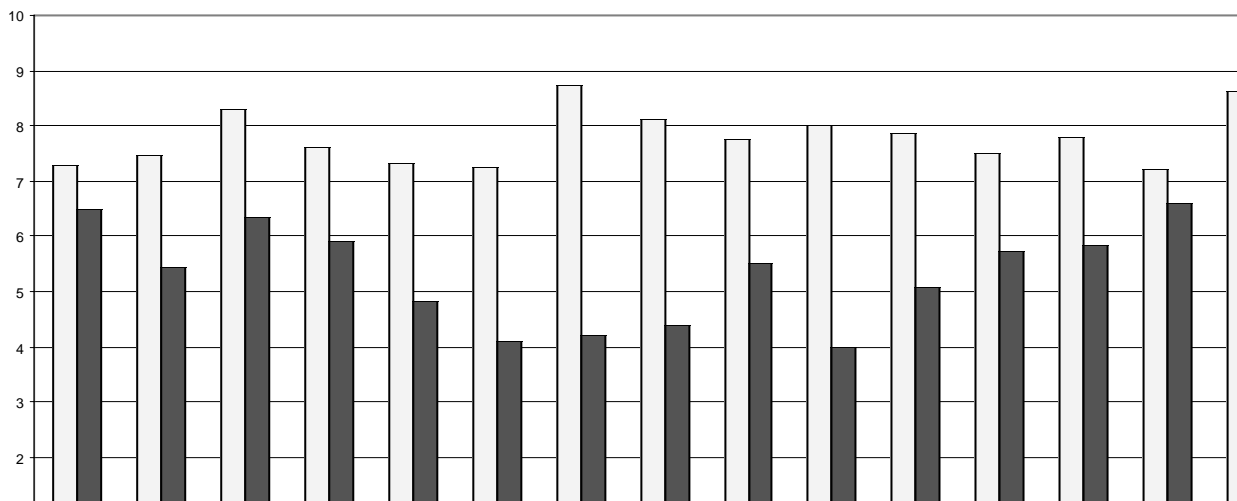
1-НКС-135; 2-НКС-150; 3-НКС-153; 4-НКС-187; 5-НКС-112; 6-НС-68; 7-НС-90; 8-НС-91; 9-НС-109; 10-ТХ-27; 11-4-SH Quin; 12-ІТА-10; 13-ІТА-11; 14-ІТА-12; 15-дibuнол (ДБ); 16-тіотриазолін (ТтрА).

сполук в суспензії ТХА призводить також до зменшення  $\Delta F_{ЕБ}$  (особливо для сполук НКС-150 і ІТА-12), наближення значень показника  $\Delta F_{ЕБ}$  до контролю. Таким чином,

модифікація *in vitro* фракцій РХ і ТХА сполуками — похідними S-вмісних хіназолонів та піримідохіназолонів призводить до зміни структурно-динамічних показників,

що характеризують ступень спіралізації ДНК, їх нормалізації в РХ фракції (сполуки НКС-150, НС-109, НС 91).

Про структурні пертурбації у



**Рисунок 2.** Величини констант гасіння Штерна-Фольмера білкової флуоресценції TAX акриламідом для інтактних та ТХМ-отруєних щурів без додавання (17) та в присутності ФАР (1-16).  
 Вісь ординат-значення  $K_{SV}$ ,  $M^{-1}$ ; вісь абсцис-сполуки (1-16), контроль (17).  
 1-NKC-135; 2-NKC-150; 3-NKC-153; 4-NKC-187; 5-NKC-112; 6-NC-68; 7-NC-90; 8-NC-91; 9-NC-109; 10-TX-27; 11-4-SH Quin; 12-ITA-10; 13-ITA-11; 14-ITA-12; 15-дибунол (Дб); 16-тіотриазолін (Ттра)

білкових молекулах РХ і TAX під впливом ТХМ і доданих *in vitro* досліджуваних ФАР свідчать результати досліджень гасіння флуоресценції триптофанілів дифузійним гасником акриламідом. На рис. 1 наведені величини констант гасіння флуоресценції Штерна-Фольмера,  $K_{SV}$ , для суспензій РХ клітин печінки інтактних тварин та після отруєння ТХМ у присутності сполук (1-16) в концентрації  $10^{-5}M$  і у відсутності ФАР (17, контроль).

Для фракції РХ інтактних тварин у присутності сполук NC-90 (7), ITA-11 (13), Ттра (16), Дб (15) та ін. визначено збільшення  $K_{SV}$  показника порівняно з контролем (17), що свідчить про розпушеність структури білків при дії ФАР, збільшення доступу гасника до флуоро-

форів. При отруєнні у присутності ФАР (крім NKC-153 і Дб) значення показника  $K_{SV}$  знижується порівняно з контролем (17), що свідчить про ущільнення структури білків, тобто про наближення даного показника до значень контролю інтактних щурів і можливість корекції порушень показника *in vitro*.

Для фракції TAX (рис. 2) інтактних тварин додавання в суспензію сполук (1-16) в концентрації  $10^{-5}M$  не призводить до значних змін показника  $K_{SV}$ , при отруєнні у присутності ФАР має місце значне зниження  $K_{SV}$  порівняно з контролем (17), ущільнення структури білків: крім сполук NKC-135 (1), NKC-153 (3), ITA-12 (14)--корекція відсутня.

Таким чином, похідні хіназолонів і піримідохіназолонів за умов *in vitro*

впливають на перебіг NADPH — аскорбат-залежного ПОЛ, що сприяє нормалізації стану ліпопереокислення у фракціях РХ і TAX клітин печінки. Вплив сполук цього класу на структурно-динамічні показники фракцій репресованого та транскрипційно активного хроматину *in vitro* свідчить про структурну модифікацію негістонових білків (триптофанілів) і гістонів ( зміни концентрації  $\epsilon$ -аміногруп залишків лізіну в гістонах), зміни ступені спіралізації подвійного ланцюга в ДНК, що супроводжується нормалізацією фізико-хімічних показників, порушених при отруєнні. Найбільш виражені геномозахисні властивості визначені для похідних піримідохіназолонів (серії ITA), а також для сполук — похідних S-вмісних хіназолонів (NKC-150, NKC-153, NC-109).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Левицкий Е.Л., Губский Ю.И. и др. Коррекция пораженной ядерного генома антиоксидантами в условиях токсического повреждения печени (обзор). // Современные проблемы токсикол. — 1998. — №2. — С. 40-46.
2. Губський Ю.І., Левицький Є.Л. та ін. Антиоксидантна активність та генопротекторна дія похідного піридинкарбонової кислоти-сполуки ПВ-20 за умов ураження тетрахлорметаном. //Современные проблемы токсикол. — 2004. — №3. — С. 49-54.
3. Губський Ю.І., Левицький Є.Л. та ін. Біохімічний механізм геномозахисної дії нових похідних піридинкарбонових кислот за ураження клітин тетрахлорметаном. // Укр. біохім. журн. — 2001. — Т.73, №5. — С.100-107.
4. Беленічев І.Ф. Дослідження антиоксидантних властивостей в ряду похідних п'яти- та шести-членних азогетероциклів і визначення їх ефективності при ішемії головного мозку. /Автореф. дис...доктора біол. наук. — Київ, 2003.
5. Левицкий Е.Л., Губский Ю.И. и др. Биохимическая характеристика функций транскрипционно активного и репрессированного хроматина печени крыс. // Биополимеры и клетка. — 1993. — Т. 9, №6. — С.13-21.
6. Bode I. On the reaction of fluorescamine with chromosomal proteins. //Anal. Bio-chem. — 1979. — V.99, №2. — P.274-280.
7. Lawrence J.J., Lonis M. Etidium bromide as a probe of chromatine structure. // FEBS Letters. — 1974. — V.40, №1. — P.9-12.
8. Демченко А.П. Люминесценция и динамика структуры белков.-Киев: Наук. думка, 1988. — 280 с.
9. Ашмарин И.П., Васильев И.Н. Быстрые методы статистической обработки и планирование экспериментов. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1975. — 78с.
10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Киев: "Морион", 2000 — 320с.