

4. Field, C.J. Polyunsaturated fatty acids and T-cell function: implication for the neonate / C.J. Field, M.T. Clandinin, J.E. Van Aerde // *Lipids*. — 2001.
5. Innis, S.M. Essential fatty acid metabolism in infants / S.M. Innis, N. Hrboticky, K.D. Foote // *Nutrition*. — 1989. — Vol. 4. — P.256—258.
6. Innis, S.M. Development of Visual Acuity in Relation to Plasma and Erythrocyte co-6 and co-3 Fatty Acids in Healthy Term Gestation Infants / S.M. Innis // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1994. — Vol. 60. — P.347—352.
7. Neuringer, M. Infant vision and retinal function in studies of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids: methods, results and implication / M. Neuringer // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 71. — P.256—267.
8. Seyberth, H.W. The role of eicosanoids in paediatrics / H.W. Seyberth, P.G. Kuhl // *Eur. J. Paediatr.* — 1988. — Vol. 147. — P.341—349.
9. Spector, A.A. Membrane lipid composition and cellular function / A.A. Spector, M.A. Yorek // *J. Lipid. Res.* — 1985. — Vol. 26. — P.1015—1035.

© А.Х. Измайлова, Д.Х. Шакирова, А.Г. Измайлов 2013

УДК 547.853

ПРЕПАРАТЫ ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

АИДА ХАБИЛЕВНА ИЗМАЙЛОВА, зав. ООМГД и ПОУ 2 п/о ГАУЗ «Городская детская больница № 1» г. Казани, e-mail: aidahabilevna@mail.ru

ДИЛЯРА ХАБИЛЕВНА ШАКИРОВА, докт. фарм. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: dhabilevna@mail.ru

АЛЕКСАНДР ГЕННАДЬЕВИЧ ИЗМАЙЛОВ, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: izmailov_alex@mail.ru

Реферат. В обзоре литературы представлен анализ публикаций, посвященных исследованиям по применению препаратов пиримидинового ряда в эксперименте и в клинике. Полученные результаты свидетельствуют о широком спектре действия данного класса лекарственных средств, основными из которых являются стимулирующая регенераторных процессов, иммуностропное и противовоспалительное действия. В настоящее время среди препаратов пиримидинового ряда наименее токсичным является ксимедон, разработанный казанскими специалистами.

Ключевые слова: пиримидиновые производные, ксимедон, метилурацил, оксиметилурацил, противовоспалительное, антиоксидантное и иммуностимулирующее действия.

MEDICINES OF PYRIMIDINE'S ROW IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCHES

AIDA H. IZMAYLOVA, DILYARA H. SHAKIROVA, ALEXANDER G. IZMAYLOV

Abstract. In the review of literature there is the analysis of the publications devoted to researches on application of medicines of a pyrimidine's row in experiments and clinic. The received results testify to a wide range of action of this class of medicines, the basic ones are stimulation of regenerative processes, immunotropic and anti-inflammatory actions. Now among preparations of the pyrimidine's row there is Xymedon, developed by the experts in Kazan.

Key words: pyrimidine's derivatives, Xymedon, methyluracilum, oxymethyluracilum, anti-inflammatory, antioxidant and immunostimulating actions.

Основной вклад в изучении производных пиримидина принадлежит Н.В. Лазареву. Более 60 лет назад он первым пришел к мысли о необходимости изыскания средств, для ускорения процессов регенерации. В 1946 г. Р.С. Карлинской под руководством Н.В. Хромова — Борисова был синтезирован первый производный пиримидина — метилурацил. Позднее был получен другой представитель препаратов данной группы — пентоксил. Метилурацил и пентоксил стали с успехом применять в качестве стимуляторов репаративной регенерации. В 1970 г. Н.В. Лазарев скажет, что «усиленная регенерация требует в качестве основы повышенного уровня синтетических процессов, синтез нуклеиновых кислот и белков. Иначе говоря, тот, кто имеет и находит стимуляторы регенерации, неизбежно находит нечто большее, еще более значительное» [13, 14, 17, 22].

Обнаруженное в 1954—1958 г. И.К. Черненко своим свойство метилурацила и пентоксила повышать фагоцитарную активность лейкоцитов, создало перспективы расширения терапевтического применения данных

препаратов [14]. Ю.Н. Токарев в 1952 г. обозначил 1,3,4-триметилурацил, пентоксил, метилурацил и цитозин в качестве наиболее активных стимуляторов фагоцитарной активности лейкоцитов после изучения 22 производных пиримидина *in vitro* и *in vivo*. Результаты исследований С.А. Филиппова в 1954 и 1961 гг. показали, что производные пиримидина не только повышают фагоцитарную способность лейкоцитов крови, но и повышают фагоцитирующую способность макрофагов. Д.Н. Лазаревой и соавт. (1963) было установлено, что наибольшей активностью на поглотительную способность обладает суперацил. А.И. Брауде (1966) и Н.К. Джемухарадзе (1969) обнаружили способность метилурацила стимулировать поглотительную и переваривающую способность легочных макрофагов. Р.Ф. Мухаметрахимовой (1967) было доказано, что пентоксил и метилурацил повышают фагоцитарную активность лейкоцитов у больных брюшным тифом в комплексе с левомецетином, а К.А. Шапошникова (1967) обосновала этот факт у больных с деструктив-

ными формами аппендицита. В дальнейшем было установлено, что производные пиримидина способны предупредить снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, наступающей под влиянием антибиотиков. В частности, М.А. Манукова в 1976 г. определила, что при сочетанном применении пентоксила с доксициклином фагоцитарная и переваривающая способность лейкоцитов у животных со стафилококковым сепсисом выше, чем при терапии только доксициклином. В.П. Давыдов и соавт. (1970), Л.Н. Зародина и соавт. (1970) применяли пентоксил и метилурацил в качестве активных стимуляторов защитных сил организма при пневмониях у детей. В последующем было выявлено, что пиримидиновые производные стимулируют антителогенез на фоне иммуносупрессии гидрокортизоном и циклофосфаном (Яфарова Н.Б., 1973; Моругова Т.В., 1983), повышают резистентность ко многим инфекциям (Мадькинов О.М. и др., 1981), ускоряют активность нейтрофилов [13, 22]. Н.И. Кочергиной (1986) было установлено, что пиримидины влияют на показатели гуморального иммунного ответа. Н.В. Тереховой и соавт. (1986), С.Х. Сарманаевым (1987), Г.В. Черепневым (1994), Д.Н. Лазаревой и соавт. (1995) было доказано, что в зависимости от структуры и дозы препаратов эффект может быть иммуностимулирующим и иммуносупрессивным [19].

И.Ф. Грех изучал противовоспалительное действие пиримидиновых производных на примере пентоксила. Так, у кроликов, получавших пентоксил, отек ушных раковин, местная гипертермия и общая температурная реакция были выражены слабее, чем у контрольных животных [21]. О.А. Романова-Бохон определила, что пиримидиновые производные уменьшают воспалительный процесс в радужной оболочке глаза кролика.

Одним из новых препаратов пиримидинового ряда является оксиметилурацил. По данным Мышкина В.А. и соавт., он обладает выраженным иммуностимулирующим и антиоксидантным действием, чем метилурацил [25]. А.М. Борисова определила клинико-иммунологическую эффективность оксиметилурацила у больных вторичным иммунодефицитным состоянием [3]. Препарат оказывает мощное ингибирующее действие на реакции перекисного окисления в модельных системах.

Д.Д. Сакаева применяла оксиметилурацил как корректор осложнений химиотерапии злокачественных опухолей, что выявило его стимулирующее влияние на лейкопоз и гранулоцитопоз при нейтропении, и доказано иммуностимулирующее действие [34]. Д.Н. Лазарева и В.А. Давыдова определили, что изучаемый препарат обладает противовоспалительным действием на уровне вольтарена и также обладает противоязвенным эффектом [21]. Т.Р. Мирсаев изучил гепатопротекторную активность оксиметилурацила в эксперименте [25]. При применении оксиметилурацила в качестве иммуномодулятора при включении в комплексное лечение пациентов пожилого и старческого возраста с хронической обструктивной болезнью легких, что позволило активизировать иммунитет, достичь наступления более ранней клинико-лабораторной ремиссии, уменьшить выраженность осложнений и снизить риск перехода в группу со значительными деструктивными изменениями бронхиального дерева [6]. Оксиметилурацил обладает и другими фармакологическими эффектами, такими как анаболический, антигипоксический, кардиотонический, гепато-, панкрео- и радиопротективный, мембраностабилизирующий, регенераторный [21].

В последние десятилетия большое внимание обращено на препарат ксимедон, разработанный Институтом органической и физической химии им. акад. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН и Казанским государственным медицинским институтом. Данное лекарственное средство было синтезировано в 1964 г. В.С. Резником и Н.Г. Пашкуровым. В химическом отношении ксимедон представляет собой 1-(β -оксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксипиримидин. Препарат представляет собой кристаллический порошок, белый или белый с розоватым оттенком без запаха, горьковатого вкуса с температурой плавления 139°C—140°C. Легко растворим в воде, 95% спирте, хлороформе, разведенной соляной кислоте, растворе едкого натрия и изотоническом растворе хлорида натрия. При применении других лекарственных средств ксимедон не конкурирует за места связывания с сывороточным альбумином, так как быстро взаимодействует с белком. Процент связывания ксимедона и сывороточного альбумина низок и равняется 9%, а подобное взаимодействие белка с большинством других лекарственных препаратов равно 20—60%. Фармакокинетика препарата проявляется быстрым всасыванием (в течение 0,5—1,0 ч) и достижением максимальной концентрации в сыворотке уже через 1,7 ч. При пероральном приеме период полувыведения составляет 5,5 ч. В исследовании влияния ксимедона на полиферментный комплекс митохондрий у белых беспородных крыс была установлена абсолютная нетоксичность препарата, обусловленная применением больших концентраций ксимедона (550 мкмоль), что не ингибировало активность NAD H-дегидрогеназы, сукцинилсинтетазы, цитохромоксидазы, АТФ-синтетазы митохондрий. Как правило, его применяют в широком диапазоне доз. Суточная доза препарата составляет от 3 до 30 мг/кг. Приказом Министерства здравоохранения РФ № 287 от 17.12.1993 г. ксимедон разрешен к применению в медицинской практике и производству [8, 10, 11, 17, 27, 33, 44].

В книге «Ксимедон в клинической практике» представлены свойства, которыми обладает препарат ксимедон: антистрессовое и мембраностабилизирующее (Гараев Р.С., 1997), ангиопротекторное (Ибрагимов О.Б. и др., 1996), регенераторное (Измайлов Г.А., 1980), противовирусное (Поздеев О.К., 1993), бактерицидное и бактериостатическое (Измайлов С.Г., 1996), иммуностимулирующее и радиопротекторное (Цибулькин А.П., 1992), а также гепатопротекторное и детоксикационное (Измайлов С.Г., Паршиков В.В., 2002), антихеликобактерное (Доброковашин С.В., Якупов Р.Р., 2005) [7, 17, 18].

В процессе экспериментальных исследований была установлена способность ксимедона активизировать процессы регенерации при линейных ранах кожных покровов и плоскостных дефектах кожи. Определено, что стимулирующий эффект данного препарата интенсивнее проявляется в первые 5—7 дней и заживление ран происходит быстрее, чем в группе, где применялся метилурацил, причем прочность рубца с 5 сут достоверно выше по сравнению с контролем [11, 15]. В эксперименте отмечено стимулирующее влияние ксимедона на регенерацию миелиновых волокон периферического нерва. [38]. При изучении воздействия ксимедона на репаративные процессы в плоскостных дефектах кожи (раны, ожоги, трофические язвы), заживление происходило достоверно быстрее, чем в контрольных группах, а также установлено, что данный

препарат по репаративной активности превосходит медикаментозные и физиотерапевтические методы воздействия. Ксимедон способен регулировать коллагеноз, препятствуя образованию келоидных рубцов. Регенераторное действие ксимедона В.Ю. Хитровым (1995) было изучено при эрозивном и язвенном поражении губ [27, 39].

Применение ксимедона у ожоговых больных, имеющих сопутствующие заболевания (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, пневмония, хронический бронхит, ревматизм) выявило, что данная патология подвергается значительной редукции. В результате ксимедон стал исследоваться в клинике внутренних болезней, где показан благоприятный исход воспалительного процесса при изучаемых заболеваниях [1, 16, 17, 27, 43]. В частности, Э.Б. Нурмухаметова и соавт. (1993) определила, что включение ксимедона в схему лечения больных ревматизмом повлияло на нормализацию показателей Т-клеточного иммунитета и уровень сывороточных иммуноглобулинов, ускорило появление положительной динамики клинико-биохимических показателей воспалительной активности, показателей ЭКГ и субъективных симптомов заболевания [17]. Применение В.А. Сергеевым и соавт. (1993) ксимедона у больных с острой пневмонией способствовало улучшению микроциркуляторного кровообращения, характеризовавшегося в уменьшении распространенности процесса агрегации форменных элементов крови, участков локальных стазов и значительным ускорением кровотока, что повысило эффективность лечения засчет купирования гипоксии тканей [17]. В исследовании Д.А. Валимухаметовой и соавт. было изучено, что назначение ксимедона в базисную терапию больных пневмонией в возрасте 17—62 лет был выявлен положительный эффект на ремиссию воспалительного процесса по результатам изучения полярографической активности сыворотки крови с положительной динамикой показателей Т-клеточного иммунитета, а также эффективным восстановлением бронхиальной проходимости [35].

Установлено, что обладая мембраностабилизирующим действием, ксимедон повышает неспецифическую резистентность организма к инфекции, проявляет антиоксидантный и противовоспалительный эффект [17].

Ксимедон не проявляет свойств мутагена и может подавлять химически индуцированный мутагенез [42]. О.Б. Ибрагимовым (1994) экспериментально были определены антиатеросклеротические свойства ксимедона, обусловленные его регенераторным и антиоксидантным действием [9]. Эффективность применения ксимедона в качестве антиоксиданта экспериментально обосновано при перитоните [4] и в терапии остеомиелита [24]. Способность подавлять механизм перекисного окисления липидов было исследовано при хроническом остеомиелите В.Ю. Терещенко [37], и после экстракции катаракты А.Х. Пикузой и соавт. [26]. Т.А. Киселева изучала эффективность фармакологической коррекции ферментных систем ксимедоном при сахарном диабете II типа. В исследованиях Ю.Д. Слабнова, Д.А. Валимухаметовой, А.П. Цибулькина было показано, что препарат ксимедон стимулирует созревание предшественников Т-лимфоцитов до зрелых форм в костном мозге и в периферической крови в системе *in vivo*, не приводя к истощению периферических лимфоидных органов. Ксимедон оказывает прямое стимулирующее действие на предшественники Т-лимфоцитов [27].

Важно отметить, что многими исследователями было показано, что ксимедон является иммуномодулятором с иммуностимулирующим эффектом [27]. Иммуномодулирующая активность данного препарата была отмечена в терапии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [1, 17], острой пневмонии [30, 35], гнойных посттравматических осложнений [45], туберкулеза легких [31], при рожистом воспалении [27], ангине [16], у больных с поллинозом [39], вирусными гепатитами [17]. Применение ксимедона в качестве иммуномодулятора у детей изучено В.В. Гиляевой и соавт. (2000) для профилактики кариеса зубов [6]. Также в качестве иммуностропного препарата ксимедон был изучен при псориазе [5], для повышения эффективности противовирусной вакцинации [12], при склеродермии [2], при бронхиальной астме [40].

Препарат действует на систему регуляции активного транспорта кальция в клетке. И.С. Рагиновым и соавт. было определено, что ксимедон, оказывая нейротропное действие, концентрационно-зависимо ингибирует Ca^{2+} -токи в пирамидных нейронах энторинального кортекса [32]. Ксимедон также обладает антимикробным эффектом [11].

Таким образом, анализ и обобщение литературных данных свидетельствуют о большом интересе к исследованиям по разработке и изучению фармакологического действия препаратов пиримидинового ряда, что обусловлено многообразием механизмов действия, относительной безопасностью, а также эффективностью лечения различных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдулхаков, Р.А.* Современные принципы лечения язвенной болезни. / Р.А. Абдулхаков // Казанский медицинский журнал. — 2002. — Т. 83, № 3. — С.233—236
2. *Бодрова, Р.А.* Лечение системной склеродермии ксимедоном / Р.А. Бодрова, И.Г. Салихов, Л.Е. Зиганшина // Казанский медицинский журнал. — 2002. — № 5. — С.348—351.
3. *Борисова, А.М.* Клинико-иммунологическая эффективность применения оксиметилурацила у больных вторичным иммунодефицитным состоянием / А.М. Борисова, И.Х. Ситдикова, Б.В. Пинегин // Иммунология. — 1994. — № 5. — С.48—50.
4. *Власов, А.П.* Влияние антиоксидантов на эндотоксикоз при экспериментальном перитоните / А.П. Власов, Т.В. Тарасова, Г.И. Судакова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2000. — № 6. — С.58—61.
5. *Галиуллина, Л.А.* Клинико-иммунологическая оценка эффективности ксимедона в лечении псориаза / Л.А. Галиуллина, Р.Х. Хафизьянова // Вестник дерматологии и венерологии. — 1999. — № 4. — С.38—39.
6. *Гилязов, И.Р.* Применение оксиметилурацила в комплексном лечении пациентов пожилого и старческого возраста с хронической обструктивной болезнью легких / И.Р. Гилязов, М.М. Фазлыев // Казанский медицинский журнал. — 2008. — № 6. — С.751—755.
7. *Доброквашин, С.В.* Способ лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / С.В. Доброквашин, О.К. Поздеев, Р.Р. Якупов, Л.Г. Морозова // Патент РФ № 2250767. — 2005.
8. *Заиконникова, И.В.* Ксимедон — лекарственное средство. История создания / И.В. Заиконникова, Н.Г. Габдрахманова, С.М. Горбунов // Фармакология и токсикология фосфорорганических и биологических активных веществ. — Казань: Марийский полиграф. — 1996. — № 2. — С.81.
9. *Ибрагимов, О.Б.* Экспериментальное обоснование применения ксимедона в качестве антиатеросклеротического лекарственного средства. автореферат. дис. ... канд. мед. наук / О.Б. Ибрагимов. — Казань, 1994. — 21 с.

10. *Измайлов, С.Г.* Ксимедон: настоящее и будущее / С.Г. Измайлов, В.В. Паршиков // Нижегородский медицинский журнал. — 2002. — № 3. — С.81—87.
11. *Измайлов, С.Г.* Доклиническое исследование ксимедона / С.Г. Измайлов, С.М. Горбунов, Г.А. Измайлов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 8. — С.12—17
12. *Ильясова, Г.Ф.* Иммуноморфологические и гистохимические изменения в органах и тканях крыс, привитых вакцинами псевдобешенства на фоне применения ксимедона / Г.Ф. Ильясова // Морфология. — 1998. — Т. 113, № 3. — С.53.
13. *Камилов, Ф.Х.* Пиримидины и их применение в медицине / Ф.Х. Камилов, Д.Н. Лазарева, В.В. Плечев. — Уфа: БГМИ, 1992. — 158 с.
14. *Каркищенко, Н.Н.* Пиримидины. Обзор литературы / Н.Н. Каркищенко, Ж.Н. Асланянц // Фармакология и токсикология. — 1989. — № 6. — С.100—105.
15. *Кочнев, О.С.* Ксимедон как стимулятор репаративной регенерации в хирургической практике / О.С. Кочнев, С.Г. Измайлов // Казанский медицинский журнал. — 1990. — № 5. — С.373—375.
16. *Кравченко, И.Э.* Оценка метаболических систем ацетилирования и окисления у больных стрептококковыми ангинами и их терапевтическая коррекция ксимедоном / И.Э. Кравченко, С.Ю. Гармонов, Р.Г. Зарипова [и др.] // Казанский медицинский журнал — 2008. — № 4. — С.452—457.
17. Ксимедон в клинической практике: науч. издание / С.Г. Измайлов, Г.А. Измайлов, В.С. Резник [и др.]; Воен. мед. ин-т Федер. погран. службы РФ при Нижегород. гос. мед. акад. — Н. Новгород: НГМА, 2001. — 188 с.
18. Ксимедон в комплексном лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Р.Р. Якупов, С.В. Добровкашин, О.К. Поздеев [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2005. — № 3. — С.207—209.
19. *Лазарева, Д.Н.* Стимуляторы иммунитета / Д.Н. Лазарева, Е.К. Алехин. — М.: Медицина, 1985. — 256 с.
20. *Лазарева, Д.Н.* Иммурег / Д.Н. Лазарева, Е.К. Алехин, В.В. Плечев [и др.]. — Уфа: Башкирский государственный медицинский университет, 2004. — С.17—40.
21. *Лазарева, Д.Н.* Противовоспалительное и противовосенное действие оксиметилурацила / Д.Н. Лазарева, В.А. Давыдова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2005. — № 4. — С.53—55.
22. *Лазарев, Н.В.* Пентоксил и его применение при алейкиях / Н.В. Лазарев, Г.И. Фелистович. — М.: МЕДГИЗ, 1954. — 120 с.
23. *Мадыкенов, О.М.* Иммунологическая реактивность больного при ожоговой болезни / О.М. Мадыкенов, А.И. Недорезова // Здравоохранение Казахстана. — 1981. — № 12. — С.42—43.
24. *Малышев, К.В.* Антиоксидантная терапия ксимедоном у больных с хроническим остеомиелитом / К.В. Малышев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2000. — Т. 159, № 4. — С.59—63.
25. *Мышкин, В.А.* Оксиметилурацил (очерки экспериментальной фармакологии) / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров. — Уфа: Дар, 2001. — 218 с.
26. *Пикуза, А.Х.* Антиокислительная активность сыворотки крови и слезной жидкости больных после экстракции катаракты и возможности ее коррекции ксимедоном / А.Х. Пикуза, М.В. Кузнецова, Л.Е. Зиганшина [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2007. — Т. 88, № 4. — С.370—373.
27. Применение ксимедона в клинической практике: метод. рек. для врачей (науч. обзор клин. исслед.) / сост. проф. В.Х. Фазылов [и др.]; под ред. проф. В.Х. Фазылова. — Казань, 2010. — 40 с.
28. Патент РФ № 2082402 РФ. Способ стимулирование заживление ран / С.Г. Измайлов // Заявлено 26.05.1993 г. Опубликовано 27.06.1997.
29. Патент РФ № 2029563 РФ. Средство для защиты ран / О.С. Кочнев, С.Г. Измайлов, В.С. Резник // Заявлено 21.07.1992 г. Опубликовано 27.02.1995.
30. Патент РФ № 2054937 РФ. Способ лечения острых пневмоний / Д.А. Валимухаметова, А.П. Цибулькин, Ю.Д. Слабнов, Р.Ф. Хамитов // Заявлено 05.04.1990 г. Опубликовано 27.02.1996.
31. Патент РФ № 2088231 РФ. Способ лечения туберкулеза легких / Ю.Д. Слабнов, О.В. Фирсов, А.А. Визель Заявлено 22.02.1995 г. Опубликовано 27.08.1997.
32. *Рагинов, И.С.* Влияние ксимедона на потенциал-зависимые Ca²⁺-токи в пирамидных нейронах энторенального кортекса / И.С. Рагинов, Г.В. Черепнев, Р.С. Гараев // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2006. — Т. 69, № 1. — С.18—20.
33. *Резник, В.С.* Взаимодействие окси и меркаптопиримидинов с этилен и пропиленхлоргидридами / В.С. Резник, Н.Г. Пашкуров // Известия АН СССР. — 1966. — № 91. — С.13. — (Сер. Химия).
34. *Сакаева, Д.Д.* Оксиметилурацил как корректор осложнений химиотерапии злокачественных опухолей / Д.Д. Сакаева // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2004. — № 1. — С.51—53.
35. *Слабнов, Ю.Д.* Коррекция пиримидиновыми производными иммунологической реактивности организма и функции внешнего дыхания для профилактики затяжного течения острых пневмоний / Ю.Д. Слабнов, Д.А. Валимухаметова, А.П. Цибулькин [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 1993. — Т. 74, № 3. — С.193—197.
36. *Слабнов, Ю.Д.* Механизмы системного иммуномодулирующего действия пиримидиновых производных / Ю.Д. Слабнов, Г.В. Черепнев, А.П. Цибулькин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1997. — № 3. — С.65—67.
37. *Терещенко, В.Ю.* Использование ксимедона в лечении хронического остеомиелита / В.Ю. Терещенко, К.В. Малышев // Фармакология и токсикология биологически активных веществ. — 1996. — № 2. — С.132.
38. *Хафизьянова, Р.Х.* Влияние ксимедона на регенерацию периферического нерва / Р.Х. Хафизьянова, И.С. Рагинов, А.Ю. Вафин [и др.] // Тез. докл. Рос. конф., посвящ. 75-летию проф. И.В. Зайконниковой. — Казань, 1996. — Вып. 3. — С.145.
39. *Хитров, В.Ю.* Применение ксимедона в комплексном лечении хронического катарального гингивита у детей, больных сахарным диабетом. Актуальные вопросы диагностики и лечения / В.Ю. Хитров. — Казань. Марийский полиграфкомбинат, 1997. — С.92.
40. *Цибулькин, А.П.* Лечение ксимедоном больных поллинозом / А.П. Цибулькин, М.И. Хасанова, В.Н. Цибулькина // Казанский медицинский журнал. — 1998, № 5. — С.349—353.
41. *Цибулькин, А.П.* Иммунорегуляторные взаимодействия в системе Th1-Th2-лимфоцитов — основа развития как патологического процесса, так и терапевтического эффекта ксимедона у пациентов с atopическими аллергическими заболеваниями / А.П. Цибулькин, О.В. Скороходкина, Н.А. Цибулькин // Казанский медицинский журнал. — 2005. — № 2. — С.87—91.
42. *Чельшев, И.А.* Медикаментозная стимуляция регенерации периферических нервов / И.А. Чельшев, Р.К. Хафизова, И.С. Рагинов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2000. — № 4. — С.17—19.
43. *Черепнев, Г.В.* Потенциальная роль антимуагенного эффекта ксимедона в модификации иммунореактивности / Г.В. Черепнев, К.В. Малышев, Ю.Д. Слабнов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2000. — № 6. — С.43—48.
44. *Шафиков, И.З.* Применение ксимедона в лечении обожженных / И.З. Шафиков, Г.А. Измайлов, С.Г. Измайлов [и др.] // Хирургия. — 1993. — № 4. — С.62—66.
45. *Юсупова, Л.А.* Лечение больных экземой / Л.А. Юсупова, Р.Х. Хафизьянова // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2005. — № 6. — С.20—23.
46. *Ягудина, Л.А.* Ксимедон эффективен в комплексном лечении больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями / Л.А. Ягудина, Л.Е. Зиганшина, А.П. Цибулькин // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 2. — С.94—96.