

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 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-( $\beta$ -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 мммоль), 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 у 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 Ca<sup>2+</sup>-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 пропиленхлоргидринами / 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. Заиконниковой. — 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 антимутагенного 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. *Шафигов, И.З.* Применение ксимедона в лечении обожженных / И.З. Шафигов, 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.