

2010 ВИПУСК XXIII №1



А

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ І МЕДИЧНОЇ НАУКИ ТА ПРАКТИКИ



2010 ВИПУСК XXI



Содержание



<i>А.И. Авраменко, О.Р. Пряхин, О.Н. Денисенко, Е.А. Портная</i> Сравнительный анализ эфирных масел плодов разных сортов PETROSELINUM.....	4
<i>К.В. Александрова, Д.М. Юрченко, М.І. Романенко, О.О. Мартинюк</i> Синтез та фізико-хімічні властивості естерів ксантиніл-7-оцтової кислоти.....	7
<i>І.І. Баранова, Є.В. Гладух, Ю.С. Целюба</i> Вивчення основних технологічних параметрів порошку бодяги звичайної (spongilla lacustris L.).....	11
<i>Є.І. Бисага, О.А. Євтіфєєва, В.А. Георгіянци</i> Вибір реакцій для якісного контролю прокаїну гідрохлориду в лікарських формах аптечного виготовлення.....	14
<i>О.П. Бондарчук, М.С. Курка, А.М. Кричковська, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков</i> Синтез, будова та біологічна активність d-(+)-глюкозиламонієвих солей амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону.....	18
<i>І.М. Владимірова</i> Визначення технологічних та мікробіологічних показників субстанцій та готової лікарської форми добавки дієтичної «Тиреофіт».....	22
<i>О.В. Вельчинська, Н.І. Шарикіна, І.В. Ніженковська, Е.О. Коваленко</i> Нові антиметаболіти пуринового обміну.....	26
<i>С.А. Гладышева, Е.В. Гладух, И.А. Пухальская, В.В. Нагорный</i> Изучение консистентных свойств геля для профилактики и терапии алопеций.....	30
<i>Т.С. Гоцуля, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко</i> Синтез та фізико-хімічні властивості бензиліденпохідних бромідів 4-аміно-1-(2-оксо-2-фенілетил)-4н-1,2,4-тріазолію та 3,5-диметил-4-аміно-1-(2-оксо-2-фенілетил)-4н-1,2,4-тріазолію.....	33
<i>О.А. Євтіфєєва, Л.П. Савченко, В.А. Георгіянци, К.Л. Косяченко</i> Оцінка якості виготовлення дозованих складних порошоків в аптечних умовах.....	36
<i>Н.М. Косяченко, Л.І. Вишневська, В.К. Яковенко, К.О. Хохлова</i> Маркетингові дослідження асортименту лікарських препаратів протизапальної та анальгезуючої місцевої дії, репрезентованих на фармацевтичному ринку України.....	40
<i>О.С. Кошелєв</i> Визначення капілярноелектрофоретичних характеристик настоянки валеріани.....	44
<i>О.М. Кошовий, О.С. Кухтенко, А.М. Ковальова, А.М. Комісаренко, О.В. Винник, Ю.Г. Шолом</i> Оптимізація процесу екстракції біологічно активних речовин листя евкаліпту: кратність екстракції.....	47
<i>М.О. Литвиненко, В.О. Волошина, Г.Г. Берест, С.І. Коваленко, Р.С. Синяк</i> Синтез та фізико-хімічні властивості 2-(2-г-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]-хіназолін-5-іл)бензойних кислот.....	50
<i>О.В. Лебединец, И.И. Баранова, И.М. Грубник</i> Изучение ряда реопараметров гелевой основы с гидроксипропилцеллюлозой.....	55
<i>С.А. Малиновська, О.А. Рубан, Ю.С. Маслій, Г.Д. Сліпченко</i> Розробка складу та технології препарату загальнозміцнюючої дії у формі капсул.....	58
<i>Н.В. Мельникова, Л.А. Фуклева, Л.О. Пучкан, І.С. Жадан, О.С. Лобода, Т.М. Литвиненко</i> Пошук нових лікарських засобів для сучасної гінекології.....	61
<i>В.В. Малий, Ю.А. Федченкова, О.П. Хворост</i> Визначення кількісного вмісту ряду груп БАР в субстанціях клену ясенolistого.....	64

О.В. Вельчинська¹, Н.І. Шарикіна², І.В. Ніженковська¹, Е.О. Коваленко³**Нові антиметаболіти пуринового обміну**¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ,²Інститут фармакології та токсикології АМН України, м. Київ,³Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, м. Київ

Ключові слова: бактерійний лектин, бензимидазол, фторотан, пухлина.

Ключевые слова: бактериальный лектин, бензимидазол, фторотан, опухоль.

Key words: bacterial lectine, benzimidazole, halothane, tumour.

Описано новий препаративний метод синтезу гетероциклічного біс-похідного бензимидазолу з фторотаном при каталізі 18-краун-6-комплексом. Будова та склад синтезованої сполуки підтверджено даними елементного аналізу. Встановлено, що синтезована сполука та її молекулярний комплекс з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa 102 KGU* відносяться до середньотоксичних: LD_{50} їх становить 282 мг/кг та 235 мг/кг, відповідно. Виявлено високий протипухлинний ефект біс-похідного бензимидазолу на гетеротрансплантатах злоякісної гліоми людини з відсотком гальмування росту пухлини 43,8%. Високий протипухлинний ефект молекулярного комплексу (біс-гетероцикл – бактерійний лектин) зареєстровано на друціні Лімфосаркома Плиса: гальмування росту пухлини сягало 80%.

Описан новый препаративный метод синтеза гетероциклического бис-производного бензимидазола с фторотаном при катализе 18-краун-6-комплексом. Строение и состав синтезированного соединения подтверждено данными элементного анализа. Установлено, что синтезированное соединение и его молекулярный комплекс с бактериальным лектином *Bacillus polymyxa 102 KGU* относятся к среднетоксичным: LD_{50} их составляет 282 мг/кг и 235 мг/кг; соответственно. Обнаружен высокий противоопухолевый эффект бис-производного бензимидазола на гетеротрансплантатах злокачественной глиомы человека с процентом торможения роста опухоли 43,8%. Высокий противоопухолевый эффект молекулярного комплекса (бис-гетероцикл – бактериальный лектин) зарегистрирован на опухоли Лимфосаркома Плисса: торможение роста опухоли достигало 80%.

A new preparative synthesis method of heterocyclic bis-derivative of benzimidazole with halothane with 18-crown-6-complex as catalyst was described. The structure and composition of synthesized compound has been confirmed by data of elemental analysis. It was discovered that compound which was synthesized and its molecular complex with bacterial lectine *Bacillus polymyxa 102 KGU* correspond to middle toxic preparations: LD_{50} are 282 mg/kg and 235 mg/kg, correspondingly. Strong antitumoral effect of bis-derivative of benzimidazole on the heterotransplantates of human glioma-cancer with 43,8% percents of tumour growth inhibition has been discovered. Strong antitumour effect of molecular complex (bis-heterocycle – bacterial lectine) on Lymphosarcoma Plissa tumour with 80% growth inhibition has been registered.

Численні роботи вітчизняної та світової літератури підтверджують актуальність досліджень щодо створення нових антиметаболітів пуринового та піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот, малих активних молекул, з метою інгібіції пухлинного росту [1-4]. За останній час значно зросла кількість досліджень щодо синтезу нових похідних бензимидазолу та вивчення їх біологічної активності [4].

При введенні в положення 1 молекули бензимидазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкіль, можна отримати сполуки з антибактеріальною, протівірусною або протизапальною дією [5].

Введення галоген(фтор)вмісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [6]. Зазначена увага до фторвмісних фрагментів в нових молекулах викликана також підсиленням антиметаболітних властивостей цих сполук.

Метод введення фармакофорних груп в молекули було

досліджено нами на молекулах поліфторвмісних ацетиле-нових спиртів, заміщених піримідинів та 5(6)-заміщених урацилів [7]. Означений метод дозволяє виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дозволяє введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

Мета роботи

Полягає в означенні преформованих пуринів або близьких до них за хімічною будовою гетероциклів, їх синтезі та вивченні хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей, а саме після конструювання потенційно активних структур розроблено новий препаративний метод синтезу оригінального гетероциклу на основі бензимидазолу з одного боку та фторзаміщеного загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану) (I), досліджена протипухлинна активність та токсичність біс-похідного бензимидазолу як найбільш близької за хімічною будовою до пурину сполуки, на його основі створено молекулярний комплекс з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa 102 KGU* з вираженими протипухлинними властивостями.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження стали: нове гетероциклічне біс-похідне, синтезоване на основі незаміщеного бензimidазолу та фторотану; молекулярний комплекс біс-похідного бензimidазолу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Абсолютні розчинники одержували в такий спосіб: ацетонітрил переганяли над P_2O_5 , діетиловий ефір – над металевим натрієм. Диметилформамід та бензол переганяли у вакуумі. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ІЧ спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник «Charles Ceise Hena», Germany).

ГРХ проводили на газоріднинному хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором (виробник «Perkin», Germany). Спектри 1H ЯМР записували на приладах «Bruker WP-200» (виробник «Bruker», Switzerland), «Varian T-60» (виробник «Varian», USA) з робочою частотою 200-132 МГц у $DMSO-d_6$ з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

$N_{(1)}, N_{(1')}, -(2)$ -бром-2»-хлоретеніл)-біс-(бензimidазол) (III). Приготування розчину №1. 0,47 г гідроксиду калію (0,008 моль), 0,047 г дибензо-18-краун-6-ефіру, 40 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60°C біля 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактору білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,57 г (0,008 моль) фторотану в 30 мл діетилового ефіру. Приготування розчину №2. 1,89 г (0,016 моль) бензimidазолу розчиняють в 20 мл сухого бензолу при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через дільничну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 80–90°C 11 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок-осад кип'ятять з 30 мл ацетонітрилу, фільтрують, промивають водою, ацетонітрилом, ефіром, потім сушать у вакуумі водострумного насосу. Кристалічний осад кремове забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації він розкладається до вихідного бензimidазолу. Вихід 0,6 г (53 %). Т топл. 222–225°C. Знайдено, %: С 51,5; Н 3,0; N 14,65. $C_{16}H_{10}BrClN_4$. Обчислено, %: С 51,43; Н 2,7; N 14,9. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–850 (C–C1, C–Br), 650–900 (Ph), 1450 (cis-C=C-), 1600–1680 (trans-C=C-), 3000–3100 (Ph). 1H ЯМР: 7.301–8.96 (10H, м., 2 Ph, 2 Heterocycles, -N=CH-).

Для створення молекулярного комплексу на основі бактерійного лектину та синтезованої сполуки (III) було відібрано найбільш активний продуцент позаклітинних лектинів: сапрофітна культура *Bacillus polymyxa* 102 KGU з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ, ізольований з ґрунту. Раніше з культуральної рідини одержано препарати позаклітинних лектинів з високою питомою активністю (13232–16845 ГАО),

виходом по активності до 97% та ступеню очистки від 20,7 до 28,8 раз [8]. Культивування бактерій проводили періодичним способом на качалках при температурі 37°C в колбах Ерленмейєра з робочим об'ємом 100 мл на оптимізованому для спрямованого біосинтезу лектинів середовищі Гаузе відповідного складу, г/л: бульон Хоттінгера – 30 мл; пептон – 5,0; NaCl – 5; галактоза – 10; початкове рН середовище – 6; час культивування – 18–20 год. Бактерійні клітини відділяли центрифугуванням при 6000 g протягом 20 хв. Лектини виділяли зі звільненої від клітин культуральної рідини (КР) шляхом висолювання сірчаноокислим амонієм при насиченні 70%, як описано раніше [9]. Одержані осад центрифугували при 6000 g протягом 20 хв, розчиняли в мінімальному об'ємі дистильованої води, діалізували проти останньої і прогрівали на водяній бані при температурі 65°C тричі протягом 30 хв. Термолабільні білки відділяли центрифугуванням при 5000 g протягом 20 хв; супернатант висушували і використовували для подальших досліджень. Молекулярний комплекс: бактерійний лектин – біс-похідне бензimidазолу отримували простим механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1:1 у фізіологічному розчині.

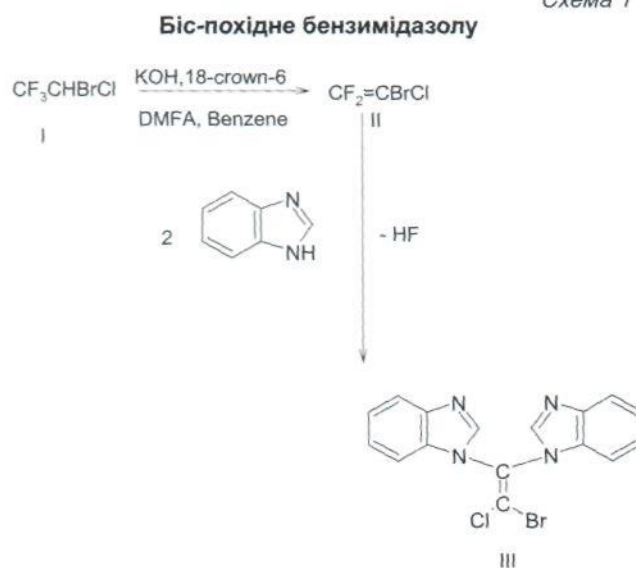
Дослідження параметрів гострої токсичності та протипухлинної активності біс-похідного бензimidазолу та його молекулярного комплексу з бактерійним лектином проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Вивчення параметрів гострої токсичності проводили у дослідах на білих нелінійних мишах-самцях з масою тіла 22±2 г та щурах-самцях з масою тіла 160±20 г при внутрішньоочеревинному шляху введення. Результати досліду обраховували у альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистичну обробку проводили за В.Б. Прозоровським та ін. [10]. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. При вивченні протипухлинної активності біс-похідного бензimidазолу та його молекулярного комплексу з бактерійним лектином прийнятим критерієм значення для речовини з протипухлинною активністю вважалось % гальмування росту пухлини – понад 50% [11]. У якості моделей застосовували перевивні моделі експериментального пухлинного росту різного гістогенезу: Лімфосаркома Пліса та злоякісна гліобластома людини з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана [12]. При лікуванні гліобластоми критерієм активності був відсоток гальмування росту гетеротрансплантату – гліоми людини більш, ніж 25%. Курс лікувальних впливів становив 6 введень через добу при внутрішньоочеревинному шляху введення, згідно із правилами введення речовин до організму піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним Центром МОЗ України, у інтервалі доз 1/4–1/5 ЛД₅₀. Результати обраховувалися через 24 години після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності

молекулярного комплексу, зазначений молекулярний комплекс розчиняли у фізіологічному розчині та вводили одноразово при внутрішньоочеревинному шляху введення.

Результати дослідження та їх обговорення

За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану (I) у якості фторвмісного синтону та бензimidазолу у молярному співвідношенні 1:2, в системі розчинників (бензол – диметилформамід – діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі синтезовано нове біс-похідне з фармакофорною групою =C=CBrCl, (III) (схема 1).

Схема 1



Практичний інтерес до потенційних лікарських засобів зумовлений їх постійною дією на макроорганізм. Дослідження глибоких перетворень чутливих клітин під впливом цих речовин є важливим аспектом фармакології. Визначення одного з головних фармакологічних індексів гетероциклічного біс-похідного (III) та його молекулярного комплексу з бактерійним лектином гострої токсичності показало, сполука (III) та її молекулярний комплекс відносяться до середньотоксичних: ЛД₅₀ їх становить 282 мг/кг та 235 мг/кг, відповідно.

Препарат порівняння – 5-фторурацил відноситься до середньотоксичних сполук та характеризується наступними значеннями токсичності: ЛД₅₀ 5-фторурацилу складає 372 мг/кг. Доза введеної речовини внутрішньоочеревинним способом становила від 235 до 282 мг/кг. У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1-2 годин, блювота (табл. 1).

Під час вивчення протипухлинної активності значний інтерес становило похідне загального анестетика фторотану та бензimidазолу (III), як найбільш близької за хімічною будовою до пурину сполуки. Сполука N_{(1),N(1')}-(2-бром-2-хлоретеніл)-біс-(бензimidазол) (III) була вивчена в онкофармакологічних експериментах з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана [12].

Таблиця 1

Параметри токсичності сполуки (III) та її молекулярного комплексу з бактерійним лектином *Vacillus polymyxa* 102 KGU у порівнянні з 5-фторурацилом

Сполука, препарат порівняння	ЛД ₅₀ (миші, мг/кг)	Молекулярний комплекс, препарат порівняння	ЛД ₅₀ (миші, мг/кг)
N _{(1),N(1')} -(2-бром-2-хлоретеніл)-біс-(бензimidазол) (III)	282	<i>Vacillus polymyxa</i> 102 KGU-N _{(1),N(1')} -(2-бром-2-хлоретеніл)-біс-(бензimidазол) (III)	235
5-фторурацил	375	5-фторурацил	375

Таблиця 2

Протипухлинна активність сполуки N_{(1),N(1')}-(2-бром-2-хлоретеніл)-біс-(бензimidазол) (III) при застосуванні у мишей-носіїв пухлин

Сполука	Зменшення маси гетеротрансплантату пухлини, мг	Гальмування росту пухлини, %
N _{(1),N(1')} -(2-бром-2-хлоретеніл)-біс-(бензimidазол) (III)	1,51 + 0,102	43,8

Гетеротрансплантати злоякісної гліоми людини

Маса гетеротрансплантату пухлини після дії сполуки N_{(1),N(1')}-(2-бром-2-хлоретеніл)-біс-(бензimidазол) (III) зменшилася до 1,51 + 0,102 мг (43,8% гальмування росту пухлини), що підтверджено при проведенні морфологічного контролю (табл. 2).

При порівняльному гістологічному дослідженні клітинно-тканевих реакцій пухлини при лікуванні потенційною протипухлинною сполукою (III) в умові субклітинного тестування встановлена залежність між вираженими регресивними змінами пухлин та рівнем гальмування їх росту. Зазначений ефект вважається в раженим щодо подальшого вивчення сполуки (III) пухлинах головного мозку.

Певний інтерес становило дослідження протипухлинної активності створеного нами молекулярного комплексу сполуки (III) з бактерійним лектином *Vacillus polymyxa* 102 KGU на моделі експериментального пухлинного зросту Лімфосаркомі Пліса, оскільки раніше нами було досліджено аналогічні молекулярні комплекси на основі 5(6)-заміщеного урацилів та бактерійних лектинів на вказаній моделі пухли та отримано позитивні результати [13] (табл. 3).

Гальмування росту пухлини при застосуванні молекулярного комплексу: *Vacillus polymyxa* 102 KGU N(1),N(1')-(2-бром-2-хлоретеніл)-біс-(бензimidазол) (III) сягало 80% за масою, а препарату порівняння 5-фторурацилу відповідно 55% (критерій значущості $\geq 50\%$ гальмування пухлинного росту). Як показали дослідження, молекулярний комплекс має виражену здатність гальмувати експериментальний пухлинний ріст, перевищуючі за протипухлинною дією у проведених дослідженнях препарат порівняння – 5-фторурацил.

Специфічна протипухлинна активність молекулярного комплексу сполуки (III) з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU в порівнянні з 5-фторурацилом на Лімфосаркомі Пліса

Молекулярний комплекс	Доза, мг/кг	Середня вага пухлин, контроль, г	Середня вага пухлин, дослід, г	Гальмування росту пухлин, %
Лімфосаркома Пліса				
<i>Bacillus polymyxa</i> 102KGU - N ₍₁₎ ,N _(1') -(2'-бром-2'-хлоретеніл)-біс-(бензimidазол) (III)	35	13.9±1.93	2.5±1.3	80.0
5-фторурацил	35	13.9±1.93	2.5±1.3	55.0

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука N(1),N(1')-(2'-бром-2'-хлоретеніл)-біс-(бензimidазол) (III) та її молекулярний комплекс з бактерійним лектином штаму *Bacillus polymyxa* 102 KGU, які мають високу протипухлинну активність на деяких штаммах пухлинної хвороби, а саме на моделях експериментального пухлинного росту – Лімфосаркомі Пліса та злоякісній гліобластомі людини з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана, значно перевищують протипухлинну активність препарату порівняння 5-фторурацилу, що дозволяє розглядати їх як фізіологічно активні сполуки з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

Висновки

За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану у якості фторвмісного синтону та бензimidазолу (молярне співвідношення 1:2) в системі розчинників (бензол-диметилформамід-діетиловий

ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі синтезовано нове біс-похідне з фармакофорною групою.

Створено молекулярний комплекс біс-похідного бензimidазолу з найбільш активним продуцентом позаклітинних лектинів – сапрофітною культурою *Bacillus polymyxa* 102 KGU.

Встановлено, що сполука – біс-похідне бензimidазолу та її молекулярний комплекс відносяться до середньотоксичних: LD₅₀ їх становить 282 мг/кг та 235 мг/кг; відповідно.

При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана, на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень в умовах субкапсулярного тестування, встановлено виражений протипухлинний ефект на пухлинну клітину біс-похідного бензimidазолу з відсотком гальмування 43,8%.

Для молекулярного комплексу: *Bacillus polymyxa* 102 KGU – N₍₁₎,N_(1')-(2'-бром-2'-хлоретеніл)-біс-(бензimidазол) зареєстровано значну протипухлинну дію відносно Лімфосаркоми Пліса (80%).

Література

- Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // *Annals of oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1025-1032.
- Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. Adjei // *Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 48. – P. 265-277.
- Longley D.B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D.B. Longley, D.P. Harkin // *Nature Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 230-238.
- Orjales A. New 2-piperazinylbenzimidazole derivatives as 5-HT₃ antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A. Orjales, R. Mosquera, L. Labeage, R. Rodes // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40, N 4. – P. 586-593.
- Миджоян А.Л., Биологические свойства химических соединений / А.Л. Миджоян, Ю.З. Тер-Захарян. – Ереван: Изд. АН Арм.ССР, 1962. – Вып. 1. – 246 с.
- Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М. Ягупольский. – К.: Наукова думка, 1988. – С. 90-105.
- Welchinska Hel.V. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel.V. Welchinska, B. Piecuszak, E.A. Kovalenko, N.I. Sharykina and al. // *Мікробіол. журн.* – 2003. – Т.65, №6. – С. 20-25.
- Коваленко Э.А. Поиск продуцентов лектинов среди некоторых видов дрожжей / Э.А. Коваленко, С.С. Нагорная, Е.И. Гетьман и др. // *Мікробіол. журн.* – 2001. – Т.63, № 5. – С. 44-48.
- Подгорский В.С. Поиск продуцентов лектинов среди дрожжей рода *Pichia Hansen emend. Kurtzman* / В.С. Подгорский, Э.А. Коваленко, С.С. Нагорная и др. // *Мікробіол. журн.* – 2002. – Т.64, № 3. – С. 13-19.
- Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В.П. Прозоровский, В.М. Демченко // *Фармакол. и токсикол.* – 1978. – Т. 41, № 4. – С. 407-509.
- 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.
- Шарыкина Н.И. Фармакологические свойства и механизм действия новых веществ с противоопухолевой активностью (фосфорилированные хлорэтиламины, хлорэтилгидразиды, гидразинопиримидин): автореф. дис. на соискание науч. степени докт. мед. наук: спец. 03.00.05 «Фармакология» / Н.И. Шарыкина. – Киев, 1980. – 460 с.
- Вельчинська О.В. Модифікації молекул 5(6)-заміщених урацилів та протипухлинна активність їх нових похідних / О.В. Вельчинська // *Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту. Сер. Біол.* – 2009. – Вип. 40, № 3. – С. 41-46.

Відомості про авторів:

Вельчинська О. В., к. хім. наук, доцент каф. біоорганічної, біол. та фарм. хімії НМУ ім. О.О. Богомольця.
 Шарикіна Н. І., д. мед. н., професор, зав. відділу онкофармакології Інституту фармакології та токсикології АМН України.
 Ніженковська І. В., д. мед. н., зав. каф. біоорганічної, біол. та фарм. хімії НМУ ім. О.О. Богомольця.
 Коваленко Е. О., д. біол. н., ст. наук. співробітник Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного.
Адреса для листування: Вельчинська Олена Василівна, 02068, Україна, м. Київ, вул. Анни Ахматової, 16 г, 14.
 E-mail: elena_www@ukr.net. Тел.: 585-52-81.