

ЛИТЕРАТУРА

1. *Логай И. М.* Тканевая терапия по методу академика В. П. Филатова, основные направления и перспективы ее развития / И. М. Логай, В. П. Соловьева, Е. П. Сотникова // *Офтальмологический журнал*. — 1995. — № 2. — С. 68-73.

2. *Демин Ю. А.* Клеточная терапия в офтальмологии / Ю. А. Демин // *Международный медицинский журнал*. — 2000. — № 3. — С. 53-55.

3. *Грищенко В. И.* Концепция клеточной терапии / В. И. Грищенко, Б. П.

Сандомирский // *Проблемы криобиологии*. — 2000. — № 1. — С. 3-6.

4. *Сухих Г. Т.* Трансплантация фетальных клеток в медицине: настоящее и будущее / Г. Т. Сухих // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 1998. — Т. 126. — Прил. 1. — С. 3-13.

5. *Цимбалюк В. И.* Нейротрансплантация / В. И. Цимбалюк // *Лечение и диагностика*. — 2000. — № 3. — С. 15-19.

6. *Заготовка*, криоконсервування та клінічне застосування ембріофе-

тальних та фетальних клітин людини в офтальмологічній практиці : метод. рекомендації / укл. : В. І. Грищенко [та ін.]. — Х., 2000. — 15 с.

7. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними* / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. — К. : Авіценна, 2002. — 156 с.

8. *Мікроскопічна техніка* / под ред. Д. С. Саркісова, Ю. Л. Перова. — М. : Медицина, 1996. — 544 с.

УДК 547.854.4+547.431.4+547.96

Ю. І. Губський¹, О. В. Вельчинська¹, Н. І. Шарикіна², Е. О. Коваленко³

ХІМІЯ 5-МЕТИЛУРАЦИЛУ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЙОГО НОВИХ ПОХІДНИХ

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ,

²Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ,

³Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, Київ

Сьогодні цілком закономірними є пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю за допомогою різних механізмів. Розвивається сучасна концепція імунотерапії пухлин. Сучасні імунотерапевтичні агенти впливають як на пухлину, так і на різні регуляторні системи організму (в тому числі й на імунну систему) і призводять до протипухлинного ефекту.

Важливою є розробка сучасних лікарських засобів, що сприяють захисту організму людини від шкідливого впливу факторів навколишнього середовища. Одним із перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів пуринового та піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот. Наявність цих речовин в організмі людини й обумовила актуальність дослідження їхньої ролі у фізіології мак-

роорганізму. Вивчається також використання малих активних молекул для фармакопейних форм медичних біологічних препаратів з метою інгібіції пухлинного росту [1].

Останнім часом значно зростає кількість досліджень щодо синтезу нових похідних 5-заміщених урацилів, вивчення їхньої біологічної активності [2–5].

Експериментально встановлено, що ряд сполук — похідних піримідину (метилурацил, пентоксил та ін.) проявляють анаболічну й антикатаболічну активність. Ці препарати прискорюють процеси клітинної регенерації, сприяють загоєнню ран, стимулюють клітинні та гуморальні фактори імунітету. Так, відомий лікарський засіб «Метилурацил» проявляє протизапальну дію, є стимулятором лейкопоезу [6].

Модифікація гетероциклічної молекули за допомогою введення галоген(фтор)вмісних фармакофорів приводить до

підвищення їх розчинності в ліпідах і робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі, а також наближає їх за хімічною будовою до відомого протипухлинного препарату 5-фторурацилу [7]. Метод введення фармакофорних груп у молекули досліджувався нами на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів [8]. Описаний нами метод дозволяє отримувати селективно поліфункціональні молекули з потенційними біологічними властивостями.

Мета даної роботи полягає в хімічній модифікації молекули 5-метилурацилу з подальшим вивченням біологічної активності нових синтезованих похідних 5-метилурацилу, а саме: після конструювання потенційно активних структур розроблено нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклів на основі 5-метилурацилу, а також фторвмісних син-



тонів — загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану) або 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену, досліджена протипухлинна активність і токсичність деяких із синтезованих похідних 5-метилурацилу, на основі біс-похідного 5-метилурацилу створено молекулярний комплекс з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU з вираженими протипухлинними властивостями, досліджена його токсичність і протипухлинна активність.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали: нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на основі 5-метилурацилу та фторотану або 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену як фторвмісні синтони; молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Абсолютні розчинники одержують таким способом: ацетонітрил переганяють над P_2O_5 , діетиловий ефір — над металевим натрієм. Диметилформамід, бензол, дихлоретан переганяють у вакуумі. Гексан, метанол, ацетон переганяють простою перегонкою, сушать над сульфатом магнію безводним.

Індивідуальність синтезованих сполук контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol-254 у системі ацетонітрил-гексан 2:1. Газорідинну хроматографію (ГРХ) проводять на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Німеччина). Записують ІЧ-спектри на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Німеччина). Спектри 1H ЯМР записують на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Швейцарія), "Varian T-60" (виробник "Varian", США) з робочою частотою 200–132 МГц у DMSO- d_6 із використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

$N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил)(I). Приготування розчину № 1: 0,25 г гідроксиду калію (0,0044 моль), 0,025 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60 °С близько 15 хв до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру.

Приготування розчину № 2: 1,11 г (0,0088 моль) 5-метилурацилу розчиняють у 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 60 °С 11,5 год, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок — осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір — гексан (1 : 1) і сушать у вакуумі водоструминного насоса. Сполука I — кристалічний порошок кремового забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації розкладається до вихідного урацилу. Вихід 1,2 г (36,8 %). $T_{\text{топл}}$ з осмоленням 265–268 °С. Знайдено, %: С 37,60; Н 3,08; N 14,53. $C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$. Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 515, 615 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2800, 3000 (CH_3). 1H ЯМР: 1,712 (6H, д., $J_{H,H}^2$ 5 Гц, $2CH_3$); 7,229 (2H, д., $J_{H,H}^2$ 5 Гц, $2C_{(6)}H$); 10,7 (2H, уш. с., $2N_{(3)}H$).

Аналогічно синтезують сполуки: $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (II), $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-метилурацил (III) із 1,54 г (0,84 моль), 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 5-метилурацилу.

Сполука II — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,76 г (32 %). $T_{\text{топл}}$ 277–280 °С. Знайдено, %: С 26,9; Н 1,88; N 9,19; Br 26,21. $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$. Обчислено, %: С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (CH_3). 1H ЯМР: 1,714 (3H, с., CH_3); 7,219 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,580 (H, с., $2N_{(3)}H$). Сполука III — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,27 г (25 %). $T_{\text{топл}}$ 272–276 °С. Знайдено, %: С 30,0; Н 2,2; N 9,9. $C_7H_6BrClN_2O_3$. Обчислено, %: С 29,9; Н 2,2; N 10,0. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (CH_3); 3200–3400 (OH). 1H ЯМР: 1,74 (3H, с., CH_3); 7,26 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,62 (H, с., $2N_{(3)}H$); 11,03 (H, с., OH).

1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-метилуридил- $N_{(1)}$)-етилен (IV). Приготування розчину № 1: 6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняють у 250 мл метанолу безводного, додають краплями через ділильну лійку 43,0 г діетилового ефіру малонової кислоти (40 мл; 0,268 моль) та 62,0 г трифтороцтової кислоти (40 мл; 0,543 моль) при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні. Кип'ятять суміш протягом 6 год, охолоджують до кімнатної температури, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок — склоподібну масу білого кольору — заливають діетиловим ефіром. Осад білого кольору (продукт А), що випадає, відфільтровують і використовують на наступній стадії реакції.

Приготування розчину № 2: 8,0 г (0,0287 моль) продукту А розчиняють у 55 мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі, додають 6 г (0,0287 моль) п'ятихлористого фосфору. Реакційна суміш нагрівалася та набувала молочного забарвлення. Гарячий розчин перемішують із кип'ятінням 5 год, охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують і промивають ди-



хлоретаном, відганяють розчинник простою перегонкою. Залишок — масло очищують перегонкою у вакуумі (продукт В). Вихід 6,31 г (80 %). $T_{\text{кип.}}$ 56–59 °С (25 мм рт. ст.), n_{D}^{25} 1,3010. Знайдено, %: С 39,36; Н 3,67; F 20,75. $C_9H_{10}ClF_3O_4$. Обчислено, %: С 39,37; Н 3,64; F 20,76.

Приготування розчину № 3. До суміші 0,87 г (0,0069 моль) 5-метилурацилу в 30 мл диметилформаміду безводного та 0,71 г (0,94 мл; 0,0069 моль) триетиламіну безводного додають по краплях 1,92 г (0,0069 моль) продукту В у 10 мл діетилового ефіру безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60–70 °С. Кип'ять суміш протягом 2 год, фільтрують гарячий розчин і відділяють осад $N(C_2H_5)_3 \times HCl$, розчинники відганяють у вакуумі. Залишок — масло жовтого забарвлення — заливають гексаном і кип'ять, зливають гексан декантацією, заливають ацетоном, осад блідо-кремового забарвлення випадає із ацетону (продукт С — **IV**). Вихід 0,88 г (35 %). $T_{\text{топл.}}$ 272–275 °С. Знайдено, %: С 46,13; Н 4,08; N 7,59. $C_{14}H_{15}N_2F_3O_6$. Обчислено, %: С 46,18; Н 4,15; N 7,68. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 400, 415, 470, 560 (CF_3); 600–800 (Heterocycl.); 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF_3); 1050–1150 (OCH_3 , OC_2H_5); 1300–1600 (Heterocycl.); 1315, 1600 ($C=C$); 1710, 1715, 1735 ($C=O$); 3010–3080 (Heterocycl.). 1H ЯМР: 1,18 (6H, т., $J_{H,H}^3$ 7,0 Гц, $2CH_3$); 1,76 (3H, с., CH_3 при $C_{(5)}H$); 3,737–4,315 (4H, м., $J_{H,H}^3$ 7,0 Гц, $2OCH_2$); 7,78 (1H, д., $J_{H,H}^2$ 10,0 Гц, $C_{(6)}H$); 8,57 (1H, с., $N_{(3)}H$).

Для створення молекулярного комплексу на основі бактерійного лектину та синтезованої сполуки **I** було відібрано найбільш активний продуцент позаклітинних лектинів: сапрофітна культура *Bacillus polymyxa* 102 KGU (далі Лектин 102) з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ, ізольований з ґрунту. Раніше з культураль-

ної рідини одержано препарат позаклітинних лектинів з високою питомою активністю (13 232–16 845 ГАО), виходом за активністю до 97 % та ступенем очищення від 20,7 до 28,8 разу [9]. Культивування бактерій проводять періодичним способом на качалках при температурі 37 °С у колбах Ерленмейєра з робочим об'ємом 100 мл на оптимізованому для спрямованого біосинтезу лектинів середовищі Гаузе, відповідного складу, г/л: бульйон Хоттінгера — 30 мл; пептон — 5,0; NaCl — 5,0; галактоза — 10,0; початкове рН середовища — 6,0; час культивування — 18–20 год. Бактерійні клітини відділяють центрифугуванням при 6000 г протягом 20 хв. Лектини виділяють зі звільненої від клітин культуральної рідини (КР) шляхом висолювання сірчаноокислим амонієм при насиченні 70 %, як описано раніше [9]. Одержані осад центрифугують при 6000 г протягом 20 хв, розчиняють у мінімальному об'ємі дистильованої води, діалізують проти останньої та прогрівають на водяній бані при температурі 65 °С тричі протягом 30 хв. Термолабільні білки відділяють центрифугуванням при 5000 г протягом 20 хв; супернатант висушують і використовують для подальших досліджень. Молекулярний комплекс: Лектин 102 — біс-похідне 5-метилурацилу — отримують простим механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1:1 у фізіологічному розчині.

Дослідження параметрів гостроти токсичності та протипухлинної активності моно- і біс-похідних 5-метилурацилу, молекулярного комплексу біс-похідного 5-метилурацилу з Лектином 102 проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Для визначення середньотоксичної дози LD_{50} синтезованих сполук використовують експрес-метод В. Б. Прозоровського [10]. Дослідження проводять на білих

нелінійних мишах-самцях масою (22,0±2,0) г; шлях введення — підшкірний.

Результати досліджу обраховують в альтернативній формі на 14-ту добу після введення. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук у літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. При вивченні протипухлинної активності біс-похідного 5-метилурацилу та його молекулярного комплексу з бактерійним лектином прийнятим критерієм значення для речовини з протипухлинною активністю вважають процент гальмування росту пухлини понад 50 % [11]. Як модель застосовували перевивні моделі експериментального пухлинного росту різного гістогенезу: лімфосаркому Плісса та злоякісну гліобластому людини у вигляді гетеротрансплантатів пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана [12]. При лікуванні гліобластоми людини критерієм значення був відсоток гальмування росту гетеротрансплантату гліоми людини понад 25 %. Курс лікувальних впливів становив 6 введень через добу при внутрішньоочеревинному шляху введення, згідно з правилами введення речовин в організм піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним центром МОЗ України, в інтервалі доз 1/4–1/5 LD_{50} . Результати обраховувалися через 24 год після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності біс-похідного 5-метилурацилу та його молекулярного комплексу зазначені речовини розчиняли у фізіологічному розчині.

Результати дослідження та їх обговорення

За новими методами синтезу, розробленими нами, взаємодією фторотану як фторвмісного синтону з 5-метилурацилом



у молярному співвідношенні 1:2 та 1:1 у системі розчинників (бензол–диметилформамід–діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові моно- та біс-похідні з фармакофорними групами $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$ (I–III), а при взаємодії іншого фторвмісного синтону 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену з 5-метилурацилом в еквімолярних кількостях у системі розчинників (діетиловий ефір–диметилформамід–гексан–ацетон) синтезовано оригінальне похідне IV (рисунок).

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук I–IV та молекулярного комплексу сполуки I з Лектином 102 — гострої токсичності показало, що сполука I та її молекулярний комплекс належать до малотоксичних: LD_{50} їх становить 515 мг/кг та 335 мг/кг відповідно. Раніше встановлене значення LD_{50} Лектину 102 дорівнює 248 мг/кг [9]. У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1–2 год, блювання. Отже, токсичність молекулярного комплексу нижча за токсичність Лектину 102 і вища, ніж у біс-похідного I. Монопохідні II–IV належать також до малотоксичних сполук, LD_{50} їх дорівнює 485, 479, 568 мг/кг відповідно (таблиця).

Препарат порівняння 5-фторурацил належить до малотоксичних сполук і характеризується таким значенням токсичності: LD_{50} 5-фторурацилу дорівнює 375 мг/кг.

Під час вивчення протипухлинної активності значний інтерес становило біс-похідне загального анестетика фторотану та 5-метилурацилу I як найбільш близьке за хімічною будовою до препарату порівняння 5-фторурацилу.

Біс-похідне I було досліджене нами в онкофармакологічних експериментах з використанням пухлини головного мозку

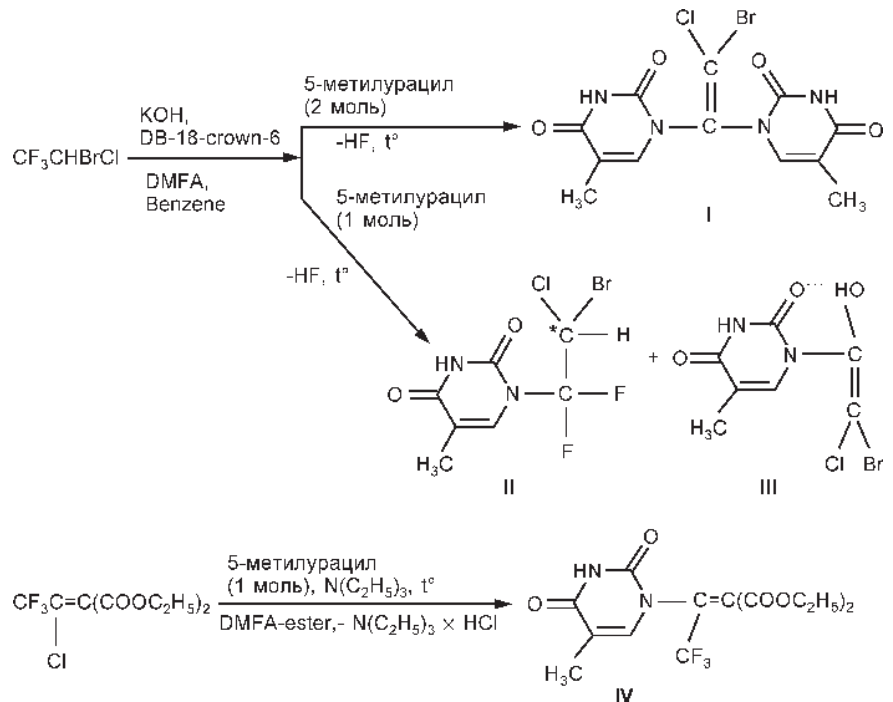


Рисунок. Моно- та біс-похідні 5-метилурацилу

ку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана. Маса гетеротрансплантата злоякісної гліоми після дії біс-похідного I зменшилася до $(1,850 \pm 0,091)$ мг, що відповідає, за результатами морфологічного контролю, 29,8 % гальмування росту пухлини.

При порівняльному гістологічному дослідженні клітиннотканинних реакцій пухлини при лікуванні потенційною протипухлинною сполукою — біс-похідним I в умовах субклітинного тестування встановлено залежність між вираженими регресивними змінами пухлин і рівнем гальмування їх росту.

Зазначений ефект вважається вираженим щодо подальшого вивчення біс-похідного I при пухлинах головного мозку.

Певний інтерес становило дослідження протипухлинної активності створеного нами молекулярного комплексу біс-похідного I з Лектином 102 на моделі експериментального пухлинного росту — лімфосаркомі Плісса.

Гальмування росту пухлини при застосуванні вказаного молекулярного комплексу сягало 62,5 % за масою, а препарату порівняння — 5-фторурацилу відповідно 55,0 % (критерій значущості ≥ 50 % гальмування пухлинного росту). Необхідно

Таблиця

Параметри токсичності сполук I–IV та молекулярного комплексу сполуки I з бактерійним лектином *Vacillus polytuxa* 102 KGU порівняно з 5-фторурацилом

Сполука	LD_{50} , мг/кг	Молекулярний комплекс	LD_{50} , мг/кг
Сполука I	515	Сполука I + Лектин 102	335
Сполука II	485	—	—
Сполука III	479	—	—
Сполука IV	568	—	—
5-фторурацил (контроль)	375		



вказати, що цей показник для Лектину 102 становить 50,0 %.

Як показали досліди, молекулярний комплекс біс-похідного I з Лектином 102 має виражену здатність гальмувати експериментальний пухлинний ріст, перевищуючи за протипухлинною дією у проведених дослідах препарат порівняння — 5-фторурацил.

Таким чином, можна зробити висновок, що біс-похідне I та його молекулярний комплекс з бактерійним лектином штаму *Bacillus polymyxa* 102 KGU, які мають високу протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного росту — лімфосаркомі Плісса та злоякісній гліобластомі людини, 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

1. За новими методами синтезу, розробленими нами, взаємодією фторотану або іншого фторвмісного синтону 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену з 5-метилурацилом в молярному співвідношенні 1:2 або еквімолярних кількостях у системах розчинників (бензол-диметилформамід-діетиловий ефір або діетиловий ефір-диметилформамід-гексан-ацетон) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром синтезовано нові моно- та біс-похідні 5-метилурацилу з фармакофорними групами $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$, $-(CF_3)C=C(COOC_2H_5)_2$.

2. Будову та склад синтезованих сполук — моно- та біс-похідних 5-метилурацилу підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, 1H ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність — методами тонкошарової та газорідинної хроматографії.

3. Створено молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з найбільш активним продуцентом позаклітинних лектинів — сапрофітною культурою *Bacillus polymyxa* 102 KGU (Лектин 102).

4. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні 5-метилурацилу, молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з Лектином 102 належать до малотоксичних: значення LD_{50} їх знаходяться в інтервалі від 568 мг/кг та 335 мг/кг.

5. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана, на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень, зареєстровано виражений протипухлинний ефект біс-похідного 5-метилурацилу з відсотком гальмування пухлинного росту 29,8 % (критерій значущості ≥ 25 %).

6. Для молекулярного комплексу: *Bacillus polymyxa* 102 KGU — $N_{(1)}, N_{(1')}(2'')$ -бром-2''-хлоретеніл-біс-(5-метилурацил) виявлено значну протипухлинну дію щодо лімфосаркоми Плісса з відсотком гальмування пухлинного росту 62,5 % (критерій значущості ≥ 50 %).

ЛІТЕРАТУРА

1. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // *Annals of oncology*. — 2004. — Vol. 15. — P. 1025-1032.

2. 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.

3. Longey D. B. 5-fluorouracil — mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews* / D. B. Longey, D. Paul Harkin, Patrick G. Jonson // *Cancer*. — 2003. — Vol. 3. — P. 330-338.

4. 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 (4). — P. 586-593.

5. Мнджоян А. Л. Биологические свойства химических соединений / А. Л.

Мнджоян, Ю. З. Тер-Захарян. — Ереван : Изд-во АН Арм. ССР, 1962. — Вып. 1. — 246 с.

6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — М. : ООО «Издательство Новая Волна», 2002. — Т. 2. — С. 160-161.

7. Ягупольский Л. М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л. М. Ягупольский. — К. : Наук. думка, 2006. — С. 90-105.

8. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel. V. Welchinska, B. Piecuszak, E. A. Kovalenko [et al.] // *Мікробіологічний журнал*. — 2003. — Т. 65, № 6. — С. 20-25.

9. Коваленко Э. А. Внеклеточные лектины бактерий / Э. А. Коваленко // Там же. — 1990. — Т. 52, № 3. — С. 92-99.

10. Прозоровский В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, В. П. Прозоровский, В. М. Демченко // *Фармакологія та токсикологія*. — 1978. — Т. 41, № 4. — С. 407-509.

11. 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.

12. Розробити новий протипухлинний та протиметастазний засіб на основі фосфорилуваного урацилу ФП-8 : звіт про науково-дослідну роботу / ІФТ АМН України ; викон. Н. І. Шарикіна, М. І. Голубов. — К., 2006. — 176 с. — № ДР 0106U000871.

