

ISSN 2306-4145

Запорожский государственный
медицинский университет

Запорожский Медицинский Журнал



2015 (89)



2

Оригинальные исследования

Візір В. А., Овська О. Г., Садамов А. С.

Характеристика показників серцево-судинного ремоделювання та плазмового рівня остеопонтину під впливом терапії кандесартаном у пацієнтів на додіалітичних стадіях хронічної хвороби нирок

Сиволап В. Д., Лащук Д. А.

Ремоделювання екстрацелюлярного матриксу у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

Кисельов С. М.

Гендерні та вікові особливості змін вмісту протеїну С, фактора Вільлебранда, молекул судинної адгезії sVCAM-1 у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда лівого шлуночка

Кравчук П. П.

Динаміка показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на постінфарктний кардіосклероз, цукровий діабет 2 типу й ожиріння через 6 місяців і 1 рік після реваскуляризації міокарда

Ракетська О. О., Чекман І. С., Горчакова Н. О.

Вплив яктону та мексикору на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз і протеїнсинтез у міокарді шурів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії

Малахова С. Н.

Сравнительный анализ показателей центральной гемодинамики и физической работоспособности у футболистов различной спортивной квалификации

Дудукіна С. О.

Вплив штучної гіпотермії та симвастатину на стан когнітивних функцій у хворих з інтракраніальними аневризматичними крововиливами

Бєленічев І. Ф., Демченко А. В.

Порівняльне оцінювання ефективності дії сучасних нейропротекторів в умовах експериментальної хронічної ішемії мозку

Гиря О. М.

Особливості картини головного мозку при вродженій цитомегалії за даними променевих методів діагностики

Самура Б. Б., Сиволап В. В.

Качество жизни у пациентов после регрессии неходжкинских лимфом

Вельчинська О. В.

Вивчення можливості лікування лімфосаркоми Пліса хіміко-біологічним аддуктом 1,1-біс-[5-бромопіридин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену й бактерійного лектину

Бойчук В. Б.

Ефективність застосування йодиду калію в терапії пацієнтів із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою у поєднанні з йододефіцитними станами

Шишкін М. А.

Морфогенез розвитку і прогресії фіброзу печінки при хронічному вірусному гепатиті С

Марковский В. Д., Куприянова Л. С., Дегтярь О. Ю.

Иммуногистохимические особенности коллаген-синтезирующей функции основных структурных компонентов матки плодов от матерей с осложненной беременностью

Original researches

4 **Vizir V. A., Ovska O. G., Sadamov A. S.**

Description of cardiovascular remodeling parameters and osteopontin plasma level in dynamics of therapy in patients with chronic kidney disease before dialysis

10 **Sivolap V. D., Lashuk D. A.**

Extracellular matrix remodeling in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction

15 **Kyselov S. M.**

Gender and age peculiarities of content changes of Willebrand factor, vascular cell adhesion molecule in patients with acute left ventricle Q-wave myocardial infarction

21 **Kravchuk P. P.**

Carbohydrate and lipid metabolism indices in patients with postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes and obesity in 6 months and 1 year after myocardial revascularization

25 **Raketskaya E. A., Chekman I. S., Gorchakova N. O.**

Yacton and mexicor influence on prooxidant-antioxidant homeostasis and protein synthesis in the myocardium of rats in conditions of doxorubicin cardiomyopathy

28 **Malakhova S. N.**

Comparative analysis of central hemodynamics and physical performance in football players of different sports qualifications

31 **Dudukina S. O.**

Influence of artificial hypothermia and simvastatin on cognitive function in patients with intracranial hemorrhages

37 **Belenichev I. F., Demchenko A. V.**

Comparative assessment of the effectiveness of neuroprotectors in conditions of experimental cerebral ischemia

42 **Hyria O. M.**

Features of the neuroimaging in congenital cytomegalovirus infection with radiation diagnostic methods

46 **Samura B. B., Syvolap V. V.**

Quality of life among non-hodgkin lymphoma patients after regression

53 **Welchinska O. V.**

Study of the use possibility of the chemical adduct of the 1,1-bis-[5-bromopyrimidine-2',4'-diol-1'-yl]-2-bromo-2'-chloroethylene and bacterial lectin for the treatment of the Pliss' lymphosarcoma

57 **Boychuk V. B.**

Effectiveness of potassium iodide in the treatment of patients in combination with iodine deficiency

63 **Shishkin M. A.**

Morphogenesis of the liver fibrosis development and progression in chronic hepatitis C

66 **Markowski V. D., Kupriyanova L. S., Degtyar O. Y.**

Immunohistochemical peculiarities of collagen function of the main structural components of the fetuses from mothers with complicated pregnancy



547.781.1-547.431.4

О. В. Вельчинська

Вивчення можливості лікування лімфосаркоми Пліса хіміко-біологічним аддуктом 1,1-біс-[5-бромопіридин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену й бактерійного лектину

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: 5-фторурацил, протипухлинні антиметаболіти, лектини, лімфосаркома.

Дослідження антиметаболітів піримідинового обміну, що відіграють роль преформованих сполук у низці біосинтетичних процесів зупиняють пухлинний ріст, є найбільш успішним напрямом пошуку нових протипухлинних засобів. З метою отримання нових протипухлинних засобів створили оригінальний хіміко-біологічний аддукт на основі 1,1-біс-[5-бромопіридин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та протипухлинного бактерійного лектину *Bacillus polymyxa*. Встановили, що хіміко-біологічний аддукт біс-похідного піримідину та бактерійного лектину є малотоксичним ($LD_{50}=635$ мг/кг) і характеризується суттєвим протипухлинним ефектом на лімфосаркому Пліса (відсоток гальмування пухлинного росту становить 65,5). Це свідчить, що новий хіміко-біологічний аддукт є перспективним для наступного вивчення як малотоксична речовина, що має високу протипухлинну активність на лімфосаркому Пліса.

Изучение возможности лечения лимфосаркомы Плисса химико-биологическим аддуктом 1,1-бис-[5-бромопиримидин-2',4'-дион-1'-ил]-2-бромо-2'-хлороэтилена и бактериального лектина

О. В. Вельчинская

Исследования антиметаболитов пириимидинового обмена, которые выступают в качестве преформированных соединений в цепочке биосинтетических процессов и тормозят опухолевый рост, – наиболее успешное направление поиска новых противоопухолевых средств. С целью получения новых потенциальных противоопухолевых средств создан оригинальный химико-биологический аддукт на основе 1,1-бис-[5-бромопиримидин-2',4'-дион-1'-ил]-2-бромо-2'-хлороэтилена и противоопухолевого бактериального лектина *Bacillus polymyxa*. Установлено, что химико-биологический аддукт бис-производного пириимидина и бактериального лектина малотоксичен ($LD_{50}=635$ мг/кг) и проявляет значительный противоопухолевый эффект на лимфосаркоме Плисса (процент торможения опухолевого роста составляет 65,5). Это свидетельствует, что новый химико-биологический аддукт перспективен для дальнейшего изучения как малотоксичное вещество с высокой противоопухолевой активностью на лимфосаркоме Плисса.

Ключевые слова: 5-фторурацил, противоопухолевые антиметаболиты, лектины, лимфосаркома.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №2 (89). – С. 53–56

Study of the use possibility of the chemical-biological adduct of the 1,1-bis-[5-bromopyrimidine-2',4'-diono-1'-il]-2-bromo-2'-chloroethylene and bacterial lectin for the treatment of the Pliss' lymphosarcoma

O. V. Welchinska

Study of the pyrimidine metabolism antimetabolites that can be preformed compounds in the link of biosynthetic processes and can inhibit tumour's growth is a more successful, perspective finding direction of new antitumor medications. New original chemical-biological adduct was studied as potential antitumor agent.

Methods and results. It was obtained on the base of 1,1-bis-[5-bromopyrimidine-2',4'-diono-1'-il]-2-bromo-2'-chloroethylene and antitumour bacterial lectin from *Bacillus polymyxa*. It was found that new chemical-biological adduct of bis-derivative of pyrimidine and bacterial lectin is a little toxic preparation ($LD_{50}=635$ mg/kg) and demonstrates considerable antitumour effect upon to 65.5% on Pliss Lymphosarcoma tumour.

Conclusion. It confirms that new chemical-biological adduct is perspective for the future investigation as substance with a little toxicity and antitumour activity on the Pliss Lymphosarcoma.

Key words: 5-Fluorouracil, Antineoplastic Antimetabolites, Lectins, Lymphatic Sarcoma.

Zaporozhye medical journal 2015; №2 (89): 53–56

Ліки, що належать до гетероциклічних систем, є найбільш ефективними протипухлинними лікарськими засобами [1–4]. Однак цей напрям досліджень є недостатньо розробленим, системного підходу потребують питання щодо обґрунтованого відбору перспективних речовин, вивчення можливостей створення на їх основі лікарських форм, дифузії фармакологічних досліджень та аналізу раціональної терапії.

Одним із перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, що здатні впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот і малих активних молекул. На-

явність цих речовин в організмі людини й зумовила актуальність дослідження їхньої ролі у фізіології макроорганізму [5–7]. Як відомо, 5-фторурацил (5-ФУ) не є діючою речовиною щодо шляхів цитотоксичної дії; це латентна форма метаболіту, що інгібує активність тимідилатсинтеази та інших активних метаболітів, котрі беруть участь у процесі синтезу ДНК і РНК [8]. Для підкреслення основних ланок цих процесів означено шляхи синтезу піримідинів в організмі та при пухлинному рості, в умовах їх модифікації при заміні урацилу на 5-ФУ. Запропонували шлях біосинтезу піримідинових нуклеотидів, який ідентичний у нормальних і злоякісно змінених клітинах [8]. На цьому шляху є значна кількість

© О. В. Вельчинська, 2015



можливих мішеней для порушення каскаду біохімічних процесів серед інтермедіатів і ферментних систем. Так, синтез піримідинів *de novo* починається з синтезу піримідинових основ, з утворення карбамоїлфосфату з глютаміну, АТФ та CO_2 ; каталізатор – карбамоїлфосфатаза. Унікальним для синтезу піримідинів є утворення карбамоїласпартату в реакції конденсації карбамоїлфосфату та аспартату, що каталізується аспартаттранскарибоамілазою з наступним відщепленням H_2O та утворенням оротової кислоти (дегідрогенування, дегідроорототтрансфераза, NAD), а також утворенням оротидилату (оротатрибозилтрансфераза). Перший піримідиновий нуклеозид – уридилат (уридинмонофосфат, UMP) утворюється при декарбоксилюванні оротидилату (дегідрооротатдегідрогеназа). Фосфорилування піримідинових нуклеозидфосфатів відбувається в реакціях до ди- та трифосфатів. Утворення тимідилату (TMP) відбувається за участю похідного тетрагідрофолату як донора одновуглецевого фрагмента. 2'-дезоксUMP метилюється за участю тимідилатсинтетази, котра використовує $\text{N}_{(5)}$, $\text{N}_{(10)}$ -метилентетрагідрофолат як донор метильної групи. Процес супроводжується утворенням TMP. У синтезі цієї сполуки суттєву роль відіграють похідні фолієвої кислоти, що знайшло відображення у створенні протипухлинних засобів – інгібіторів дигідрофолатредуктази, котра необхідна для синтезу TMP у клітинах, які інтенсивно діляться [9,10].

Значна кількість наукових праць присвячена модуляції активності 5-ФУ для підвищення вибіркової дії проти пухлинної дії, а також пошуку нових сполук, які можуть діяти за механізмами метаболізму 5-ФУ, його інтермедіатів і ферментних систем [9,10]. Фторпіримідини залишаються провідною групою синтетичних протипухлинних засобів у клініці та в пошукових дослідженнях [11–13]. Використання фторпіримідинів природних шляхів обміну піримідинів сприяє пошуку преформованих піримідинів із протипухлинною дією.

Мета роботи

Вивчення параметрів токсичності та протипухлинної активності оригінального хіміко-біологічного аддукту 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та протипухлинного бактерійного лектину *Bacillus polymyxa* на моделі експериментального пухлинного росту – лімфосаркомі Пліса.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – хіміко-біологічний аддукт 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та бактерійного лектину *Bacillus polymyxa* 102 КГУ з Української колекції мікроорганізмів ІМБ НАНУ (далі – лектин 102). Автор здійснила синтез нових сполук на кафедрі біохімії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Абсолютні розчинники одержували шляхом перегонки ацетонітрилу над P_2O_5 , діетилового етеру – над металевим натрієм. Диметилформамід і бензен переганяли у вакуумі. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 у системі ацетонітрил – гексан 2:1. ІЧ-спектри записували на

спектрофотометрі UR-20 («Charles Ceise Hena», Ger Спектри ^1H ЯМР записували на приладах «Bruker W» («Bruker», Switzerland), «Varian T-60» («Varian», USA) бочою частотою 200–132 МГц у DMSO-d_6 з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Основні серії експериментальних досліджень вели на дорослих білих нелінійних мишах-самцях тіла – $17,0 \pm 2,0$ г та $22,0 \pm 2,0$ г) і щурах-самцях (ма – $160,0 \pm 20,0$ г), яких утримували у віварії ДУ «Ін фармакології та токсикології НАМН України». Утрі та досліди на тваринах виконали згідно з правилами ропейської конвенції захисту хребетних тварин, які користуються з експериментальними та іншими нау цілями» (Страсбург, 1986).

Згідно з фармакологічними підходами до вивчен логічно активних речовин, початкові дослідження пс з визначенням їхньої токсичності. Оскільки стру аналоги синтезованих сполук у фаховій літературі сани, референтним препаратом був 5-ФУ. Він нале малотоксичних сполук і має LD_{50} 375 мг/кг. Підд тварини – білі нелінійні миші-самці (маса тіла – 1 г та $22,0 \pm 2,0$ г), шлях введення – підшкірний. Для чення середньотоксичної дози LD_{50} синтезованої с та її хіміко-біологічного аддукту з бактерійним ле використовували експрес-метод В.Б. Прозоровсько

Визначення гострої токсичності на двох видах тва різних шляхах введення (внутрішньом'язовий, внутр черевний і підшкірний) показало, що зазначений бацил належить до малотоксичних речовин [15].

Протипухлинну активність вивчили згідно з рек ціями Державного фармакологічного центру МОЗ на моделі експериментального пухлинного росту – саркомі Пліса. Експериментальні пухлини отримали штамів Онкологічного центру Академії Медични Російської Федерації. Дослідження виконали за прий підходами до пасирування на експериментальних тв Експериментальні пухлини заморожували та збер Банку штамів ДУ «Інститут фармакології та токс НАМН України». Лімфосаркому Пліса отримув щурах під впливом 3,3-дихлоробензидіну [16]. Пі значення розраховували так: [% гальмування росту і LS Plissa, (об'єм і маса)] $\geq 50\%$. Курс лікувальних становив 6 введення через добу при внутрішньочер шляху введення (згідно з правилами введення ре організм піддослідних тварин, які рекомендовані кологічним центром МОЗ України) в інтервалі доз LD_{50} . Результати обраховували через 24 години п вершення лікування. Кількість тварин у групі – 10. ноприйнятим критерієм для речовин із протипух активністю вважали відсоток гальмування росту і понад 50% [14,17].

Кров і пухлину піддослідних тварин відбирав 30 хв після введення сполук у терапевтичній дозі Статистично результати опрацювали з викорис стандартного пакета аналізу Microsoft Office Exc Дані наведені у вигляді вибіркового середнього з



на похибка середнього значення. Перевірку на згідність розподілу здійснили за допомогою критерію Уїлка. Вірогідність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерію та критерію Манна – Уїтні, комп'ютерної програми STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № D833214FAN5).

Результати та їх обговорення

При токсичності хіміко-біологічного аддукту бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та лектину 102, а також гетероциклічної складової компоненти аддукту засвідчили, що за середньотоксичних доз сполуки належать до чинних. Значення їх LD_{50} – у межах від 635 мг/кг (табл. 1).

Таблиця 1

при токсичності сполук у порівнянні з 5-ФУ

Сполука	LD_{50} , мг/кг
Чиста компонента аддукту: лектин 102	248
Гетероциклічна компонента аддукту: бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен	415
Хіміко-біологічний аддукт бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та лектину 102	635
5-ФУ (референтний препарат)	375

Протипухлинну активність хіміко-біологічного аддукту бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та лектину 102 оцінили за показниками: гальмування росту пухлини, % загибелі піддослідних тварин відносно зміни маси селезінки піддослідних тварин, відносно зміни маси тіла піддослідних тварин, статистики (згідно з t-критерієм Стюдента) наведені в таблиці 2.

При протипухлинній активності на лімфосаркомі Пліса виражений ефект у хіміко-біологічного аддукту бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та лектину 102 (65,5%) у дозі 24 мг/кг; % гальмування росту пухлини при введенні препарату порівняння з 5-ФУ становить 65,5%. Здатність гальмувати експериментальний пухлинний ріст лімфосаркоми Пліса аддукту за протипухлинною дією референтний препарат 5-ФУ в 1,2 раза.

Література

1. A. Review of pharmacology and clinical activity of chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / J. J. H. van Erp // Clinical Pharmacology. – 1999. – Vol. 48. – P. 77.

2. N. Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Intensity, treatment duration, and cost comparisons / N. A. J. Lokich // Cancer. – 1992. – Vol. 70. – P. 998–1002.

3. I. Pharmacokinetics of florafur after intravenous and oral administration / M. I. Anttila, E. A. Sotaniemi, M. I. Kairaluoma // Chemotherapy and Pharmacology. – 1983. – Vol. 10. – P. 53.

4. State of the treatment for gastrointestinal cancer / H. Baba,

Таблиця 2
Протипухлинна активність хіміко-біологічного аддукту 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та лектину 102 на лімфосаркомі Пліса

Хіміко-біологічний аддукт	Доза, мг/кг	Середня маса пухлини, г		Гальмування росту пухлини, %
		контроль	дослід	
Лімфосаркома Пліса				
1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилен + лектин 102	24,0	13,90±1,93	5,18±0,09*	65,5
Лектин 102	20,0	42,00±2,77	21,00±0,18*	50,0
5-ФУ (контроль)	24 мг/кг	46,20±2,93	23,10±0,21*	55,0

Примітка: * – $p < 0,05$ щодо контролю.

Індекс ефективності досліджуваного аддукту на лімфосаркомі Пліса дорівнював 5,56. Процент відносно зміни маси селезінки піддослідних тварин у носіїв пухлин становив 0,71–0,77. Це пояснює відносно м'яку дію препаратів, які аналізували, на систему кровотворення в умовно-лікувальних дозах.

Пошук протипухлинних засобів на основі комбінацій ряду гетероциклічних сполук із бактерійними лектинами слід вважати перспективним напрямом, розвиток якого передбачає можливість одержання нових ліків із вираженою протипухлинною дією.

Висновки

- З метою отримання нових потенційних протипухлинних засобів створили оригінальний хіміко-біологічний аддукт на основі 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та лектину *Bacillus polymyxa*.
- Хіміко-біологічний аддукт біс-похідного піримідину та лектину є малотоксичним (LD_{50} = 635 мг/кг), виявляє значущий протипухлинний ефект на лімфосаркомі Пліса, % гальмування пухлинного росту становить 65,5.
- Виявили, що індекс ефективності аддукту на лімфосаркомі Пліса дорівнював 5,56; процент відносно зміни маси селезінки – у межах 0,71–0,77.
- Це свідчить про перспективність наступного вивчення нового хіміко-біологічного аддукту як малотоксичної речовини з високою протипухлинною активністю на лімфосаркомі Пліса.

S. Kohnoe, K. Endo // Gan To Kagaku Ryoho. – 2000. – Vol. 27. – P. 1233–1246.

- Клецкий М.Е. Структура и реакционная способность производных урацила / М.Е. Клецкий, Е.Б. Цупак, Д.А. Назаров // Химия гетероциклических соединений. – 2002. – №8. – С. 1106–1108.
- 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidylate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda, C.L. Van der Wilt // Annals. of oncol. – 2004. – Vol. 15. – P. 1025–1032.
- Longley D.B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D.B. Longley, D.P. Harkin // Nature Rev. Cancer. – 2004. – Vol. 4. – P. 230–238.



8. Longey D.B. 5-fluorouracil -mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews / D.B. Longey, D.P. Harkin, P.G. Jonson // Cancer.* – 2003. – Vol. 3. – P. 330–338.
9. Клінічні протоколи спеціалізованої допомоги хворим на злоякісні новоутворення. Рекомендації щодо стандартної медичної допомоги хворим на злоякісні новоутворення. – К.: Поліум, 2006. – Вип. 1. – 122 с.
10. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд. доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.
11. Сучасні можливості впливу фармакотерапії на ріст та процеси метастазування злоякісних пухлин / Т.А. Карацуба, Н.І. Шарикіна, В.І. Щеглова та ін. // Ліки. – 2002. – Ч. 1. – №3–4. – С. 3–6.
12. Кудрявцева І.Г. Сучасний стан пошуку і вивчення ФАР з протипухлинною дією серед похідних кислоти фосфору / І.Г. Кудрявцева, Н.І. Шарикіна // Ліки. – 2004. – №1–2. – С. 31–40.
13. Кудрявцева І.Г. Сучасний стан пошуку і вивчення ФАР з протипухлинною дією серед похідних кислоти фосфору / І.Г. Кудрявцева, Н.І. Шарикіна // Ліки. – 2004. – №3–4. – С. 40–52.
14. Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В.П. Прозоровский, В.М. Демченко // Фармакология и токсикология. – 1978. – Т. 41. – №4. – С. 407–509.
15. Поиск продуцентов лектинов среди некоторых видов дрожжей / Э.А. Коваленко, С.С. Нагорная, Е.И. Гетьман и др. // Микробиологический журнал. – 2001. – Т. 63. – №5. – С. 44–48.
16. Блохин Н.Н. Химиотерапия опухолевых заболеваний / Н.Н. Блохин, Н.И. Переводчикова. – М.: Медицина, 1984. – С. 15–82.
17. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина, А. Голдина, А. Кляйна. – М.: Медицина, 1979. – 296 с.
18. Adjei, A. A. (1999). Review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer. *Clinical Pharmacology*, 48, 265–277. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00010.x.
19. Anderson, N., & Lokich, J. (1992). Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons. *Cancer*, 70, 998–1002.
20. Anttila, M. I., Sotaniemi, E. A. & Kairaluoma, M. I. (1983). Pharmacokinetics of fluorouracil after intravenous and oral administration. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 10, 150–153.
21. Baba, H., Kohnoe, S., Endo, K., Ikeda, Y., Toh Y., Nakashima, H., & Okamura, T. (2000). State of the treatment for gastrointestinal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 27, 1233–1246.
22. Kleckij, M. E., Cupak, E. B. & Nazarov, D. A. (2002). Структура і реакційна здатність похідних урацилу [Structure and reactivity of derivatives of uracil]. *Himiya heterociklicheskih soedinenij*, 8, 1106–1108. [in Russian].
23. Noordhuis, P., Holwerda, U., Van der Wilt, C. L., Van Groeningen, C. J., Smid, K., Meijer, S., et al. (2004). 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidylate synthetase inhibition human colorectal cancer. *Annals of oncology*, 15, 1025–1032.
24. Longley, D. B., & Harkin, D. P. (2004). Mechanisms of action of 5-fluorouracil. *Nature Reviews. Cancer*, 4, 230–238.
25. Longey, D. B., Harkin, D. P. & Jonson P. G. (2003). 5-fluorouracil - mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews. Cancer*, 3, 330–338. doi:10.1038/nrc1074.
26. (2006). *Klinichni protokoly spetsializovanoi dopomogy khvorym na zloiakisni novoutvorennia. Rekomendatsii schodo standartnoi medychnoi dopomogy khvorym na zloiakisni novoutvorennia* [Clinical protocols of special helping to the patients with malignant new formations. Recommendations for standard medical helping to the patients with malignant new formations]. Kyiv: Polium. [in Ukrainian].
27. Perevodchikova, N. I. (Ed.). (2005). *Rukovodstvo po khimioterapii opukholevikh zabolevaniy* [Instruction for chemical therapy of cancers's illnesses]. Moscow: Practical medicine. [in Russian].
28. Karatsuba, T. A., Sharykina, N. I. & Scheglov, V. I. (2002). Suchasni mozhlyvosti vplyvu farmakoterapii na rist ta protsesy metastazuvannia zloiakisnykh pukhlyn [Modern possibilities of the action of pharmacotherapy on the growth and processes of metastasis of the cancers]. *Liki*, 1(3–4), 3–6. [in Ukrainian].
29. Kudriavtseva, I. H., & Sharykina, N. I. (2004). Suchasnyi stan poshuku i vyvchennia FAR z protypukhlynnoiu diieiu sered pokhidnykh kysloty fosforu [Modern situation of finding and learning of PhAS with antitumour action besides derivatives of phosphorus's acids]. *Liki*, 1–2, 31–40. [in Ukrainian].
30. Kudriavtseva, I. H., & Sharykina, N. I. (2004). Suchasnyi stan poshuku i vyvchennia FAR z protypukhlynnoiu diieiu sered pokhidnykh kysloty fosforu [Modern situation of finding and learning of PhAS with antitumour action besides derivatives of phosphorus's acids]. *Liki*, 3–4, 40–52. [in Ukrainian].
31. Prozorovskij, V. B., Prozorovskij, V. P. & Demchenko, V. M. (1978). E'kspress-metod opredeleniya srednej e'ffektivnosti dozy i ego oshibka [Express-method of middle effective dose determination and its mistake]. *Farmakologiya i toksikologiya*, 41(4), 407–509. [in Russian].
32. Kovalenko, E. A., Nagornaya, S. S. & Get'man, E. N. (2001). Poisk producentov lektinov sredi nekotorykh vidov drozhzhej [Finding of the lectin's producers besides of some types of yeasts]. *Mikrobiologichnyi zhurnal*, 63(5), 44–48. [in Ukrainian].
33. Blokhin, N. N., & Perevodchikova, N. I. (1984). *Khimioterapiya opukholevikh zabolevanij* [Chemical therapy of the cancer's illnesses]. Moscow: Medicine. [in Russian].
34. Sophjina, Z. P., Syrkin, A. B., Goldin, A., & Klyajn, A. (Eds.) (1979). *E'ksperimentalnaya ocenka protivopukholevikh preparatov v SSSR i SShA* [The experimental value of the antitumour drugs in USSR and USA]. Moscow: Medicine. [in Russian].

Відомості про автора:

Вельчинська О.В., д. фарм. н., професор каф. біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, E-mail: Elena_www@ukr.net.

Свідчення об авторі:

Вельчинская Е.В., д. фарм. н., профессор каф. биорганической, биологической и фармацевтической химии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, E-mail: Elena_www@ukr.net.

Information about author:

Welchinska O.V., doctor of pharmaceutical sciences, Professor of the Department of Bioorganic, Biological and Pharmaceutical Chemistry, Bohomolets National Medical University, E-mail: Elena_www@ukr.net.

Поступила в редакцию 28.07.2014 г.