

ОБМІН ФОРМАЛЬДЕГІДУ ЗА СЕМІКАРБАЗИДНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

М. П. ДМИТРЕНКО, С. Г. ШАНДРЕНКО, Л. М. ПЕТРУНЬ,
Т. О. КІШКО, Н. В. СИЛОНОВА, Н. В. ЛАТИШКО,
О. О. ГУДКОВА, В. В. СУШКОВА

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
e-mail: dmytrenko@biochem.kiev.ua

Субхронічне введення семікарбазиду використовували для зменшення рівня формальдегіду (ФА) в організмі з метою виявлення взаємозв'язку між обміном ФА і біохімічними показниками, що характеризують стан оксидантно-антиоксидантної системи та обміну оксиду азоту. Встановлено, що в умовах патологічного стану, який було сформовано під впливом семікарбазиду, в організмі щурів значно посилюються процеси утворення вільних радикалів, активних форм кисню, нітритів та нітратів на тлі зменшення рівня альдегідів, що пов'язано з акцепторними властивостями семікарбазиду, а також з гальмуванням синтезу формальдегіду та прискоренням його перетворення на форміат. Ми припускаємо, що формальдегід може відігравати певну роль у формуванні сполучнотканинних патологій.

Ключові слова: семікарбазид, формальдегід, оксид азоту.

Все більш очевидно, що одним із ведучих патогенних факторів, які формують нейродегенеративні (хвороби Альцгеймера, Паркінсона) і онкологічні захворювання, діабет, атеросклероз, катаракту, порушення опорно-рухового апарату, вікові зміни та ін., є гіперпродукція різних альдегідів, яка пов'язана зі змінами у вуглецевому, ліпідному та амінокислотному обміні в умовах оксидативного стресу. Альдегіди, як сполуки, що є стабільнішими, ніж АФК та здатні до дифузії крізь клітинні мембрани, можуть здійснювати модифікацію нуклеїнових кислот і посттрансляційні незворотні перетворення протеїнів у кінцеві продукти глікування (AGE) і ліпоксигенації (ALE) не тільки в клітинах, але й між ними [1, 2]. Завдяки цьому, альдегіди можуть впливати на механізми сигнальної трансдукції, а також виявляти мутагенні, канцерогенні, гено- та цитотоксичні властивості.

Серед ендогенних альдегідів формальдегід (ФА) відрізняється особливостями метаболізму, а також здатністю легко алкілювати аміногрупи амінокислот і основ нуклеїнових кислот, утворюючи гідроксиметильні аддукти і поперечні зшивки у вигляді метиленових містків в макромолекулах і між ними, включаючи і такі небезпечні в генотоксичному відношенні як ДНК-гістонові. Метаболізм ФА тісно пов'язаний з метаболізмом оксиду азоту (NO), наприклад, через залежний від глутатіону формальдегіддегідрогеназний шлях відновлення S-нітрозоглутатіону, семікарбазидчутливу аміноксидазну (SSAO), NO-синтазну системи,

перетворення тіопроліну і металотіонеїнів, включаючи реакції нітרוзування [3, 4].

Останнім часом, для профілактики і лікування захворювань, пов'язаних з гіперпродукцією альдегідів, використовуються інгібітори синтезу і акцептори альдегідів. Прикладом використання такої сполуки для попередження накопичення AGE, ALE у позаклітинному матриксі, β-амілоїдних протеїнів та, таким чином, лікування ускладнень діабету та хвороби Альцгеймера, вікових ускладнень, протипухлинного захисту може бути аміногуанідин, який інгібує ензими, що мають в активному центрі карбонільні групи (SSAO, лізілоксидаза, NO-синтази та ін.), а також є акцептором альдегідів [5–7]. Зокрема, заслуговує на увагу й інший акцептор альдегідів із подібними властивостями – семікарбазид. Ця сполука може попадати в організм, так як використовується в хімічній промисловості, входить до складу деяких продовольчих упаковок, утворюється внаслідок біотрансформації фармпрепарату нітрофуразолу (фурациліну) [8, 9]. У процесі тривалого введення молодим тваринам семікарбазид виявляє виражену латирогенну дію, яка призводить до значних структурних порушень сполучної і кісткової тканин завдяки тому, що інгібує лізілоксидазну реакцію, зв'язуючись з її проміжними продуктами семіальдегідної природи [10]. Враховуючи дані щодо участі лізілоксидози та SSAO в метастазуванні пухлин [11, 12], не можна виключити можливість використання семікарбазиду як ефективного протипухлинного препарату.

У цій роботі субхронічне введення семікарбазиду використовували для модифікації обміну ФА з тим, щоб виявити взаємозв'язок між обміном цього альдегіду та біохімічними показниками, що характеризують стан оксидантно-антиоксидантної системи та обміну оксиду азоту.

Матеріали і методи

Експерименти було проведено на двох групах щурів популяції Вістар з масою тіла 55–65 г (6 тварин у контрольній групі, 10 – у дослідній). Щури дослідної групи протягом 45 діб вживали питну воду із семікарбазидом (0,075%). Добову сечу збирали, утримуючи щурів в спеціальних клітках із сечоприймачами. Після закінчення експерименту щурів декапітували під ефірним наркозом та відбирали зразки тканин і крові.

Визначення кількості формальдегіду, присутнього в організмі, в нашій модифікації ґрунтується на його здатності вступати в реакцію з димедоном (5,5-диметил-1,3-циклогександіон) з утворенням формалдимедону, який за певних умов перетворюється у сполуку із флуоресцентними властивостями [13]. Щурам (4 тварини з дослідної групи) за 40 хв до забою внутрішньочеревно вводили розчин димедону в дозі 100 мг/кг. Після декапітації тварин тканину печінки гомогенізували в 1%-му розчині аміаку у співвідношенні 1 : 6. Протеїни осаджували, додаючи еквімолярну кількість розчинів $\text{Ba}(\text{OH})_2$ і ZnSO_4 . До 1 мл супернатанту вносили 0,5 мл 30%-го розчину оцтовокислого амонію, підведеного до рН 5,5 оцтовою кислотою; кип'ятили 20 хв у закритій пробірці і швидко охолоджували. Кількість утвореного флуоресцентного продукту визначали за інтенсивністю флуоресценції при $\lambda_{\text{ex}} = 380$ нм, $\lambda_{\text{em}} = 460$ нм на флуориметрі FL800 (Biotek, США). Для калібровки використовували стандартні розчини формалдимедону.

ЕПР-спектроскопічний аналіз зразків крові та тканини печінки проводили як описано раніше на радіоспектрометрі «Varian E-109» (США) [14]. У сироватці крові та сечі визначали вміст нітритів за методом Гріса [15]. Для визначення концентрації нітратів їх відновлювали до нітриту на кадмієвій колонці [16]. Сечовину визначали за допомогою набору реактивів «Фелісіт». ДНК-протеїнові зшивки та вміст ДНК визначали в ядерній фракції печінки [17]. Вміст відновленого глутатіону GSH в печінці визначали флуоресцентним методом [18]. Форміат у сироватці крові і сечі визначали за допомогою форміатдегідрогенази [19]. У

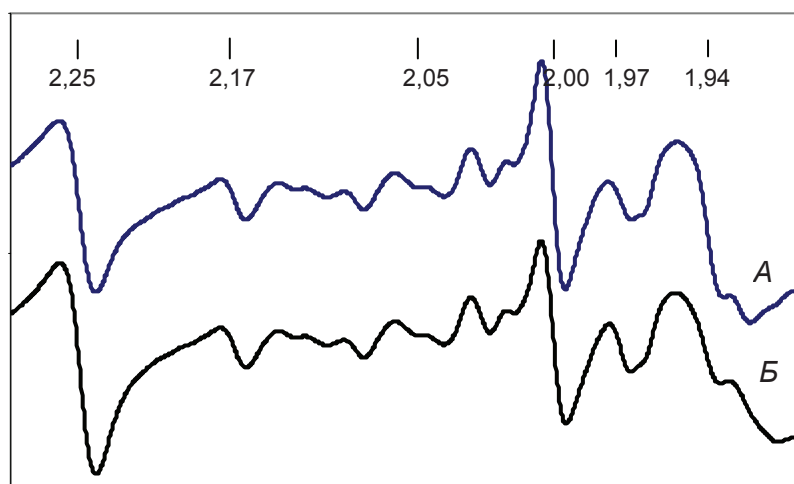
тканинах легень та серця визначали активність семікарбазидчутливої аміноксидази (SSAO) [20], каталази (CAT) [21] та супероксиддисмутази (SOD) [22]. У тканині печінки визначали активність глутатіонзалежної формальдегіддегідрогенази (АДГ 3) [23], ксантиноксидази [24], вміст сечової кислоти та рівень пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) [25]. Показники кислотно-лужного стану крові: рН, pO_2 , pCO_2 , CO_2 заг., HCO_3^- та зсув буферних основ визначали на аналізаторі газів крові OP-215 (Radelkis, Угорщина). Концентрацію протеїну визначали за методом Лоурі.

Статистичну обробку даних проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

На аналогічній моделі субхронічної інтоксикації щурів семікарбазидом нами було відмічено виражене схуднення тварин та прискорення катаболізму протеїнів, зміни у скелеті та структурі позаклітинного матриксу, а також деяких клінічних і біохімічних показників, що вказувало на виникнення стану експериментального латиризму. При цьому було показано істотне зниження масового коефіцієнта тимуса, що вказує на наявність у дослідних щурів стресового стану. Останній, за нашими даними, значною мірою визначається розвитком саме оксидативного стресу. На це, зокрема, вказують результати ЕПР-спектроскопічних досліджень (рисунок і табл. 1).

Так, сигнал вільних радикалів ($g = 2,00$) у зразках крові дослідних тварин у 2 рази більший порівняно з контролем. Це зростання кількості вільних радикалів (супероксиду, гідроксильних радикалів та ін.) можливо пов'язано з порушенням електронно-транспортних процесів в мітохондріях, на що вказує 30%-не зниження інтенсивності ЕПР сигналу Q-убіхінону ($g = 2,00$) та 20%-не зниження сигналу мітохондріальних залізо-сірчаних центрів ($g = 1,94$) у зразках тканини печінки із високим коефіцієнтом кореляції між ними – 0,97, а також між зміною кількості вільних радикалів у крові та цими мітохондріальними сигналами в печінці: 0,84 та 0,86 відповідно. Інтенсифікація вільнорадикальних окислювальних процесів є одним з основних чинників метгемоутворення. У крові дослідних тварин кількість гемоглобіну з окисленим гемом зростає у 1,8 рази. Кількість гемового заліза в окисному тривалентному стані збільшується на 20% і в цитохромі P-450 печінки (сигнали з $g = 2,25$ та 2,42). Останнє, враховуючи наявність у клітинах потужної цитохром-гем-реду-



Спектр ЕПР зразків печінки щурів: А – контроль, Б – дослід; де $g = 2,25$ – окислена форма цитохрому P-450; $g = 2,17$ – Mn^{+2} -центри; $g = 2,05$ – Cu^{+2} -центри; $g = 2,00$ – мітохондріальний Q-убіхінон радикал; $g = 1,97$ – Mo^{+7} -центри; $g = 1,94$ – мітохондріальні залізо-сірчані центри

куючої системи, може свідчити про значну активацію монооксигеназної системи печінки у відповідь на тривале введення ксенобіотика. З іншого боку, зростання сигналів ЕПР окисного заліза у крові та в цитохромі P-450 печінки, з коефіцієнтом кореляції між ними 0,73, може бути наслідком посиленого утворення АФК у разі семікарбазидної інтоксикації.

Під дією семікарбазиду змінюється не тільки валентний стан заліза, але і його обмін: величина сигналів ЕПР тривалентного заліза у трансферині ($g = 4,3$) та сигнал церулоплазміну ($g = 2,05$) крові зменшуються на 16%. Церуло-

плазмін регулює включення лабільного заліза у трансферин крові для його транспортування у клітини і тканини. Звичайно за зменшення кількості транспортованого заліза активність церулоплазміну підвищується, щоб інтенсифікувати включення заліза у трансферин. Тому виявлена односпрямованість змін свідчить про суттєве порушення системи регуляції обміну заліза у крові за дії семікарбазиду, можливо, за рахунок зменшення експресії цих протеїнів.

На посилене утворення АФК під впливом семікарбазидної інтоксикації вказує також зростання на 50% інтенсивності ЕПР-сигна-

Таблиця 1. Параметри ЕПР зразків крові та тканини печінки

Параметри ЕПР	Контроль	Дослід
<i>Кров</i>		
Метгемоглобін, г/л	0,81 ± 0,15	1,47 ± 0,2*
Трансферин, Fe^{+3} , мг/л	0,79 ± 0,07	0,66 ± 0,06*
Церулоплазмін, Cu^{+2} , мг/л	0,63 ± 0,07	0,53 ± 0,07
Вільні радикали, $\times 10^{20}$ н.е./л	0,51 ± 0,17	1,02 ± 0,33*
<i>Печінка</i>		
Цитохром P-450, від. од.	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,1*
Mn^{+2} -центри, від. од.	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1
Cu^{+2} -центри, від. од.	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1
Q-убіхінон радикал, від. од.	1,0 ± 0,1	0,7 ± 0,1*
Mo^{+7} -центри, від. од.	1,0 ± 0,3	1,5 ± 0,2*
Мітохондріальні ЗСЦ, від. од.	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,1

Тут і в табл.2–3 * $P < 0,05$ відносно контролю

лу Mo^{7+} -центрів ($g = 1,97$) в печінці дослідних щурів, що свідчить про збільшення експресії ксантиноксидази, яка є найбільшим депо молібдену і одним із основних каталізаторів утворення супероксидного радикала в організмі. В умовах семікарбазидної інтоксикації ксантиноксидазна активність тканини печінки щурів виявляла тенденцію до збільшення: від $3,67 \pm 0,70$ мкмоль/мг протеїну в контролі до $4,05 \pm 0,44$ мкмоль/мг в досліді. Збільшення ксантиноксидазної активності при надходженні в організм семікарбазиду може бути пов'язано з посиленням катаболізму пуринів, на що вказує 17%-не зростання концентрації сечової кислоти в печінці: контроль – $0,25 \pm 0,02$ мкмоль/г сирової маси тканини, дослід – $0,29 \pm 0,01$ мкмоль/г ($P < 0,05$). Розвиток стану оксидативного стресу за дії семікарбазиду полегшується тим, що ензими антиоксидантного захисту в цих умовах виявляли тенденцію до зменшення активності, а для SOD в легенях це зменшення дорівнює 18% ($P < 0,05$) (табл. 2).

Всупереч всім проявам, що вказують на розвиток оксидативного стресу в щурів під впливом семікарбазиду, інтенсивність процесів пероксидного окислення ліпідів не тільки не збільшується, а навіть суттєво зменшується і складає $103,7 \pm 8,4$ нмоль на грам сирової маси печінки та $75,5 \pm 7,7$ нмоль/г відповідно у контрольній та дослідній групах тварин ($P < 0,05$). Пояснити таке зниження можна тим, що про активність ПОЛ судять за інтенсивністю накопичення альдегідів, зокрема малонового діальдегіду, але семікарбазид, що надійшов в організм, зв'язує їх з утворенням відповідних семікарбазонів. На це також вказує зменшення на 47% (контроль – $103,7 \pm 8,4$ нМ, дослід – $75,5 \pm 7,7$ нМ, $P < 0,05$) концентрації вільного формальдегіду в печінці щурів, що отримували семікарбазид. Визначені концентрації формальдегіду у тканині печінки відповідні його концентраціям у крові ссавців [26], що вказує, очевидно, на легкість перерозподілу формальдегіду між клітинами і рідинами організму.

Найвні ознаки оксидативного стресу за інтоксикації семікарбазидом істотно не позначалися на вмісті GSH в печінці (контроль – $0,72 \pm 0,02$ мкмоль/г, дослід – $0,78 \pm 0,08$ мкмоль/г, $P > 0,05$). Це також можна пояснити властивістю семікарбазиду легко зв'язувати альдегіди. Їхня гіперпродукція в умовах оксидативного стресу призводить до зменшення у клітинах концентрації глутатіону, тому що цистеїн, який бере участь в його синтезі, зв'язується альдегідами з утворенням тіазолідинів [27]. Семікарбазид в умовах оксидативного стресу, очевидно, перехоплює альдегіди і, тим самим, запобігає зменшенню концентрації цистеїну, а отже і глутатіону в організмі.

Регуляцію концентрації вільного формальдегіду у тканинах організму здійснюють реакції за участю до семікарбазиду чутливої аміноксидази (SSAO), яка утворює формальдегід із метиламіну – інтермедіату катаболізму креатину, фосфатидилхоліну, адреналіну, деяких ксенобіотиків; а також глутатіонзалежної формальдегіддегідрогенази, яка є ідентичною алкогольдегідрогеназі класу III (ADH3) та здійснює основний шлях зв'язування вільного формальдегіду з утворенням S-formylGSH. Останній за участю ферментів S-формілглутатіон гідролази (3.1.2.12) і форміат дегідрогенази (1.2.1.2) перетворюється відповідно у форміат і CO_2 . ADH3 як біфункціональний ензим може каталізувати відновлення S-нітрозоглутатіону (GSNO) і тим самим регулювати фонд GSH і GSNO у клітинах.

Нами встановлено (табл. 2), що тривалий вплив семікарбазиду на 20% зменшує активність чутливої до цієї сполуки аміноксидази у тканинах легень, де цей ензим найактивніший. В той самий час у дослідних тварин споживання семікарбазиду в 2 рази збільшувало активність ADH3 в печінці (контроль – $5,7 \pm 0,4$ нмоль NADH/хв/мг, дослід – $11,6 \pm 0,8$ нмоль NADH/хв/мг, $P < 0,01$).

Таким чином, на рівень вільного ФА у тканинах щурів, що отримували семікарбазид, впливали не лише пряма акцепторна

Таблиця 2. Вплив семікарбазиду на активність про- та антиоксидантних ензимів в тканинах щурів

Тканина органів	SSAO, нмоль/хв на 1 мг протеїну		КАТ, Е/мг протеїну		SOD, Е/мг протеїну	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Легені	$63,7 \pm 3,0$	$51,2 \pm 2,5^*$	$7,6 \pm 0,7$	$7,2 \pm 0,7$	$9,8 \pm 0,8$	$8,0 \pm 0,5^*$
Серце	$31,6 \pm 3,6$	$35,3 \pm 3,1$	$6,7 \pm 1,2$	$6,0 \pm 0,6$	$13,3 \pm 1,9$	$11,6 \pm 1,0$

Таблиця 3. Показники кислотно-лужного стану у зразках крові

Група тварин	pH	pO ₂ мм. рт. ст.	pCO ₂ мм. рт. ст.	CO ₂ заг., мМ	HCO ₃ ⁻ , мМ	Зсув буф. осн., мМ
Контроль	7,27 ± 0,04	49 ± 12	28,9 ± 1,1	15,6 ± 1,0	14,7 ± 1,1	-14,1 ± 2,4
Дослід	7,24 ± 0,05	39 ± 5	23,4 ± 1,4*	11,9 ± 0,9*	11,3 ± 0,9*	-18,1 ± 1,6*

дія семікарбазиду, але і зменшення синтезу ФА внаслідок пригнічення активності SSAO та посилення утилізації за рахунок активізації функції ADH3. Із підвищенням активності ADH3, що призводить до інтенсифікації окислення формальдегіду в організмі, узгоджуються одержані нами дані про те, що в дослідній групі тварин спостерігається підвищення вмісту форміату у тканині печінки на 27% (контроль – 0,52 ± 0,02 мкМ, дослід – 0,66 ± 0,04 мкМ, $P < 0,05$) і в добовій сечі на 29% (контроль – 34 ± 2 мкмоль/кг маси тіла, дослід – 44 ± 2 мкмоль/кг, $P < 0,05$). Активація цього шляху також робить внесок у зменшення кількості вільного формальдегіду, що спостерігається у дослідних тварин.

На зниження концентрації формальдегіду у тканинах щурів може впливати також прискорення його окислення в умовах компенсованого метаболічного ацидозу, що розвивається в експериментальних тварин. На це вказує зменшення парціального тиску вуглекислоти pCO₂, концентрації іонів карбонатної буферної системи та зсув буферних основ у бік збільшення (табл. 3).

Вміст ДНК-протеїнових зшивок, враховуючи високу активність формальдегіду щодо утворення міжмолекулярних зшивок, є одним із біомаркерів інтенсивності утворення вільного формальдегіду у клітинах і тканинах організму. Тому зниження на 13% кількості ДНК-протеїнових зшивок в ядерній фракції тканини печінки (контроль – 6,5 ± 0,2 % від загальної кількості ДНК, дослід – 5,6 ± 0,4%, $P < 0,05$) також свідчить на користь зниження вмісту формальдегіду в організмі в умовах семікарбазидної інтоксикації.

У разі введення семікарбазиду більш ніж на 50% зростає сумарна концентрація нітритів та нітратів у сироватці крові (контроль – 35 ± 3 мкМ, дослід – 54 ± 3 мкМ, $P < 0,05$) та вміст їх у добовій сечі (контроль – 0,78 ± 0,08 ммоль/доба, дослід – 1,2 ± 0,1 ммоль, $P < 0,05$), що опосередковано може вказувати на посилення синтезу оксиду азоту і узгоджується зі збільшенням рівня метгемоглобіну у крові дослідних тварин (табл. 1).

Збільшення вмісту нітритів та нітратів за семікарбазидної інтоксикації, можливо, обумовлюється тим, що остання супроводжується активацією запальних процесів (наприклад, внаслідок вивільнення імуногенних компонентів із сполучної тканини і кісток) та пов'язаних з ними NO-синтазних реакцій.

Таким чином, одержані дані вказують на користь того, що в умовах інтоксикації семікарбазидом в організмі щурів посилюються процеси утворення АФК і оксиду азоту на тлі зменшення рівня альдегідів, зокрема вільного формальдегіду, що відбувається за рахунок відповідних акцепторних властивостей семікарбазиду, а також гальмування синтезу формальдегіду і прискореного його перетворення у форміат. Ми припускаємо, що формальдегід може відігравати певну роль у формуванні сполучнотканинних патологій.

ОБМЕН ФОРМАЛЬДЕГИДА ПРИ СЕМИКАРБАЗИДНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

*Н. П. Дмитренко, С. Г. Шандренко,
Л. М. Петрунь, Т. О. Кишко,
Н. В. Силонова, Н. В. Латышко,
О. А. Гудкова, В. В. Сушкова*

Институт биохимии им. А. В. Палладина
НАН Украины, Киев;
e-mail: dmytrenko@biochem.kiev.ua

Субхроническое введение семікарбазидна использовалось для модификации обмена формальдегида (ФА) в организме с тем, чтобы выявить взаимосвязь между обменами ФА и биохимическими показателями, характеризующими состояние оксидантно-антиоксидантной системы и обмена NO. Установлено, что в условиях патологического состояния, сформированного под влиянием семікарбазидна, в организме крыс значительно усиливаются процессы образования свободных радикалов, активных форм кислорода, нитритов и нитратов на фоне уменьшения уровня альдегидов, что связано с акцепторными свойствами семікарбазидна, а также с торможением синтеза

формальдегида и ускорением его превращения в формиат.

Ключевые слова: семикарбазид, формальдегид, оксид азота.

FORMALDEHYDE METABOLISM UNDER SEMICARBAZIDE INTOXICATION

M. P. Dmytrenko, S. G. Shandrenko, L. M. Petrun, T. O. Kishko, N. V. Silonova, N. V. Latishko, O. O. Gudkova, V. V. Sushkova

Palladin Institute of Biochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: dmytrenko@biochem.kiev.ua

Summary

Subchronic administration of semicarbazide in the experiment with the rats was used to reduce the formaldehyde level in the organism in order to reveal the interaction between formaldehyde metabolism and biochemical parameters, which define the oxidant-antioxidant system condition and NO metabolism. It has been found that under semicarbazide impact the generation of free radicals, ROS, nitrite and nitrate were enhanced while aldehydes level was reduced that resulted from not only semicarbazide effect like the aldehydes acceptor, but the formaldehyde synthesis slowdown and acceleration of its transformation into format as well. We suppose that formaldehyde plays certain role in the development of connective tissue pathology.

Key words: semicarbazide, formaldehyde, nitric oxide.

- O'Brien P. J., Siraki A. G., Shangari N. // Crit. Rev. Toxicol. — 2005. — 35, N 7. — P.609–62;*
- Grimrud P. A., Xie H., Griffin T. J., Bernlohr D. A. //J. Biol. Chem. — 2008. — 283, N 32. — P. 21837–21841.*
- Дмитренко Н. П., Холиан А. // Укр. біохім. журн. — 2005. — 77, № 1. — С. 22–31.*
- Дмитренко Н. П., Холиан А. // Там само. — 2007. — 79, № 5.— С. 72–90.*
- Yu P. H., Zuo D. M. // Diabetologia. — 1997. — 40, N 11. — P. 1243–1250.*
- Kazachov M., Chen K., Babiy S., Yu P. H. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2007. — 322. — P. 1201–1207.*
- Laszlo F., Evans S. M., Whittle B. J. R. // Eur. J. Pharmacol. — 1995. — 272, Is 2–3. — P. 169–175.*
- Gassin A., Geest I. // J. Risk Research. — 2006. — 9, I. 8. — P. 823–832.*
- Vass M., Hruska K., Franek M. // Veterinarni Medicina. — 2008. — 53, N 9. — P. 469–500.*
- Levene C. I., Carrington M. J. // Biochem. J. — 1985. — 232, N 1. P. 293–296.*
- Erler J. T., Bennewith K. L., Nicolau M. et al. // Nature. — 2006. — 440, N 7088. — P. 1222–1226.*
- Garpenstrand H., Bergqvist M., Brattström D. et al. // Med. Oncol. — 2004. — 21, N 3. — P. 241–250.*
- Saitoh T., Taguchi K., Hiraide M. //Anal. Sci. — 2002. — 18, N 11. — P. 1267–1268.*
- Шандренко С. Г., Дмитренко М. П. // Укр. біохім. журн. — 2001. — 73, № 3. — С. 55–60.*
- Green L. C., Wagner D. A., Glogowski J. G. // Anal. Biochem. — 1982. — 126, N 1. — P. 131–138.*
- Роома М. Я., Канн Э. М., Веттис К. // V Всесоюз. симп. «Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники — образование и определение в окружающей среде». — Таллин, 1984. — С. 210–212.*
- Ramirez P., Del Razo L. M., M. C. // Carcinogenesis. — 2000. — 21, N 4. — P. 701–706.*
- Hissin P. J., Hilf R. // Analyt. Biochem. — 1979. — N 14 — P. 214–226.*
- Freibig G., Scholler K. H. // Clin. Chim. Acta. — 1980. — 108, N 3. — P. 355–360.*
- Quesenberry M. S., Lee Y. C. // Analyt. Biochem. — 1996. — 234. — P. 50–55.*
- Johansson L. H., Borg L. A. H. // Ibid. — 1988. — 174. — P. 331–336.*
- Misra H. P., Fridovich I. // J. Biol. Chem. — 1972. — 247. — P. 3170–3175.*
- Goodman J. I., Tephly T. R. // Biochim. Biophys. Acta. — 1971. — 252. — P. 489–505.*
- Козаченко А. И., Рабша Ю. Э., Вартамян Л. С. // Хим. фарм. журн. — 1982. — № 6. — С. 10–15.*
- Промыслов М. Ш., Демчук М. Л. // Вопр. мед. химии. — 1990. — № 4. — С. 90–92.*
- Formaldehyde(Group 2A) // IARC- Summaries & Evaluations. — 1995. — 62. — P. 217.*
- Kallen R G. // J. Am. Chem. Soc. — 1971. — 93(23). — P. 6236–6248.*

Отримано 08.06.2010