

N1-Глікозидні аналоги 6-азацитидину. Цитотоксична дія та вплив на транскрипцію *in vitro*

Л. Г. Пальчиковська, Л. В. Гарманчук¹, І. В. Алексеєва, Л. С. Усенко,
Т. С. Шестакова, Г. І. Соляник¹, А. Д. Швед, В. Ф. Чехун¹

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

¹ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України
Вул. Васильківська, 45, Київ, 03022, Україна

E-mail: L.Palchykovska@mbg.org.ua

На пухлинних лініях клітин епітеліального походження досліджено цитотоксичну дію низки синтезованих авторами глікозидних аналогів 6-азацитидину (6-азаС) у діапазоні концентрацій 10^{-2} – 10^{-6} М. Найвираженіший цитотоксичний ефект зафіксовано на лінії клітин раку молочної залози МСF-7. Серед досліджених сполук найефективнішим виявився ксиллофуранозид 6-азацитозину, показник IC_{50} для якого складає $0,63 \pm 0,01$ мМ, що у 4–7 разів менше ($p < 0,05$), аніж аналогічні показники для інших сполук. Виявлено здатність аналогів 6-азаС модулювати продуктивність системи транскрипції *in vitro* залежно від структури глікозидного фрагмента і концентрації.

Ключові слова: 6-азацитидин, N1-глікозиди 6-азацитозину, цитотоксичний ефект, клітинні лінії пухлин, безклітинна система транскрипції, T7 РНК-полімераза.

Вступ. Дослідження антивірусної дії 6-азацитидину (6-азаС) і його аналогів на аденовірусах, віруси герпесу, цитомегаловіруси та віруси Епштейна-Барра [1–4] показали, що найвищий біологічний ефект проявляє 6-азаС. Модифікація цукрового залишку через анелювання епоксиду, дезоксигенування, елімінацію віцинальних гідроксилів або заміну рибози на цукри іншої природи знижує антивірусну дію вихідної молекули [4, 5]. Так само зменшує антивірусну дію будь-яка модифікація гетерооснови [4].

Щодо протипухлинної дії, то значний цитотоксичний ефект виявлено у 6-азаС [6]. Його депресси форми (трибензоїльна і тетраацетильна) та деякі

модифікації по аглікону досліджувалися значно менше і демонстрували активність, яка не перевищувала рівень протипухлинної дії 6-азаС [7, 8]. Протипухлинні властивості глікозидних аналогів 6-азаС до сьогодні не вивчали, але, спираючись на існуючі дані, зокрема, значний антилейкозний ефект арабіно- і ксилозидів цитозину і аденіну [15], наш інтерес зосередився на визначенні прямої цитотоксичної дії цих сполук на пухлинні клітини.

Особливості структур антиметаболітів полягають у тому, що вони мають високу афінність до нуклеїнових кислот і ферментів. Слід відмітити, що 6-азацитозин є біоізомером природної нуклеотидної основи — цитозину, тобто відповідає вищезазначеним умовам. Тому також цікаво було з'ясувати можливий вплив 6-азацитидину і його гліко-

© Л. Г. ПАЛЬЧИКОВСЬКА, Л. В. ГАРМАНЧУК, І. В. АЛЕКСЕЄВА,
Л. С. УСЕНКО, Т. С. ШЕСТАКОВА, Г. І. СОЛЯНИК,
А. Д. ШВЕД, В. Ф. ЧЕХУН, 2005

зидних аналогів на процес синтезу нуклеїнових кислот, а саме — синтез РНК, виходячи з того, що їхні цукрові залишки повністю гідроксильовані і більше подібні до субстратів РНК-полімераз. Результати дослідження, на наш погляд, змогли б виявити одну з можливих мішеней для сполук цього класу.

Таким чином, метою цієї роботи було дослідження впливу глікозидних аналогів 6-азаС на рівень синтезу РНК-транскриптів *in vitro* та первинний скринінг їхньої цитотоксичної дії відносно пухлинних клітин.

Матеріали і методи. Використані в роботі аналоги 6-азаС зі структурними змінами глікону синтезовано авторами за триметилсилільним методом [5, 7, 8]. Чистоту та індивідуальність сполук встановлено методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) і спектроскопії ЯМР. Спектри ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) записано на спектрометрі «Mercury» (Велика Британія) з робочою частотою 400 МГц з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту. ТШХ здійснено на платівках Kieselgel 60 F254 у системі розчинників метанол:1 М розчин ацетату натрію, насичений бурою, 9:1 (А). Характеристики і структурні формули глікозидів 6-азацитозину подані у таблиці.

Біорегуляторні властивості азануклеозидів досліджували на модельній системі транскрипції у присутності ДНК-залежної Т7 РНК-полімерази методом «run-off» [13]. Візуалізували РНК-транскрипти електрофорезом в агарозному гелі. Усі необхідні матеріали для проведення реакції транскрипції *in vitro* та електрофорезу вироблено фірмою «Fermentas» (Литва) [<http://www.fermentas.com>].

Реакція транскрипції *in vitro*: до лінеаризованої матриці *pTZ19R* додавали буфер (трис- HCl , рН 7,5, MgCl_2 , спермидин, МДТТ), інгібітор РНКаз, чотири нуклеозидтрифосфати (АТР, ГТР, СТР, ТТР) і Т7 РНК-полімеразу [11]. 6-АзаС і його глікозидні аналоги у різних концентраціях вводили перед додаванням Т7 РНК-полімерази. Кінцеву реакційну суміш (20 мкл) інкубували протягом 1 год за температури 37 °С [11] і, щоб зупинити реакцію транскрипції, заморожували при температурі -20 °С.

Отримані транскрипти візуалізували електрофорезом в агарозному гелі (1 %), який містив 0,5 мкг/мл бромистого етидію.

Цитотоксичну дію сполук оцінювали за допо-

могою МТТ-колориметричного методу з використанням пухлинних клітин епітеліального походження [9, 10]: HeLa — лінія клітин раку шийки матки людини; MCF-7 — лінія клітин раку молочної залози людини; LLC — культура клітин карциноми легень Льюїса мишей (вихідний штам); LLC/R9 — культура клітин карциноми легень Льюїса мишей, отримана селективно в результаті довготривалої дії цисплатину на вихідний штам LLC у дослідах *in vivo* [11, 12].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за параметричними і непараметричними критеріями із застосуванням програмних пакетів «Sigma Plot 5.0» і «Origin 5.0».

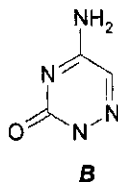
Цитотоксичний тест. Пухлинні клітини висаджували в 96-лункові пластикові планшети в концентрації $1 \cdot 10^5$ клітин в 1 мл і об'ємі 100 мкл в середовищі DMEM («Sigma», США), що містило 10 % ЕТС («Серомед», Україна), 2 мМ L-глутамін («Sigma») і 40 мкг/мл гентаміцину (Біофарма, Україна), та інкубували при температурі 37 °С за вологих умов, 5 % CO_2 . Після 2-год адаптації клітин до середовища культивування додавали глікозиди (кожен у трьох повторах) у відповідних концентраціях та інкубували за тих же умов протягом доби. Цитотоксичну дію тест-агента для кожної концентрації оцінювали за виживаністю клітин (у % відносно контролю).

На першому етапі цитотоксичну дію глікозидів визначали при їхній концентрації 1 мМ. Цитотоксичну дію відібраних на першому етапі найефективніших зразків тестували на другому етапі в широкому діапазоні концентрацій (методом кратних розведень) з використанням клітинних ліній MCF-7 і HeLa. Цитотоксичну дію кожного тест-агента в цьому разі характеризували показником IC_{50} (концентрація тест-агента, яка обумовлює зменшення кількості клітин на 50 % порівняно з контролем) [10, 12].

Результати і обговорення. Тест-агентами слугували 6-азаС і його глікозидні аналоги: β -D-рибофуранозид 6-азацитозину (Nu-1), β -D-рибопіранозид (Nu-2), β -D-глюкопіранозид (Nu-5), α -L-арабінопіранозид (Nu-6), β -D-ксилофуранозид (Nu-13), β -D-ксилопіранозид (Nu-14), 5-O-бензоіл-2',3'-епокси- β -D-еритропентофуранозид (Nu-15) 6-азацитозину (таблиця).

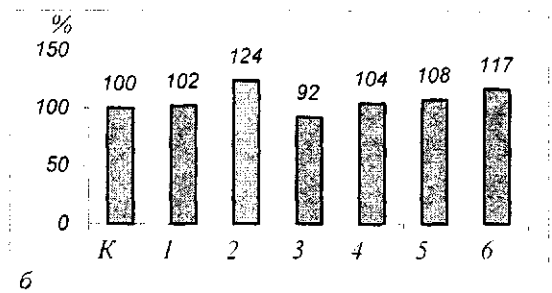
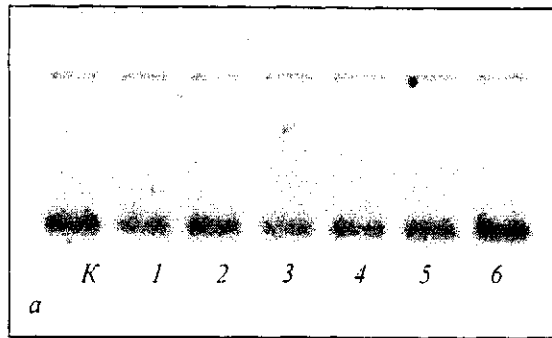
Оскільки механізми дії глікозидних аналогів 6-азаС пов'язують з пригніченням біосинтезу нуклеїнових кислот, варто було б з'ясувати їхній

Фізико-хімічні характеристики N1-глікозидів 6-азацитозину

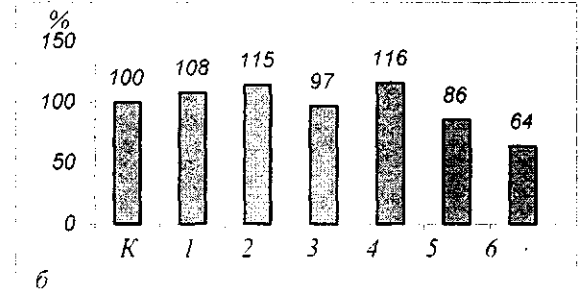
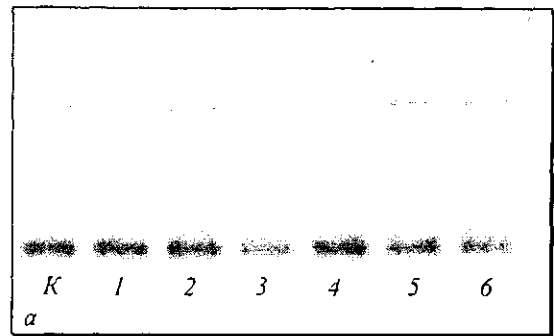


Сполука	Структура глікону	Т _{топл.} °С	R _f у сис-темі А	¹ Н ЯМР спектр, δ, м. ч.
Nu-1		223—225	0,50	8,02—7,90 д (2H, NH ₂); 7,51 с (1H, C ₅ -H); 5,97 д (1H, C1'-H); 5,19 д (1H, C2'-OH); 4,98 д (1H, C3'-H); 4,68 т (1H, C5'-OH); 4,20 пд (1H, C2'-H); 3,99 пд (1H, C3'-H); 3,77 кв (1H, C4'-H); 3,49 м (1H, C5'-H); 3,36 м (1H, C5''-H)
Nu-2		240—242	0,60	7,84—7,72 д (2H, NH ₂); 7,45 с (1H, C ₅ -H); 5,69 д (1H, C1'-H); 4,82 д (1H, C2'-OH); 4,50—4,48 м (2H, C3'-OH; C4'-OH); 4,00 т (1H, C2'-H); 3,75 т (1H, C3'-H); 3,56—3,48 м (2H, C5'-H; C5''-H)
Nu-5		250—253	0,65	7,95—7,85 д (2H, NH ₂); 7,51 с (1H, C ₅ -H); 5,47 д (1H, C1'-H); 5,04—5,00 м (2H, C2'-OH; C3'-OH); 4,92 д (1H, C4'-OH); 4,54 т (1H, C6'-OH); 3,65 пд (2H, C2'-H; C3'-H); 3,42—3,26 м (2H, C4'-H; C5'-H); 3,09 м (2H, C6'-H; C6''-H)
Nu-6		240—242	0,70	7,88—7,76 д (2H, NH ₂); 7,53 с (1H, C ₅ -H); 5,90 д (1H, C1'-H); 5,28 д (1H, C2'-OH); 5,13 д (1H, C3'-OH); 4,56 т (1H, C4'-OH); 4,40 пд (1H, C2'-H); 3,83 м (2H, C3'-H; C4'-H); 3,55 м (1H, C5'-H); 3,40 м (1H, C5''-H)
Nu-13		208—210	0,64	8,03—7,89 д (2H, NH ₂); 7,53 с (1H, C ₅ -H); 5,70 д (1H, C1'-H); 5,42 д (1H, C2'-OH); 4,91 д (1H, C3'-OH); 4,29 т (1H, C5'-OH); 4,24 м (1H, C2'-H); 3,93 м (2H, C3'-H; C4'-H); 3,62 м (1H, C5'-H); 3,49 м (1H, C5''-H)
Nu-14		262—265	0,66	7,86—7,74 д (2H, NH ₂); 7,46 с (1H, C ₅ -H); 5,37 д (1H, C1'-H); 4,95 д (1H, C2'-OH); 4,87 пд (2H, C3'-OH; C4'-OH); 3,75—3,70 м (1H, C2'-H); 3,66—3,60 м (1H, C3'-H); 3,32—3,26 м (1H, C5'-H); 3,25—3,13 м (1H, C5''-H)
Nu-15		216—218	0,80	8,0—8,2 д (2H, NH ₂); 7,9—7,6 м (5H, аром.); 7,54 с (1H, C ₅ -H); 6,95 д (1H, C1'-H); 6,34 пд (1H, C2'-H); 5,97 пд (1H, C3'-H); 5,05 м (1H, C4'-H); 4,40 м (1H, C5'-H); 4,30 м (1H, C5''-H)

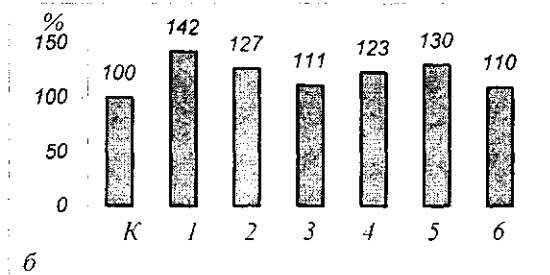
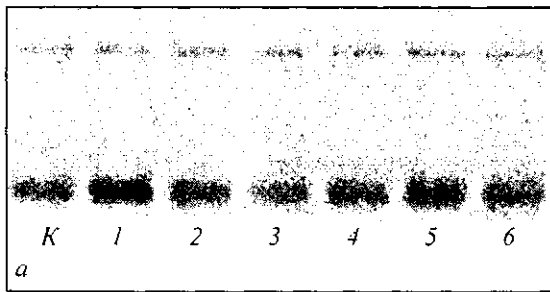
Примітка. В — 6-азацитозин; с — синглет; д — дублет; т — триплет; кв — квадруплет; пд — подвійний дублет; м — мультиплет.



A



B



B

Рис. 1. Електрофореграми (а) та денситограми (б) продуктів транскрипції *in vitro* при різних концентраціях глікозидів (А — 100, Б — 10 і В — 1 мкг/мл): К (контроль) — повний транскрипт, отриманий за відсутності тест-агентів; 1–6 — продукти, одержані у присутності тест-агентів 6-азаС, Nu-1 (1); 5-азаС (2); цитозинарабіозиду (3); арабінопіранозиду 6-азаС, Nu-6 (4); глюкопіранозиду 6-азаС, Nu-5 (5); ксилофуранозиду 6-азаС, Nu-13 (6)

безпосередній вплив на процес транскрипції. Для цього використано модельну безклітинну систему із залученням ДНК-залежної РНК-полімерази бактеріофага T7.

Як видно з електрофореграм, представлених на рис. 1, усі глікозидні аналоги, в тому числі і контрольні — цитозинарабіозид та 5-азацитидин, по-різному впливають на перебіг реакції транскрипції у модельній системі. Крім того, можна констатувати концентраційну залежність впливу

аналогів на синтез повного транскрипта не лише в кількісному відношенні, але й у якісному — зі зміною концентрації пригнічувальний ефект глікозиду може змінитися на стимулювальний. Це стосується і контрольних нуклеозидів. 5-Азацитидин здатний активувати генну експресію ВІЧ у дозо-залежний спосіб [17]. При цьому активація асоціюється з проліферацією інфікованих клітин та відсутністю токсичного ефекту 5-азаС.

Між тим, аналіз цитотоксичної дії глікозидних

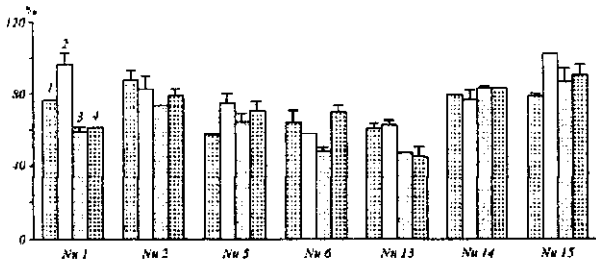


Рис. 2. Вплив 6-азаС і його глікозидних аналогів в концентрації 1 мМ на пухлинні клітини ліній: 1 — LLC; 2 — LLC/R9; 3 — MCF-7; 4 — HeLa

аналогів на пухлинні клітини епітеліального походження не виявив стимулювального впливу на проліферацію клітин.

Так, у результаті проведеного первинного прескринінгу з використанням нуклеозидів у кінцевій концентрації 1 мМ із семи зразків — аналогів 6-азаС найвищий цитотоксичний ефект відносно всіх тестових культур і ліній пухлинних клітин зафіксовано як для самого 6-азаС (Nu-1), так і для глюкопіранозиду (Nu-5), арабінопіранозиду (Nu-6), а також ксилофуранозиду (Nu-13) 6-азацитозину (рис. 2).

При цьому порівняльний аналіз виявив більшу чутливість клітин ліній MCF-7 і HeLa до дії цих сполук. Тому для відібраних при первинному скринінгу нуклеозидів (Nu-1, Nu-5, Nu-6, Nu-13) було проведено тестування їхньої цитотоксичної дії у широкому діапазоні концентрацій для визначення показника IC₅₀ тільки на клітинних лініях людини.

Так, показано, що для обох ліній пухлинних клітин спостерігається виражене концентраційно-залежне пригнічення проліферативної активності пухлинних клітин (рис. 3, а, б). Цитотоксична дія глюкопіранозиду (Nu-5) і арабінопіранозиду (Nu-6) досягала майже 50 % у діапазоні концентрацій досліджуваних нуклеозидів від 10⁻² до 10⁻⁴ М. Найбільший цитотоксичний ефект виявлено для ксилофуранозиду 6-азацитозину.

Про це свідчать криві індексу цитотоксичності (рис. 3, а, б), а також показник IC₅₀, визначений за первинними даними протипухлинного скринінгу глікозидів з використанням клітин MCF-7, який складає 0,63±0,01 мМ:

Сполука	IC ₅₀ , мМ
Nu-1	4,26±1,14
Nu-5	2,74±0,05
Nu-6	3,42±0,07
Nu-13	0,63±0,01.

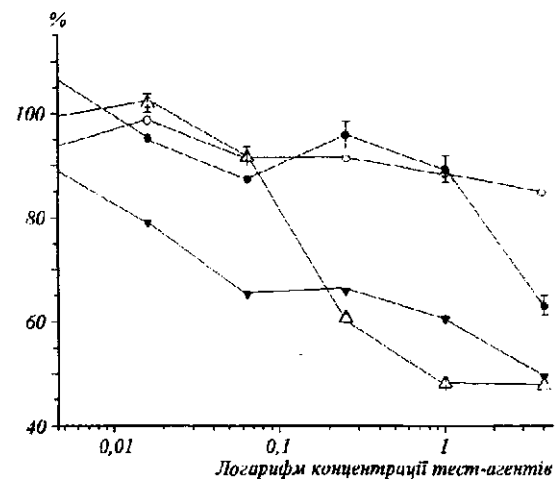
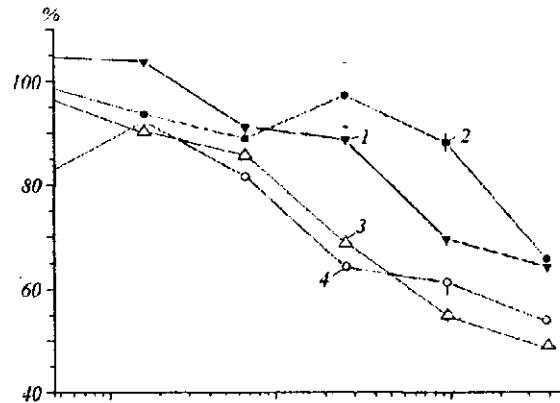


Рис. 3. Цитотоксична дія 6-азаС та його глікозидних аналогів по відношенню до клітин лінії MCF-7 (а) і пухлинних клітин HeLa (б) (% від контролю): 1 — Nu-1; 2 — Nu-6; 3 — Nu-13; 4 — Nu-5

Натомість для базової молекули 6-азаС аналогічний показник майже в 7 разів (p < 0,05) вищий і досягає 4,26±1,14 мМ; для глюкопіранозиду та арабінозиду 6-азацитозину — в 4,4 та 5,3 разу (p < 0,05) відповідно. Слід відмітити, що залежність виживаності пухлинних клітин ліній HeLa і MCF-7 від концентрації ксилофуранозиду 6-азацитозину в обох випадках мала подібний характер (рис. 3, а, б): при концентрації 0,25 мМ і вище цитотоксичність агента помітно зростає, у той час як для сполук Nu-1, Nu-5 і Nu-6 цього ефекту не спостерігається.

Отже, в результаті проведених досліджень первинного скринінгу найактивнішим за цитотоксичною дією стосовно пухлинних клітин виявився ксилофуранозид 6-азацитозину.

Висновки. Отримані експериментальні дані свідчать, що для клітин лінії LLC сполуки Nu-5,

Nu-6 і Nu-13 мають вищу активність, ніж базова молекула 6-азаС. Для клітин лінії LLC/R9 практично всі глікозидні аналоги (Nu-2, Nu-5, Nu-6, Nu-13, Nu-14) мають дещо вищу активність, ніж у 6-азаС, особливо α -L-арабінопіранозид; для клітин лінії HeLa — глікозиди Nu-13 і Nu-14, для клітин лінії MCF-7 — глікозид Nu-13. Таким чином, структурні зміни цукрового залишку призводять не лише до зміни рівня активності молекули нуклеозиду, а й надають їй специфічності по відношенню до різних ліній пухлинних клітин.

Порівняння результатів синтезу РНК-транскриптів, одержаних для різних за структурою цукру глікозидів 6-азацитозину (в трьох концентраціях), показує, що найвираженіший вплив на реакцію транскрипції спричиняють ті з них, які мають 2'-ОН і 3'-ОН групи цукрового залишку у транс-конфігурації на відміну від цис-конфігурації у молекулі 6-азаС. Можливо, таке положення віцинальних гідроксилів — донорів протонів провокує утворення специфічних міжмолекулярних Н-зв'язків, які зумовлюють зміни у функціонуванні транскрипційного комплексу.

Наведені дані засвідчують придатність запропонованої модельної системи транскрипції для визначення первинних ефектів впливу саме нуклеозидів на синтез РНК *in vitro*. У той же час вони не дають вичерпної відповіді щодо механізму дії глікозидних аналогів 6-азаС у клітині, де метаболічні перетворення нуклеозидів можуть значно впливати як на рівень, так і на специфічність їхньої дії.

Із низки досліджених сполук найбільшу увагу привертає ксилофуранозид 6-азацитозину (Nu-13) як перспективна базова сполука для подальших досліджень. На відміну від інших вона відчутно пригнічує проліферативну активність усіх досліджених ліній пухлинних клітин та залежно від концентрації модулює процес транскрипції.

Роботу виконано за підтримки гранта НАН України за програмою «Новітні медико-біологічні проблеми та оточуюче середовище».

L. G. Palchikovs'ka, L. V. Garmanchouk, I. V. Alexeeva,
L. S. Usenko, T. S. Shestakova, G. I. Solyanik, A. D. Shved,
V. F. Chekhun

The N1-glycosilic analogues of 6-azacytidine. Cytotoxic effect and influence on transcription *in vitro*

Summary

Cytotoxic action of the series of synthesized 6-azacytidine glycoside

analogues in the range of 10^{-2} – 10^{-6} M on the tumor cell lines of epithelial origin has been studied. The most essential cytotoxic effect of 6-azaC analogues has been found for the MCF-7 cell line of the breast cancer. 6-Azacytosine xylofuranoside is the most effective among the compounds investigated. Index IC_{50} for this compound is $0,63 \pm 0,01$ mM and it is 4–7 times less than IC_{50} for the other glycosides. The ability of analogues to modulate efficiency of model transcription system depending on the structure of glycosilic fragment and concentration has been revealed.

Key words: 6-aza cytidine, 6-azacytosine glycosides, cytotoxic effect, tumor cell lines, the modelling system of a transcription, T7 RNA polymerase.

Л. И. Пальчиковская, Л. В. Гарманчук, И. В. Алексеева,
Л. С. Усенко, Т. С. Шестакова, Г. И. Соляник, А. Д. Швед,
В. Ф. Чехун

N1-Гликозидные аналоги 6-азацитидина. Цитотоксическое действие и влияние на транскрипцию *in vitro*

Резюме

Исследовано цитотоксическое действие серии синтезированных авторами гликозидных аналогов 6-азацитидина в диапазоне концентраций 10^{-2} – 10^{-6} М на опухолевых линиях клеток эпителиального происхождения. Наиболее выраженный цитотоксический эффект гликозидов зафиксирован в отношении линии клеток рака молочной железы MCF-7. Среди исследованных соединений наиболее эффективным оказался ксилофуранозид 6-азацитозина. Показатель IC_{50} для этого гликозида равен $0,63 \pm 0,01$ мМ, он в 4–7 раз меньше ($p < 0,05$), чем аналогичный показатель для других соединений. Выявлена способность нуклеозидных аналогов модулировать продуктивность модельной системы транскрипции в зависимости от структуры гликозидного фрагмента и концентрации.

Ключевые слова: 6-азацитидин, N1-гликозиды 6-азацитозина, цитотоксический эффект, клеточные линии опухолей, бесклеточная система транскрипции, T7 РНК-полимераза.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

- Alexeeva I., Dyachenko N., Nosach L., Zhovnovataya V., Rybalko S., Lozitskaya R., Fedchuk A., Lozitsky V., Gridina T., Shalamae A., Palchikovskaya L. 6-Azacytidine — compound with wide spectrum of antiviral activity // Nucleosides, Nucleotides and Nucl. Acids.—2001.—20.—P. 1147—1152.
- Абдуллаева М. В., Фролов А. Ф., Алексеева И. В., Пальчиковская Л. И., Федорова Н. Е. Ингибирующее действие 6-азацитидина на цитомегаловирусную инфекцию человека в клеточной системе // Биополимеры і клітина.—2004.—20, № 4.—С. 337—342.
- Nesterova N. V., Dyachenko N. S., Zagorodnaya S. D., Baranova G. V., Alexeeva I. V., Palchikovskaya L. I. Studying of anti Epstein-Barr virus activity of new nitrogen-containing heterocyclic compounds // Abstr. 18-th Int. Conf. on Antiviral Research (Barcelona, Spain, April 11—14, 2005) // Antiviral Res.—2005.—65.—P. A79.
- Alexeeva I., Palchikovskaya L., Shalamay A., Nosach L., Zhovnovataya V., Povnitsa O., Dyachenko N. 6-Amino-acid derivatives of 6-azacytidine: Structure-activity relationship // Acta Biochim. Polon.—2000.—47.—P. 95—101.
- Alexeeva I. V., Пальчиковська Л. Г., Усенко Л. С., Носач Л. М., Жовновата В. Л., Дяченко Н. С. Глікозидні аналоги 6-азацитидину: синтез і протиаденовірусна активність // Біополимери і клітина.—2004.—20, № 5.—С. 435—439.
- Петруша Н. А. Противоопухолевые свойства некоторых

- аномальних нуклеозидов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.—Київ, 1969.—15 с.
7. Алексеева І. В., Пальчиковська Л. Г., Усенко Л. С., Костіна В. Г. 5-Амінозаміщені триазинові нуклеозиди та їхні фуранідильні аналоги: синтез і первинний скринінг на клітинних моделях пухлин // Біополімери і клітина.—2005.—21, № 2.—С. 174—179.
 8. Костіна В. Г., Алексеева І. В., Пальчиковська Л. Г. Синтез нових 2',3'-дидезокси-похідних 6-азацитидину — потенційних інгібіторів репродукції ретровірусів // Біополімери і клітина.—2001.—17, № 6.—С. 573—578.
 9. Alley M. C., Scudiero D. A., Monks P. A., Hursey M. L., Czerwinsky M. J., Fine D. L., Abbott B. J., Mayo J. G., Shoemaker R. H., Boyd M. R. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay // *Cancer Res.*—1988.—48.—P. 589—601.
 10. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxic assays // *J. Immunol. Meth.*—1983.—65.—P. 55—63.
 11. Соляник Г. И., Гарманчук Л. В., Пясковская О. Н., Якшибаева Ю. Р., Горбих Г. В. Чувствительность карциномы легких Льюиса к действию цисплатина существенно меняется в процессе ее роста и метастазирования // *Бюл. экперим. биологии и медицины.*—2004.—138.—С. 333—336.
 12. Solyanik G. I., Pyaskovskaya O. N., Garmanchouk L. V. Cisplatin-resistant Lewis lung carcinoma cells possess increased level of VEGF secretion // *Exp. Oncol.*—2003.—4.—P. 260—265.
 13. Puvvada M. S., Forrow S. A., Hartley J. A., Stephenson P., Gibson I., Jenkins T. C., Thurston D. E. Inhibition of bacteriophage T7 RNA polymerase *in vitro* transcription DNA-binding Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines // *Biochemistry.*—1997.—36.—P. 2478—2484.
 14. Kukhanova M., Krayevsky A., Prusoff W., Cheng Y.-C. Design of anti-HIV compounds' from nucleoside to nucleoside 5'-triphosphate analogs. Problems and Perspectives // *Curr. Pharmaceut. Design.*—2000.—6.—P. 585—598.
 15. Robins R. K., Finch R. A., Avery T. L. Nucleoside and nucleotide modulation of oncogenic expression // *Anticancer drug discovery and development: natural products and new molecular models* / Eds F. A. Valeriote, T. H. Corbett, L. H. Baker.—Boston: Kluwer Acad. publ., 1994.—P. 149—182.
 16. Преображенская М. Н., Мельник С. Я. Аналоги компонентов нуклеиновых кислот — ингибиторы нуклеинового обмена // *Итоги науки и техники.*—М.: ВИНТИ, 1984 (Биоорг. химия; Т. 1).—244 с.
 17. Tanaka J., Ishida T., Choi B.-I., Watanabe T., Iwakura Y. Latent HIV-1 reactivation in transgenic mice requires cell cycle-dependent demethylation of CREB/ATF sites in the LTR // *AIDS.*—2005.—17.—P. 167—175.

УДК 547.874 + 615.28
Надійшла до редакції 06.12.04