УДК 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 і гальмують пухлинний ріст, є найбільш успішним напрямом пошуку нових протипухлинних засобів. З метою отримання нових потенційних протипухлинних засобів створили оригінальний хіміко-біологічні аддукт на основі 1,1-біс-[5-бромопіримідин-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 ($ЛД_{50}$=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 лімфосаркомі Пліса.

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

Е. В. Вельчинская

Исследования антиметаболитов пиримидинового 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 пиримидина и бактериального лектина малотоксичен ($ЛД_{50}$=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

Aim. Study of the pyrimidine metabolism antimetabolites that can be preformed compounds in the link of biosynthetic processes and can brake 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 has little toxic preparation (LD_{50}=635 mg/kg) and demonstrates considerable antitumour effect upon to 65.5% on Pliss Limphosarcoma tumour.

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

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, дизайну 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. Наявність 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 тимідилатсинтетази 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 аспартаттранскарбамоїлазою 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 декарбоксилуванні оротидилату (дегідрооротатдегідрогеназа). Фосфорилювання піримідинових нуклеозидфосфатів відбувається в реакціях до ди- та трифосфатів. Утворення тимідилату (TMP) відбувається за участю похідного тетрагідрофолату як донора одновуглецевого фрагмента. 2'-дезоксиUMP метилюється за участю тимідилатсинтетази, котра використовує $N_{(5)}$, $N_{(10)}$-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 вибірковості його протипухлинної 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 фторпіримідинами 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 ІМВ 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 пластинах Silufol-254 у системі ацетонітрил – гексан 2:1. ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі UR-20 («Charles Ceise Hena», Germany). Спектри ^{1}H ЯМР записували на приладах «Bruker WP-200» («Bruker», Switzerland), «Varian T-60» («Varian», USA) з робочою частотою 200–132 МГц у DMSO-d_6 з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Основні серії експериментальних досліджень провели на дорослих білих нелінійних мишах-самцях (маса тіла – 17,0±2,0 г та 22,0±2,0 г) і щурах-самцях (маса тіла – 160,0±20,0 г), яких утримували у віварії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Утримання та досліди на тваринах виконали згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986).

Згідно з фармакологічними підходами до вивчення біологічно активних речовин, початкові дослідження пов'язані з визначенням їхньої токсичності. Оскільки структурні аналоги синтезованих сполук у фаховій літературі не описані, референтним препаратом був 5-ФУ. Він належить до малотоксичних сполук і має $ЛД_{50}$ 375 мг/кг. Піддослідні тварини – білі нелінійні миші-самці (маса тіла – 17,0±2,0 г та 22,0±2,0 г), шлях введення – підшкірний. Для визначення середньотоксичної дози $ЛД_{50}$ синтезованої сполуки та її хіміко-біологічного аддукту з бактерійним лектином використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського [14].

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

Протипухлинну активність вивчили згідно з рекомендаціями Державного фармакологічного центру МОЗ України на моделі експериментального пухлинного росту – лімфосаркомі Пліса. Експериментальні пухлини отримали з Банку штамів Онкологічного центру Академії Медичних Наук Російської Федерації. Дослідження виконали за прийнятими підходами до пасирування на експериментальних тваринах. Експериментальні пухлини заморожували та зберігали у Банку штамів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Лімфосаркому Пліса отримували на щурах під впливом 3,3-дихлоробензидіну [16]. Параметр значення розраховували так: [% гальмування росту пухлини LS Plissa, (об'єм і маса)] ≥ 50%. Курс лікувальних вливань становив 6 введень через добу при внутрішньочеревному шляху введення (згідно з правилами введення речовин в організм піддослідних тварин, які рекомендовані Фармакологічним центром МОЗ України) в інтервалі доз 1/4–1/5 $ЛД_{50}$. Результати обраховували через 24 години після завершення лікування. Кількість тварин у групі – 10. Загальноприйнятим критерієм для речовин із протипухлинною активністю вважали відсоток гальмування росту пухлини понад 50% [14,17].

Кров і пухлину піддослідних тварин відбирали через 30 хв після введення сполук у терапевтичній дозі [14,17]. Статистично результати опрацювали з використанням стандартного пакета аналізу Microsoft Office Excel 2003. Дані наведені у вигляді вибіркового середнього значення

© О. В. Вельчинська, 2015

± стандартна похибка середнього значення. Перевірку на нормальність розподілу здійснили за допомогою критерію Шапіро – Уїлка. Вірогідність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента і критерію Манна – Уітні, комп'ютерної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

Результати та їх обговорення

Параметри токсичності хіміко-біологічного аддукту 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та лектину 102, а також гетероциклічної та лектинової компоненти аддукту засвідчили, що за показниками середньотоксичних доз сполуки належать до малотоксичних. Значення їх $ЛД_{50}$ – у межах від 635 мг/кг до 248 мг/кг (*табл. 1*).

Таблиця 1

Параметри токсичності сполук у порівнянні з 5-ФУ

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

Протипухлинну активність хіміко-біологічного аддукту 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та лектину 102 оцінили за показниками: % гальмування росту пухлини, % загибелі піддослідних тварин, % відносної зміни маси селезінки піддослідних тварин, % відносної зміни маси тіла піддослідних тварин. Дані статистики (згідно з t-критерієм Стьюдента) наведені в *таблиці 2*.

Вивчення протипухлинної активності на лімфосаркомі Пліса виявило виражений ефект у хіміко-біологічного аддукту 1,1-біс-[5-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 5-ФУ – 55,0%. Здатність гальмувати експериментальний пухлинний ріст лімфосаркоми Пліса аддукту за протипухлинною дією перевищує референтний препарат 5-ФУ в 1,2 раза.

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-бромо-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 відносної 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

1. 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.
2. Хіміко-біологічний аддукт біс-похідного піримідину та лектину є малотоксичним ($ЛД_{50}$=635 мг/кг), виявляє значущий протипухлинний ефект на лімфосаркомі Пліса, % гальмування пухлинного росту становить 65,5.
3. Виявили, що індекс ефективності аддукту на лімфосаркомі Пліса дорівнював 5,56; процент відносної зміни маси селезінки – у межах 0,71–0,77.
4. Це свідчить про перспективність наступного вивчення нового хіміко-біологічного аддукту як малотоксичної речовини з високою протипухлинною активністю на лімфосаркомі Пліса.

Список літератури

1. Adjei A.A. Review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A.A. Adjei // Clinical Pharmacology. – 1999. – Vol. 48. – P. 265–277.
2. Anderson N. Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons / N. Anderson, J. Lokich // Cancer. – 1992. – Vol. 70. – P. 998–1002.
3. Anttila M.I. Pharmacokinetics of ftorafur after intravenous and oral administration / M.I. Anttila, E.A. Sotaniemi, M.I. Kairaluoma // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 1983. – Vol. 10. – P. 150–153.
4. Baba H. State of the treatment for gastrointestinal cancer / H. Baba, S. Kohnoe, K. Endo // Gan To Kagaku Ryoho. – 2000. – Vol. 27. – P. 1233–1246.
5. 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.
6. 5-fluorouracil incorporation info RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda, C.L. Van der Wilt // Annals. of oncol. – 2004. – Vol. 15. – P. 1025–1032.
7. Longley D.B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D.B. Longley, D.P. Harkin // Nature Rev. Cancer. – 2004.– Vol. 4. – P. 230–238.

© О. В. Вельчинська, 2015

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. Щеглов 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. // Мікробіологічний 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.

References

1. 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.
2. Anderson, N., & Lokich, J. (1992). Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons. *Cancer*, 70, 998–1002.
3. Anttila, M. I., Sotaniemi, E. A. & Kairaluoma, M. I. (1983). Pharmacokinetics of ftorafur after intravenous and oral administration. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 10, 150–153.
4. 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.
5. Kleckij, M. E., Cupak, E. B. & Nazarov, D. A. (2002). Struktura i reakcionnaya sposobnost` proizvodnykh uracila [Structure and reactive ability of derivatives of uracile]. *Himiya geterociklicheskikh soedinenij*, 8, 1106–1108. [in Russian].
6. Noordhuis, P., Holwerda, U., Van der Wilt, C. L., Van Groeningen, C. J., Smid, K., Meijer, S., et al. (2004). 5-fluorouracil incorporation info RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer. *Annals. of oncol*., 15, 1025–1032.
7. Longley, D. B., & Harkin, D. P. (2004). Mechanisms of action of 5-fluorouracil. Nature Rev. *Cancer*, 4, 230–238.
8. 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.
9. (2006). *Klinitcni 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. Reccomendations for standart medical helping to the patients with malignant new formations*]. Kyiv: Polium. [in Ukrainian].
10. Perevodchikova, N. I. (Ed.). (2005). *Rukovodstvo po khimioterapiy opukholevih zabolevaniy [Instruction for chemical therapy of cancers's illnesses]*. Moscow: Practical medicine. [in Russian].
11. 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 grows and processes of metastasis of the cancers]. *Liki*, 1(3–4), 3–6. [in Ukrainian].
12. 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].
13. 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].
14. 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].
15. Kovalenko, E`. A., Nagornaya, S. S. & Get`iman, E. N. (2001). Poisk producentov lektinov sredi nekotorykh vidov drozhzhej [Finding of the lectin's producents besides of some types of yeasts]. *Mikrobiolohichnyi zhurnal*, 63(5), 44–48. [in Ukrainian].
16. Blokhin, N. N., & Perevodchikova, N. I. (1984). *Khimioterapiya opukholevykh zabolevanij* [*Chemical therapy of the cancer's illnesses*]. Moscow: Medicine. [in Russian].
17. Sophjina, Z. P., Syrkin, A. B., Goldin, A., & Klyajn, A. (Eds.) (1979). E`ksperimentalnaya ocenka protivoopukholevykh 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_wwu@ukr.net.
Сведения об авторе:
Вельчинская Е.В., д. фарм. н., профессор каф. биоорганической, биологической и фармацевтической химии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, E-mail: Elena_wwu@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_wwu@ukr.net.

Поступила в редакцию 28.07.2014 г.