

Staszczuk M.<sup>1</sup>, Paślawska U.<sup>1</sup>, Hildebrand W.<sup>1</sup>, Rybińska I.<sup>2</sup>, Cepiel A.<sup>1</sup>, Department of Internal Diseases and Clinic of Horses, Dogs and Cats, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Environmental and Life Sciences<sup>1</sup>, Clinic of Heart Diseases, Wrocław Medical University<sup>2</sup>

The aim of this article was to present toxicity of doxorubicin, an anti-neoplastic agent which binds to DNA and inhibits synthesis of nucleic acids and cell divisions. Doxorubicin (DOX), is an anthracycline antibiotic, produced by *Streptomyces peuceitius*. It is used as a drug in cancer chemotherapy, most commonly to treat leukemias, lymphomas, bladder cancer, soft tissue sarcomas and various neoplastic conditions. However, in addition to efficient antitumor activity, DOX has also many adverse effects. They include cardiac toxicity which may severely complicate the treatment protocol. This review presents various forms of cardiotoxicity associated with clinical use of doxorubicin. Oxidative stress has been established as the primary cause of heart injury. The damaging effect of reactive oxygen species, generated by the interaction of doxorubicin with iron, plays important role in the pathogenesis of the chronic cardiotoxicity.

**Keywords:** anthracyclines, chemotherapy, cardiac toxicity, reactive oxygen species, iron.

Dokсорубицина (DOX) to międzyna-rodowa nazwa leku cytostatycznego, którego substancja czynna została wyizolowana ze szczepu bakterii *Streptomyces peuceitius* var. *caesius* przez Federico Arcamone i zarejestrowana w 1971 r. (1). Występuje ona również pod nazwą adriamycyna. Dokсорубицина jest związkiem należącym do grupy antybiotyków antracyklinowych (ANT), podobnie jak daunorubicyna, epirubicyna i idarubicyna. Jest podawana głównie dożylnie, jednak w niektórych przypadkach może być podawana miejscowo: do guza (2), do pęcherza moczowego (3),

## Kardiotoksyczność dokсорубицины

Maciej Staszczuk<sup>1</sup>, Urszula Paślawska<sup>1</sup>, Wojciech Hildebrand<sup>1</sup>, Ilona Rybińska<sup>2</sup>, Alicja Cepiel<sup>1</sup>

z Katedry Chorób Wewnętrznych z Kliniką Psów, Kotów i Koni Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu<sup>1</sup> oraz Kliniki Chorób Serca Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu<sup>2</sup>

dootrzewnowo (4) i dotętniczo lub dopłucnowo w przypadku międzybłonia-ka złośliwego opłucnej (5).

Antynowotworowe działanie dokсорубицины polega na hamowaniu działania topoiizomerazy II, polimeraz RNA i DNA, helikaz oraz enzymów naprawiających uszkodzenia DNA. Dodatkowo dokсорубицина interkaluje między nici DNA, oraz zapobiega syntezie RNA i DNA. Zjawisko to hamuje proliferację komórek, zatrzymując je w fazie G2/M cyklu komórkowego (6).

Dokсорубицина jest ważnym lekiem przeciwnowotworowym w leczeniu raka piersi, mięsaków, białaczek, chłoniaków i wielu innych (7). Charakteryzują ją bardzo dobre właściwości farmakokinetyczne: szybka faza dystrybucji – 5 min, wolna faza eliminacji – 1 godz. i okres półtrwania – 30 godz. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z dysfunkcją wątroby, gdyż dokсорубицина jest wydalana głównie z żółcią (8). Obecność dokсорубицины jest wykazywana immunohistochemicznie w kardiomiocytach, nerkach, trzustce, mieszkach włosowych oraz komórkach żołądka (9).

Dokсорубицина wywołuje działania niepożądane, jak nudności, wyłysienia, wymioty i neutropenię (10). Jednak najważniejszym z nich jest negatywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, przede wszystkim toksyczny wpływ na mięsień sercowy. Pierwsze doniesienia o kardiotoksyczności antybiotyków antracyklinowych miały miejsce w późnych latach 70., wówczas też ustalono dawki kumulacyjne,

po przekroczeniu których mogą pojawić się objawy niepożądane ze strony układu krążenia (11, 12). Dla dokсорубицины wynosi ona 550 mg/m<sup>2</sup> (13). Oprócz dawki kumulacyjnej ważnymi czynnikami wpływającymi na występowanie kardiotoksyczności u pacjentów leczonych antybiotykami antracyklinowymi są: wiek pacjenta (u ludzi wiek powyżej 65 lat i poniżej 4 lat), poprzedzająca lub równoczesna chemioterapia oraz wcześniejsze podawanie tych leków, napromieniowanie śródpiersia oraz towarzyszące choroby serca (14, 15, 16).

Kardiotoksyczność poantracyklinową można podzielić na 4 typy (17, 18, 19, 20).

1. Ostra – występująca podczas podawania tych leków lub bezpośrednio po nim w bolusie lub szybkim wlewie dożylnym. Charakteryzuje się ona rozszerzeniem naczyń krwionośnych, spadkiem ciśnienia krwi oraz przemijającymi zaburzeniami rytmu serca (17). Zmiany w zapisie elektrokardiograficznym są nieswoiste i charakteryzuje je przede wszystkim tachykardia, zmiany w odcinku ST, spadek woltażu zespołu QRS i wydłużenie odstępu QT (21, 22, 23).
2. Podostra – bardzo rzadka, występująca od 1 do 3 dni po podaniu wysokich dawek antracyklin, mająca przebieg przypominający zapalenie mięśnia sercowego oraz worka osierdziowego (24, 25).
3. Wczesna przewlekła – rozwijająca się z opóźnieniem w trakcie leczenia, nawet do kilku miesięcy po skończeniu

chemioterapii. Jest ona opisywana jako kardiomiopatia rozstrzeniowa (rzadziej restrykcyjna) i przebiega z upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory, skutkującą niewydolnością mięśnia sercowego. W tej postaci w badaniach histopatologicznych widoczna jest w kardiomiocytach wakuolizacja cytoplazmy, obrzęk mitochondrium, ubytek oraz spadek liczby miofibryli i ich obrzęk śródmiąższowy, apoptoza i fibroplazja (10, 17).

4. Przewlekła – ten typ nie jest obserwowany u zwierząt z powodu zbyt krótkiego ich życia. Jest to postać występująca po wielu latach od zakończenia leczenia. Została odnotowana po raz pierwszy w latach 90. u osób, które w dzieciństwie przeszły chemioterapię z użyciem antybiotyków antracyklinowych (26, 27, 28). U osób tych występują 15 razy częściej choroby serca, 10 razy częściej inne choroby układu krążenia oraz 9 razy częściej udar (29).

Badania przeprowadzone na ludziach donoszą, że występowanie przewlekłej postaci kardiotoxyczności waha się od 1 do 16% przypadków leczenia (30). Von Hoff w 1979 r. opublikował wyniki (11), w których opisał, że u 7% pacjentów, którzy przekroczyli dawkę kumulacyjną tych leków, rozwinęła się kardiomiopatia poantracyklinowa (11). Natomiast badania Sandry Swain (15) wskazują, że u ok. 26% pacjentów rozwija się doksorubicyno-zależna przewlekła niewydolność serca po przekroczeniu dawki kumulacyjnej 550 mg/m<sup>2</sup> (15).

Z czasem pojawiły się nowe leki z grupy antracyklin, np. epirubicyna lub idarubicyna, jednak żaden z nich nie działa silniej przeciwnowotworowo od pierwszych, czyli doksorubicyny i daunorubicyny, i nie spełnia oczekiwań co do ograniczenia skutków ubocznych w stosunku do serca (31, 32).

W każdej publikacji dotyczącej kardiotoxyczności doksorubicyny można odnaleźć sformułowanie, że zjawisko to nie jest do końca wyjaśnione. Najprawdopodobniej składa się na nie wiele czynników, jednakże za dwa główne najczęściej uznaje się wpływ reaktywnych form tlenu (RFT) na mięsień sercowy oraz zaburzenia w gospodarce żelaza w kardiomiocytach (33, 34). Inne tezy poruszają między innymi problem upośledzenia translacji wielu ważnych białek dla funkcjonowania kardiomiocytów (35), zakłócenie gospodarki jonów wapnia w komórce (36) oraz zmiany w mitochondrialnym DNA (37).

Jak wspomniano, większość badaczy przychyliła się do stanowiska, że pierwszoplanowe znaczenie w poantracyklinowym uszkodzeniu kardiomiocytów odgrywiają reaktywne formy tlenu.

Podczas przenoszenia elektronu z NADPH lub NADH na pierścień C chinonu doksorubicyny lub innych antracyklin tworzy się rodnik semichinonowy. Związek ten jest stabilny w warunkach beztlenowych, natomiast w obecności tlenu bardzo szybko ulega odtworzeniu do pierwotnego chinonu, a niesparowany elektron jest przekazywany na tlen cząsteczkowy, tworząc rodnik nadadtlenkowy. Następnie w spontanicznej reakcji dysmutacji lub w reakcji katalizowanej przed dysmutazę nadadtlenkową z rodnika nadadtlenkowego wytwarzany jest nadtlenek wodoru H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (43), a ten ostatni jest źródłem najbardziej reaktywnego z wolnych rodników tlenowych – rodnika hydroksylowego (•OH).

W wyniku produkcji wolnych rodników dochodzi do stresu oksydacyjnego w komórce, czyli do zachwiania równowagi między ilością produkowanych reaktywnych form tlenu a aktywnością bariery antyoksydacyjnej komórki lub tkanki (44). Wnikliwie udokumentowano znaczenie reaktywnych form tlenu w chorobach serca, gdzie szczególną rolę odgrywają mitochondria jako główne źródło wolnych rodników (45). Skurczowa czynność serca wymaga dużej aktywności metabolicznej i znacznych ilości związków wysokoenergetycznych (ATP) produkowanych w mitochondriach. Podczas przepływu elektronów w łańcuchu transportu elektronów następuje synteza ATP, ale i generacja reaktywnych form tlenu (44).

Reaktywne formy tlenu biorą udział również w peroksydacji lipidów, podczas której dochodzi do utlenienia i degradacji nienasyconych kwasów tłuszczowych. Proces ten może przebiegać przy udziale enzymów lub bez nich, z tą różnicą, że w mechanizmie nieenzymatycznym powstają produkty pośrednie będące wysoce reaktywnymi rodnikami, które atakują kolejne cząsteczki powodując, że reakcja ma charakter łańcuchowy (46, 47). Produktem końcowym peroksydacji lipidów jest między innymi aldehyd dimalonowy (MDA). MDA może łączyć się z deoksyguanozyną, indukując mutacje występujące w parach GC, powodując liczne insercje i delecje (48). Dodatkowo MDA może pośrednio początkować oksydację białek. Proces ten może również być bezpośrednio wywołany przez reaktywne formy tlenu. W wyniku oksydacji białek komórkowych dochodzi do ich zmian ilościowych i jakościowych (44).

### Wpływ żelaza na kardiotoxyczność doksorubicyny

Znane są dwa mechanizmy, w których żelazo przyczynia się do powstawania reaktywnych form tlenu. Pierwszy z nich

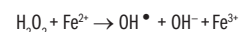
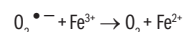
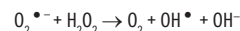
obrazują reakcje Fentona i Habera-Weissa (ryc. 1), a drugi powstawanie kompleksów żelaza z antracyklinami.

Katalizowana żelazem reakcja Habera-Weissa może być podzielona na dwa etapy: w pierwszym żelazo trójwartościowe zredukowane jest do żelaza dwuwartościowego, przy udziale rodnika nadadtlenkowego. W drugim etapie dwuwartościowe żelazo reaguje z nadtlenkiem wodoru, co skutkuje powstawaniem rodnika hydroksylowego •OH. Jak wspomniano, ten ostatni jest bardzo reaktywny i niebezpieczny, gdyż w odróżnieniu od O<sub>2</sub><sup>•-</sup> i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nie może być eliminowany przez enzymy komórkowe (34).

Drugi mechanizm polega na redukcji kompleksu DOX-Fe<sup>3+</sup> do DOX-Fe<sup>2+</sup>, który może reagować z tlenem cząsteczkowym, wytwarzając O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, a ten ulega dysmutacji do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i również wchodzi w szereg reakcji Habera-Weissa, co skutkuje powstawaniem •OH.

W gospodarce żelazem bierze udział wiele białek, między innymi ferrytyna – białko, które tworzy kompleksy z jonami Fe<sup>3+</sup>, a następnie je przechowuje, oraz transferyna i receptory dla transferyny (TfR), mające właściwości transportowe, dzięki czemu regulują one stężenie żelaza we krwi i tkankach. Oba te białka regulowane są głównie na posttranskrypcyjnym poziomie, przy udziale białka IRP-1 (iron regulatory protein), które łączy się z wysokim powinowactwem do sekwencji IRE (iron-responsive elements) na mRNA ferrytyny i TfR1 (38).

Gdy brakuje żelaza w komórce, IRP łączy się z IRE, hamując translację mRNA ferrytyny i stabilizując mRNA receptora dla transferyny, co powoduje wzmożenie transportu żelaza do komórki. Przy nadmiarze żelaza w komórce od IRE oddysocjonowuje IRP, co skutkuje obniżeniem ilości transportowanego żelaza do komórki. IRP występuje w cytoplazmie i ma cechy akonitazy – enzymu, który przekształca cytrynian do izocytrynianu w cyklu Krebsa (39). W obecności żelaza IRP zawiera 4 połączenia klasterowe Fe-S, co stanowi swoistego rodzaju aktywne centrum białka. Przy niedoborze żelaza połączenia te są likwidowane, a białko ma za zadanie łączyć się z mRNA. Doksorubicyna i jej metabolity potrafią przerwać wiązania w klasterach Fe-S, co jest sygnałem do gromadzenia Fe w komórce, a tym samym



Ryc. 1. Reakcje Fentona i Habera-Weissa

zakłócają kontrolę ilości żelaza, powodując przeładowanie komórek tym pierwiastkiem (40, 41).

Odkrycie zjawiska kardiotoksyczności doksorubicyny i innych leków antracyklinowych spowodowało konieczność poszukiwania metody ochrony mięśnia sercowego przed uszkodzeniem. Na początku stosowania antracyklin uważano, że toksyczność leków wynika z tych samych właściwości, co działanie przeciwnowotworowe. Dopiero gdy udokumentowano kardioprotekcyjny wpływ dekstrazonu podczas chemioterapii antracyklinami, uznano, że za występowanie kardiotoksycznego efektu przy podaniu doksorubicyny nie są odpowiedzialne jej właściwości antynowotworowe (34).

Dekstrazon to jedyny zaaprobowany związek chelatujący stosowany do łagodzenia toksycznego wpływu doksorubicyny na mięsień sercowy (15, 38). Związek ten przenika przez błony komórkowe i hydrolizuje do metabolitu ADR-925, wiążącego jony żelaza (49). Zastępuje on doksacyklinę w połączeniach z Fe trójwartościowym w kompleksach DOX-Fe oraz wiąże wolne żelazo komórkowe, chroniąc przed powstawaniem wyżej opisanych reakcji skutkujących powstawaniem reaktywnych form tlenu, niszczących struktury komórkowe (25). Obecnie testowanych jest szereg innych związków, które potencjalnie mogą wykazywać działanie ochronne na kardiomyocyty podczas leczenia doksorubicyną. Pomimo wielu badań, dalej nie w pełni rozumiemy zjawisko kardiotoksyczności doksorubicyny i nie potrafimy jemu skutecznie zapobiegać. Mimo to doksorubicyna jest i będzie wykorzystywana w leczeniu onkologicznym ze względu na jej efektywność.

## Piśmiennictwo

- Wallace K.B.: Doxorubicin-induced cardiac mitochondrialopathy. *Pharmacol. Toxicol.* 2003, **93**, 105-115.
- Lee Y-T.N., Chan K.K., Harris P.A.: Distribution of adriamycin in cancer patients: tissues uptakes, plasma concentration after i.v. and hepatic i.a. administration. *Cancer Res.* 1980, **45**, 2231-2239.
- Polskie Towarzystwo Urologiczne: *Zasady postępowania u chorych na raka pęcherza moczowego*. Warszawa 2002.
- Ozols R.F.: Phase I and pharmacological studies of adriamycin administered intraperitoneally to patients with ovarian cancer. *Cancer Res.* 1982, **42**, 4265-4269.
- Matzel W., Buchel O.: Diffuse malignant mesothelioma of the pleura: intrapleural treatment with doxorubicin. *Arch. Geschwulstforsch.* 1987, **57**, 209-218.
- Pommier Y., Leo E., Zhang H., Marchand C.: DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chem. Biol.* 2010, **17**, 421-433.
- Kufe D.W., Holland J.F., Frei E.: *Cancer Medicine* 6., BC Decker, Hamilton 2003.
- Robert J., Gianni L.: Pharmacokinetics and metabolism of antracyclines. *Cancer Surv.* 1993, **17**, 219-252.
- Shin M., Matsunga H., Fujiwara K.: Differences in accumulation of anthracyclines daunorubicin, doxorubicin and epirubicin in rat tissues revealed by immunocytochemistry. *Histochem. Cell Biol.* 2010, **133**, 677-682.
- Chatterjee K., Zhang J., Honbo N., Karlier J.S.: Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology* 2010, **115**, 155-162.
- Von Hoff D.D.: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1979, **91**, 710-717.
- Von Hoff D.D.: Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am. J. Med.* 1977, **62**, 200-208.
- Sigal P.K., Iliskovic N., Li T., Kumar D.: Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB J.* 1997, **11**, 931-936.
- Barry E., Alvarez J.A., Scully R.E., Miller T.L., Lipshultz S.E.: Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007, **8**, 1039-1058.
- Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S.: Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003, **97**, 2869-2879.
- Zuppinger C., Timolati F., Suter T.M.: Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc. Toxicol.* 2007, **7**, 61-66.
- Ferrans V.J., Clark J.R., Zhang J., Yu Z.X., Herman E.H.: Pathogenesis and prevention of doxorubicin cardiomyopathy. *Tsitologia* 1997, **39**, 928-937.
- Hrdina R., Gersl V.: Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Medica* 2005, **43**, 75-82.
- Jones R.L., Swanton C., Ewer M.S.: Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2006, **5**, 791-809.
- Wouters K.A., Kremer L.C.: Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br. J. Haematol.* 2005, **131**, 561-578.
- Shan K., Lincoff M., Young J.B.: Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 1996, **126**, 47-58.
- Diwakar J.: Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J. Nucl. Cardiol.* 2002, **7**, 53-62.
- Birtle A.J.: Anthracyclines and cardiotoxicity. *Clinical Oncology* 2000, **12**, 146-152.
- Bristow M.R., Billingham M.E.: Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rep.* 1978, **62**, 873-879.
- Hale J.P., Lewis I.J.: Anthracyclines: cardiotoxicity and its prevention. *Arch. Dis. Child.* 1994, **71**, 457-462.
- Goorin A.M., Chauvenet A.R.: Initial congestive heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. *J. Pediatr.* 1990, **116**, 144-147.
- Lipshultz S.E., Colan S.D.: Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N. Engl. J. Med.* 1991, **324**, 808-815.
- Steinherz L.: Delayed cardiac toxicity from anthracycline therapy. *Pediatrics* 1991, **18**, 49-52.
- Oeffinger K.C.: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006, **355**, 1572-1582.
- Scully R.E., Lipshultz S.E.: Anthracycline cardiotoxicity in long-term survivors of childhood cancer. *Cardiovasc. Toxicol.* 2007, **7**, 122-128.
- Ryberg M., Nielsen D., Skovsgaard T., Hansen J., Jensen B.V., Dombrowsky P.: Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastasis breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997, **16**, 3502-3508.
- Weiss R.B.: The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin. Oncol.* 1992, **19**, 670-686.
- Xu X., Persson L., Richardson R.: Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Mol. Pharmacol.* 2005, **68**, 261-271.
- Simunek T., Sterba M., Popelova O., Adamcova M., Hrdina R., Gersl V.: Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol. Rep.* 2009, **61**, 154-171.
- Boucek R.J., Miracle A., Anderson M., Engelman R., Atkinson J., Dodd D.A.: Persistent effects of doxorubicin on cardiac gene expression. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1991, **31**, 1435-1446.
- Solem L.E., Henry T.R., Wallace K.B.: Disruption of mitochondrial calcium homeostasis following chronic doxorubicin administration. *Toxicol. Pharmacol.* 1994, **129**, 214-222.
- Lebrecht D., Kokkari A., Ketelsen U.P., Setzer B., Walker U.A.: Tissue-specific mtDNA lesions and radical-associated mitochondrial dysfunction in human hearts exposed to doxorubicin. *J. Pathol.* 2005, **207**, 436-444.
- Minotti G., Ronchi R., Salvatorelli E.: Doxorubicin irreversibly inactivates iron regulatory proteins 1 and 2 in cardiomyocytes: evidence for distinct metabolic pathways and implications for iron-mediated cardiotoxicity of antitumor therapy. *Cancer Res.* 2001, **61**, 8422-8428.
- Genes & Nutrition, vol. 1, No. 1, pp. 25-40, New Century Health Publishers, 2006, LLC.
- Ducroq J., Moha O.U., Maati H., Guilbot S.: Dexrazzone protects the hearth from acute doxorubicin-induced QT prolongation: a key role for I(Ks). *Br. J. Pharmacol.* 2010, **159**, 93-101.
- Xiang P., Deng H.Y., Li K.: Dexrazzone protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy: upregulation of Akt and Erk phosphorylation in a rat model. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009, **63**, 343-349.
- Tragonos E., Kapuscinski J., Darzybkiewicz Z.: Caffeine modulates the effects of DNA intercalating drugs in vitro: a flow cytometric and spectrometric analysis of caffeine interaction with novantrone, doxorubicin, ellipticine and the doxorubicin analogue AD198. *Cancer Res.* 1991, **51**, 3682-3689.
- Turrens J.E., Alexandre A., Lehninger A.L.: Ubisemiquinone is the electron donor for superoxide formation by complex III of the heart mitochondria. *Archiv. Biochem. Biophys.* 1985, **237**, 408-414.
- Kulawik-Gałska D.: *Mechanizmy wolnorodnikowego działania doksorubicyny w układach biologicznych*. Praca na stopień doktora nauk medycznych, Gdańsk 2005.
- Dhalla N.S., Temsah R.M., Netticadan T.: Role oxidative stress in cardiovascular disease. *J. Hypertens.* 2005, **18**, 665-673.
- Koster J.F., Slee R.G.: Lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Biochem. Biophys. Acta* 1980, **620**, 489-499.
- Spiteller G.: The relationship between changes in the cell wall, lipid peroxidation, proliferation, senescence and cell death. *Physiol. Plant.* 2003, **119**, 5-18.
- Niedernhofer L.J., Daniels J.S., Rouzer C.A., Greene R.E., Marnett L.J.: Malondialdehyde a product of lipid peroxidation is mutagenic in human cells. *J. Biol. Chem.* 2003, **278**, 31426-31433.
- Haisinoff B.B.: Chemistry of dexrazzone and analogues. *Semin. Oncol.* 1998, **25**, 3-9.

Lek. wet. Maciej Staszczek,  
e-mail: staszczu@gmail.com