

РІВЕНЬ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОКСИДАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА ЗА ДІЇ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ «БУТАСЕЛМЕВІТ»

Т. В. Мартишук¹, Б. В. Гутий², О. І. Віщур¹

¹ Інститут біології тварин Національної Академії Agrарних Наук України вул. Стуса, 38, Львів, Україна

² Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького,
вул. Пекарська, 50, Львів 79010, Україна, Email: bvh@ukr.net

У статті наведено результати досліджень впливу оксидативного стресу на інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів. Доведено, що внутрішньом'язеве введення шурам дослідної групи 50 % розчину тетрачлоретану у дозі 0,25 мл на 100 г маси тіла, спричиняє активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів з надмірним накопиченням вмісту як проміжних, так і кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів. Одержані нами результати свідчать, що розвиток оксидативного стресу призводить до значного прискорення утворення і накопичення в плазмі крові щурів гідроперекисів ліпідів та малонового діальдегіду. Встановлено, що найвищим рівень гідроперекисів ліпідів у плазмі крові щурів за оксидативного стресу був на другу добу дослідження; він становив 0,843 од/мл, тоді як у контролі даний показник був 0,245 од/мл. Вміст малонового діальдегіду був найвищим у тварин дослідної групи на п'яту добу дослідження (в 2,03 рази вище порівняно з контролем). Для пригнічення інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів за розвитку оксидативного стресу доцільно застосовувати ліпосомальний препарат «Бутаселмевіт», який у своєму складі містить бутафосфан, селен, метіонін, розторопшу плямисту та вітаміни. Встановлено, що парентеральне введення шурам за розвитку оксидативного стресу ліпосомального препарату «Бутаселмевіт» призводить до зниження рівня продуктів ПОЛ у плазмі крові. На 14 добу дослідження рівень проміжних та кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів доходив до фізіологічних величин у крові щурів, яким застосовували ліпосомальний препарат. Вказані результати досліджень вказують про антиоксидантні властивості нового ліпосомального препарату «Бутаселмевіт».

Ключові слова: оксидативний стрес, щурі, тетрачлорметан, гідроперекиси ліпідів, малоновий діальдегід, активні форми кисню, ліпосомальний препарат «Бутаселмевіт».

LEVEL OF LIPID PEROXIDATION PRODUCTS IN THE BLOOD OF RATS UNDER THE INFLUENCE OF OXIDATIVE STRESS AND UNDER THE ACTION OF LIPOSOMAL PREPARATION OF “BUTASELMEVIT”

T.V. Martyshuk¹, B.V. Gutyj², O.I. Vishchur¹

¹ Institute of Animal Biology National Academy of Agrarian Sciences Stus Str., 38, Lviv, Ukraine

² Lviv National Stepan Gzhytsky University of Veterinary Medicine and Biotechnology Pekarska Str., 50, 79010 Lviv, Ukraine
Email: bvh@ukr.net

The article presents the results of investigation of the impact of stress on oxidative intensity of lipid peroxidation. It was proved that intramuscular injection of 50% solution of tetrachloromethane at a dose of 0.25 mL per 100 g of rat body causes the activation of free radical lipid oxidation with excessive accumulation of intermediate and final

Citation:

Martyshuk T.V., Gutyj B.V., Vishchur O.I. (2016). Level of lipid peroxidation products in the blood of rats under the influence of oxidative stress and under the action of liposomal preparation of “Butaselmavit”, *Biological Bulletin of Bogdan Chmelnytsky Melitopol State Pedagogical University*, 6 (2), 22–27.

Поступило в редакцію / Submitted: 30.03.2016

Принято к публикации / Accepted: 11.05.2016

crossref <http://dx.doi.org/10.15421/201631>

© Martyshuk & al., 2016

Users are permitted to copy, use, distribute, transmit, and display the work publicly and to make and distribute derivative works, in any digital medium for any responsible purpose, subject to proper attribution of authorship.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 License

products of lipid peroxidation. Our results indicate that the development of oxidative stress leads to the significant acceleration of the formation and accumulation of lipid hydroperoxides and malondialdehyde (MDA) in plasma of rats. We registered the highest level of lipid hydroperoxides in rat blood plasma under oxidative stress on the second day of the experiment; it was 0.843 $\mu\text{mol/L}$, whereas this index was 0.245 $\mu\text{mol/L}$ in the control group. We also revealed that the content of malondialdehyde was the highest in the experimental group on the fifth day of the experiment; it was almost 2 times higher than in control group. We could recommend to apply the liposomal drug "Butaselmevit" which contains butafosfan, selenium, methionine, milk thistle, and vitamins for the inhibition of lipid peroxidation under the development of oxidative stress. It was proved that the parenteral injection of liposomal drug "Butaselmevit" to the rats for the development of oxidative stress leads to a reduction of peroxidation products level in their plasma. We revealed that the level of intermediate and final products of lipid peroxidation in the blood of rats that were used liposomal drug reached normal physiological values on the 14 day of the experiment. Our results suggested that the new liposomal drug "Butaselmevit" has definite antioxidant properties.

Key words: oxidative stress, rats, tetrachloride, lipid hydroperoxide, malondialdehyde, active forms of oxygen, liposomal drug "Butaselmevit".

ВСТУП

Інтенсивний розвиток хімізації промисловості та сільського господарства, погіршення екологічної ситуації, забруднення довкілля ксенобіотиками, безконтрольне приймання лікарських засобів спричиняють зростання токсичних уражень у людей і тварин (Li et al., 2012; Gutiy, 2012). Відомо, що центральними органом, який забезпечує процеси детоксикації організму є печінка (Cabalbrese et al., 1999; Cherkashina and Petrenko, 2006). Серед дифузних уражень печінки велика увага приділяється токсичним ураженням печінки (Sato et al., 1999; Batakov, 2001; Yatsenko and Maloshtan, 2004). Останніми роками встановлено роль у патогенезі захворювань печінки процесів активації вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) плазматичних і внутрішньоклітинних мембран гепатоцитів на тлі виснаження захисних протирадикальних систем (Abragamovich et al., 2000).

Активация процесів ВРОЛ призводить не тільки до пошкодження гепатоцитів, але й до змін у клітинах крові – найбільш мобільній системі організму (Antonyak et al., 2000; Weber et al., 2003). Проте залишаються нез'ясованими деякі механізми активації процесів ВРОЛ при токсичних ураженнях печінки, їх взаємозв'язок та взаємообумовленість із станом захисних систем організму.

Для підвищення адаптаційної здатності й імунобіологічної реактивності організму, посилення протеїнсинтезувальної та ензимної функції у тварин в останні роки з успіхом використовують нові комплексні препарати (Lee et al., 2004; Skrupnyk, 2007; Saba et al., 2010). Окремими авторами встановлено стимулювальний вплив розторопші плямистої, вітамінів, Селену та бутафосфану на активність антиоксидантної та гепатопротекторної дії у тварин (Antonyak et al., 2000; Belenichev et al., 2002). Однак комплексне застосування вказаних препаратів на функцію печінки та захисні системи організму на даний час у науковій літературі висвітлене недостатньо.

Метою наших досліджень було дослідити вплив оксидативного стресу на рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів у крові щурів та за дії ліпосомального препарату «Бутаселмевіт».

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проводили на білих статевозрілих молодих щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 180-200 г, яких утримували на стандартному раціоні інститутського віварію державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок. Протягом усього експерименту щурів утримували на збалансованому раціоні, що містив усі необхідні компоненти, питну воду тварини отримували без обмежень із скляних поїлок об'ємом 0,2 літра.

Тварин було поділено на три групи по 20 тварин у кожній: 1-ша група (К) – інтактні тварини; 2-га група (Д₁) – щури, ураженні тетрахлорметаном; 3-тя група (Д₂) – щури, ураженні тетрахлорметаном та ліковані ліпосомальним препаратом «Бутаселмевіт». Токсичне ураження щурів викликали шляхом внутрішньом'язевого введення 50% тетрахлорметану у дозі 0,25 мл на 100 г маси тіла тварини на першу і третю добу досліджень. Тваринам дослідної групи Д₂ на першу і третю доби досліджень за годину після введення тетрахлоретану додатково вводили ліпосомальний препарат у дозі 2 мл на 1 кг маси тіла тварини. В склад даного препарату входять наступні речовини: бутафосфан, селен, метіонін, розторопша ін'єкційна та вітаміни А, Е і Д₃.

Кров для біохімічних досліджень забирали під ефірним наркозом з яремної вени на другу, п'яту, десяту та п'ятнадцяту доби експерименту. У плазмі крові визначали вміст гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) та рівень малонового діальдегіду (МДА) (Vlizlo, 2012).

Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей (Страсбург, 1986 р.). Аналіз результатів досліджень проводили за допомогою пакету програм *Statistica 6.0*. Вірогідність різниць оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Результати вважали вірогідними при $P \leq 0,05$.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вільнорадикальне окиснення - біохімічний процес перетворення кисню, ліпідів, нуклеїнових кислот, білків та інших сполук під дією вільних радикалів, а перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) – одне з його наслідків (Baraboy et al., 1992) З наведених на рисунку 1 результатів видно, що після внутрішньом'язового введення лабораторним тваринам дослідної групи тернахлорметану, концентрація гідроперекисів ліпідів, проміжних продуктів перекисного окиснення ліпідів, у їх крові була вірогідно вищою, ніж у крові щурів контрольної групи. На другу добу досліджень у крові щурів дослідної групи встановлено найвищий рівень досліджуваного показника, який відносно контролю зріс у 3,47 рази. У подальшому рівень гідроперекисів ліпідів у крові щурів дослідної групи знижувався і на десяту добу дослідження становив $0,625 \pm 0,014$ одЕ/мл. На чотирнадцяту добу дослідження знову відмічаємо зростання рівня проміжного продукту ПОЛ, де порівняно з тваринами контрольної групи зріс у 2,9 рази ($p < 0,001$).

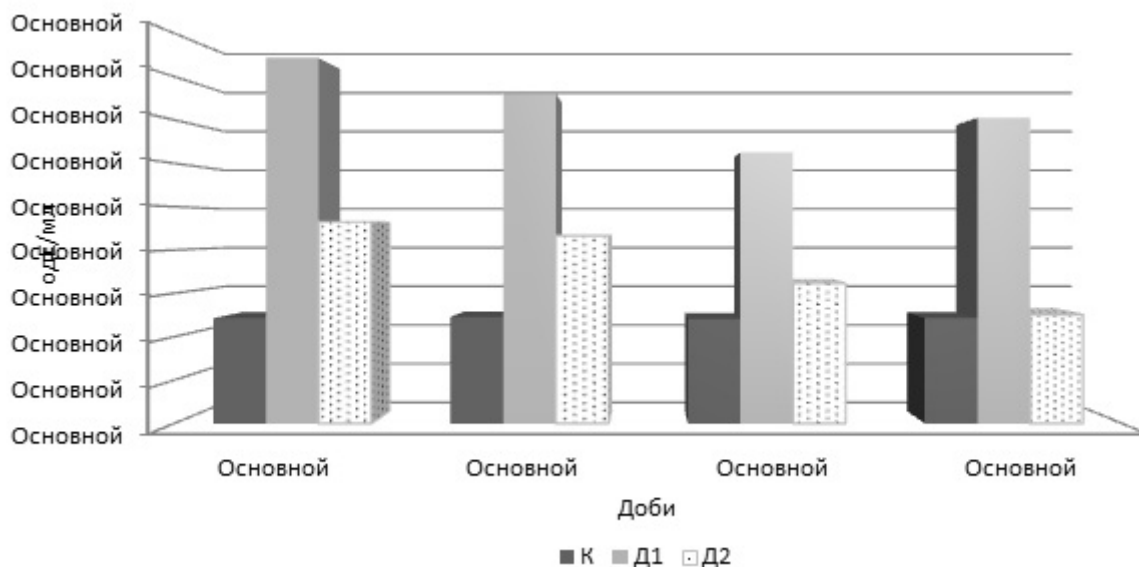


Рис. 1. Рівень гідроперекисів ліпідів у плазмі крові щурів за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату «Бутаселмевіт».

Аналогічні різниці виявлено також у плазмі крові щурів при дослідженні кінцевих продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду (рис. 2). Встановлено, що на другу добу дослідження рівень малонового діальдегіду у крові щурів дослідної групи зріс у 1,89 рази відносно контролю.

На п'яту добу дослідження рівень кінцевих продуктів ПОЛ у плазмі крові щурів, яким вводили тетрахлорметан, був найвищим і відповідно становив $8,434 \pm 0,082$ нмоль/мл, тоді як у контролі він становив $4,149 \pm 0,105$ нмоль/мл. На десяту і чотирнадцяту добу дослідження у плазмі крові щурів дослідної групи відмічаємо незначне зниження рівня МДА, однак порівняно з контрольною групою щурів даний показник був вищим у 1,93 і 1,96 рази відповідно.

У цілому одержані нами результати досліджень вказують про те, що розвиток оксидативного стресу призводить до значного та вірогідного ($p < 0,001$) прискорення утворення і накопичення в плазмі крові щурів у всі терміни дослідження рівня гідроперекисів ліпідів та малонового діальдегіду.

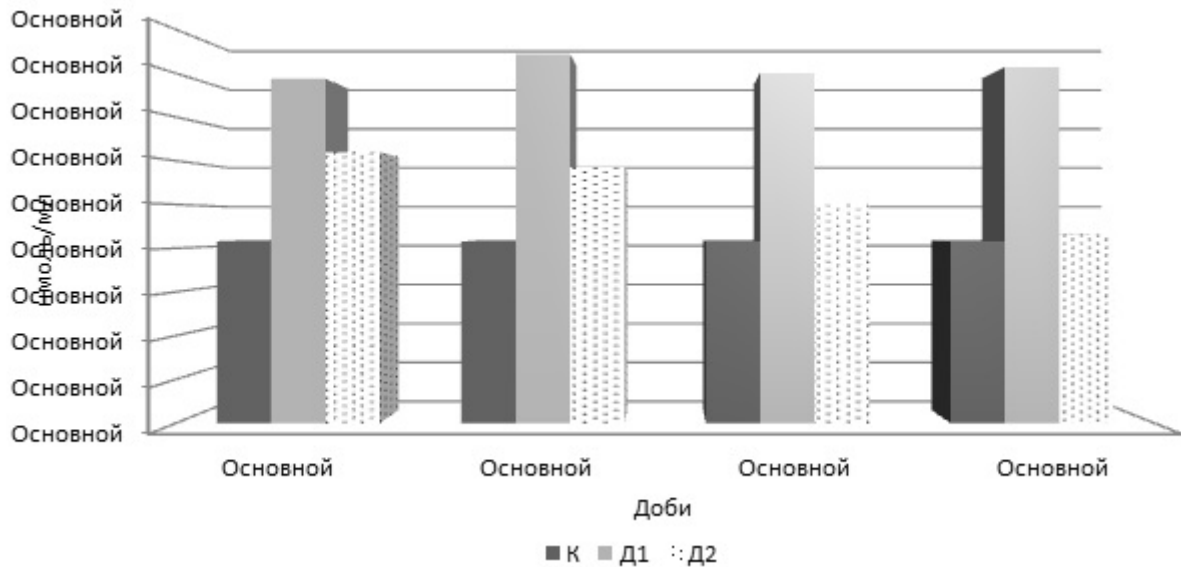


Рис. 2. Рівень малонового діальдегіду у плазмі крові щурів за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату, нмоль/мл.

Для боротьби з проявами токсичного ураження печінки в останні роки все частіше застосовують препарати-антиоксиданти для корекції системи антиоксидантного захисту та знешкодження продуктів вільнорадикального окиснення. Пошук діючих речовин з антиоксидантними властивостями досить перспективний напрям досліджень, хоча і вимагає врахування проблеми сумісності природних та синтетичних антиоксидантів. Визначальними факторами антиоксидантної дії препарату є загальна чисельність речовин-антиоксидантів у його складі, якісний антиоксидантний спектр (наявність вітамінів, вітаміноподібних речовин, мікроелементів-металів), а також – загальний кількісний вміст речовин з антиоксидантними властивостями

За дії ліпосомального препарату «Бутаселмевіт» у щурів дослідної групи D_2 за розвитку оксидативного стресу на другу добу дослідження встановлено зниження рівня як проміжних так і кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів відносно тварин першої дослідної групи, однак при порівнянні з контролем дані показники були вірогідно вищими і відповідно становили $0,465 \pm 0,0084$ одЕ/мл та $6,196 \pm 0,1518$ нмоль/мл. На п'яту добу дослідження рівень гідроперекисів ліпідів та малонового діальдегіду у крові тварин дослідної групи D_2 продовжував знижуватися і стосовно попередньої доби відповідно знизився на 7 і 5,6%. На десяту добу дослідження рівень гідроперекисів ліпідів у крові щурів дослідної групи, яким вводили ліпосомальний препарат, коливався у межах $0,323 \pm 0,0114$ одЕ/мл, що на 34% був вищим за показники тварин контрольної групи. У вказаний період дослідження рівень малонового діальдегіду у крові щурів дослідної групи D_2 був вищим за контроль на 20 % відповідно.

На чотирнадцяту добу дослідження рівень проміжних та кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів у крові щурів, яким застосовували ліпосомальний препарат, доходив до фізіологічних величин.

Таким чином ліпосомальний препарат «Бутаселмевіт» при застосуванні щурам за розвитку оксидативного стресу пригнічував процеси перекисного окиснення ліпідів, на що вказує низький рівень гідроперекисів ліпідів та малонового діальдегіду у їх крові. Це, можливо пов'язано з тим, що до складу препарату входять такі два сильні антиоксиданти, як вітамін Е та селен, які у свою чергу посилюють дію один одного. Також слід зауважити про антиоксидантні властивості розторопші плямистої, яка згідно даних літератури також володіє антиоксидантними властивостями. До її складу входять вітаміни групи В, А, Е, К, попередники вітаміну Д, каротиноїди, макроелементи – калій, кальцій, магній, ферум та мікроелементи – купрум, цинк, марганець, йод. Сумарна дія вказаних біологічно важливих елементів проявляє високу гепатопротекторну та антиоксидантну дію.

ВИСНОВКИ

Проведена серія досліджень, дозволила встановити суттєве порушення окисно-антиоксидантної рівноваги у тварин за умов оксидативного стресу, яка характеризується, в першу чергу, активацією процесів вільнорадикального окислення ліпідів з надмірним накопиченням вмісту як проміжних, так і кінцевих продуктів ПОЛ. Так, встановлено, що моделювання стресової реакції у щурів дослідної групи призводить до вірогідного збільшення вмісту гідроперекисів ліпідів та малонового діальдегіду в плазмі крові тварин в 3,47 і 2,03 рази порівняно з інтактними тваринами.

При застосуванні ліпосомального препарату «Бутаселмевіт» щурам, за умов оксидативного стресу протягом досліджень, у крові настає пригнічення процесів радикалоутворення, на що вказує зниження рівнів проміжних та кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів у крові даних тварин. На 14 добу досліду рівень гідроперекисів ліпідів та малонового діальдегіду у крові дослідної групи D_2 був у межах фізіологічних величин. Вказані результати досліджень вказують про антиоксидантні властивості нового ліпосомального препарату «Бутаселмевіт».

Перспективою подальших досліджень є вивчення показників неензимної та ензимної ланок системи антиоксидантного захисту у крові щурів за розвитку оксидативного стресу та дії ліпосомального препарату. Перспективою подальших розвідок є дослідження системи антиоксидантного захисту у крові щурів за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату «Бутаселмевіт».

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Абрагамович О. О. Процеси ліпідної пероксидації при хронічних ураженнях печінки / О. О. Абрагамович, О. І. Грабовська, О. І. Терлецька // Медична хімія. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 5–8.
- Антоняк Г. Л. Утворення активних форм кисню та система антиоксидантного захисту в організмі тварин / Г. Л. Антоняк, Н. О. Бабич, Л. І. Сологуб // Біологія тварин. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 34–43.
- Барабой В.А. Перекисное окисление липидов и стресс / В.А.Барабой, И.И.Брехман, В.Г. Головитин // СПб.: Наука, 1992. – 268 с.
- Беленічев І.Ф. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) / І.Ф. Беленічев, Є.Л. Левицький, С.І. Коваленко // Современные проблемы токсикологии. – 2002. – № 3. – С. 29–31.
- Влізла В. В. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / В. В. Влізла, Р. С. Федорук, І.Б. Ратич та ін.; за ред. В.В. Влізла. – Львів : Сполом, 2012. – 764 с.
- Гутий Б.В. Вплив хлориду кадмію на інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів та стан системи антиоксидантного захисту організму щурів / Б.В. Гутий // Вісник Сумського національного аграрного університету. – Суми, 2012. Випуск 7(31). – С. 31–34.
- Скрипник І. М. Гепатопротекторні засоби в сучасній гепатології // Consilium Medicum Ukraina. – 2007. – №1(5). – С. 11–15.
- Яценко О. Ю. Вплив рибіфлану на функціональний стан печінки щурів при хронічному ураженні тетрахлорметаном / О.Ю. Яценко, О.Л. Малоштан // Вісник фармації. – 2004. – №1 (37). – С. 67–70.
- Batakov E. A. Effect of *Silibum marianum* oil and legalon on lipid peroxidation and liver antioxidant systems rats intoxicates with carbon tetrachloride. *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2001. – 64. – P. 53–55.
- Calabrese E., Leonard D. Zhao Xiaoqiang. Role of tissue repair in carbon tetrachloride hepatotoxicity in male and female Sprague-Dawley and Wistar rats. *International Journal of Toxicology.* 1999. – 15. – P. 62–69.
- Cherkashina D. V., Petrenko A. Yu. Hepatoprotective effect of fetal tissue cytosol and its thermostable fraction in rats with carbon tetrachloride-induced hepatitis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006. – 141 (4). – P. 544–547.
- Lee J.Y. The preventive inhibition of chondroitin sulfate against the CCl₄-induced oxidative stress of subcellular level / J.Y Lee, J.H. Lee, H.J. Kim [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* – 2004. – Vol. 27, №3. – P. 340–345.
- Li D. Effects of indoleamine 2,3-dioxygenases in carbon tetrachloride-induced hepatitis model of rats / D. Li, H. Cai, M. Hou, D. Fu [et al.] // *Cell Biochem Funct.* – 2012. – 30(4). – P. 309–314.
- Official Journal of the European Union L276/33, 2010. DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. 86/609/EC. 20.10.2010.
- Saba A.B., Oyagbemi A.A., Azeez O.I. Amelioration of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and haemotoxicity by aqueous leaf extract of *Cnidioscolus aconitifolius* in rats. *Nig. J. Physiol. Sci.* – 2010. – 25. – P. 139–147.

- Sato S., Dai W., Liu X.-L., Asano G. The protective effect of hepatocyte growth-promoting factor (pHGF) against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats: an ultrastructural study. *Medical Electron Microscopy*. – 1999. – 32 (3). – P. 184–192.
- Weber L. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model / L. Weber, M. Boll, A. Stampfl // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2003. – Vol. 3, №2. – P. 105–136.

REFERENCES

- Abragamovich, O.O., Grabovska, O.I., Terletska, O.I. (2000). Protsesi lipidnoyi peroksidatsiyi pri hronichnih urazhennyah pechinky. *Medichna himiya*, 2(1), 5–8. (in Ukrainian)
- Antonyak, G.L., Babich, N.O., Sologub, L.I. (2000). Utvorenniya aktivnih form kisnyu ta sistema antioksidantnogo zahistu v organizmi tvarin. *Biologiya tvarin*, 2(2), 34–43. (in Ukrainian)
- Baraboy, V.A., Brehman, I.I., Golovitin, V.G. (1992). *Perekisnoe okislenie lipidov i stress*. Saint Petersburg: Nauka (in Russian).
- Batakov, E. A. (2001) Effect of Silibum marianum oil and legalon on lipid peroxidation and liver antioxidant systems rats intoxicated with carbon tetrachloride. *Eksp. Klin. Farmakol.*, 64, 53–55.
- Belenichev, I.F. Levitskiy, E.L., Kovalenko, S.I. (2002) Antioksidantna sistema zahistu organizmu (oglyad). *Sovremennye problemy toksikologii*, 3, 29–31. (in Ukrainian)
- Calabrese, E., Leonard, D. Zhao Xiaoli (1999) Role of tissue repair in carbon tetrachloride hepatotoxicity in male and female Sprague–Dawley and Wistar rats. *International Journal of Toxicology*, 15, 62–69.
- Cherkashina, D. V., Petrenko, A. Yu. (2006) Hepatoprotective effect of fetal tissue cytosol and its thermostable fraction in rats with carbon tetrachloride–induced hepatitis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 141(4), 544–547.
- Gutiy, B.V. (2012). Vplyv hloridu kadmiyu na intensivnist protsesiv perekisnogo okisnennya lipidiv ta stan sistemi antioksidantnogo zahistu organizmu shchuriv. *Visnik Sumskogo natsionalnogo agrarnogo universitetu*, 7(31), 31–34 (in Ukrainian).
- Lee, J. Y., Lee, J. H., Kim, H. J. (2004). The preventive inhibition of chondroitin sulfate against the CCl₄–induced oxidative stress of subcellular level. *Arch. Pharm. Res.*, 27(3), 340–345.
- Li, D., Cai, H., Hou, M., Fu, D. (2012) Effects of indoleamine 2,3–dioxygenases in carbon tetrachloride–induced hepatitis model of rats. *Cell Biochem Funct.*, 30(4), 309–314.
- Official Journal of the European Union L276/33, 2010. *DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes*. 86/609/EC. 20.10.2010.
- Saba, A. B., Oyagbemi, A. A., Azeez, O. I. (2010). Amelioration of carbon tetrachloride–induced hepatotoxicity and haemotoxicity by aqueous leaf extract of *Cnidioscolus aconitifolius* in rats. *Nig. J. Physiol. Sci.*, 25, 139–147.
- Sato, S., Dai, W., Liu, X.-L., Asano, G. (1999) The protective effect of hepatocyte growth–promoting factor (pHGF) against carbon tetrachloride–induced acute liver injury in rats: an ultrastructural study. *Medical Electron Microscopy*, 32(3), 184–192.
- Skrypnyk, I. M. (2007) Hepatoprotekturni zasoby v suchasnij gepatologiyi. *Consilium Medicum Ukraina*, 1(5), 11–15. (in Ukrainian)
- Vlizlo, V.V. (2012) *Laboratorni metody doslidzhen u biologiyi, tvarynnyctvi ta veterynarnij medycyni*. Lviv: Spolom. (in Ukrainian)
- Weber, L., Boll, M., Stampfl, A. (2003) Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit. Rev. Toxicol.*, 3(2), 105–136.
- Yatsenko, O. Iu., Maloshtan, O. L. (2004) Vplyv rybiflanu na funktsionalnyi stan pechinky shchuriv pry khronichnomu urazhenni tetrakhlormetanom. *Visnyk farmatsii*, 1(37), 67–70. (in Ukrainian)