

## Дослідження імунокорегуючих властивостей 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу і 1,3-тіазолу за умов коротко- та довготривалого супресивного ефекту циклофосфану

Л.О. Метелиця, І.М. Коперник, К.М. Кондратюк, О.В. Головченко,  
С.В. Попільніченко, В.В. Прокопенко, В.С. Попов, В.С. Броварець\*

*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України  
вул. Мурманська, 1, Київ, 02660, Україна*

**Резюме.** Вивчено здатність 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу і 1,3-тіазолу корегувати коротко-термінову (1-2 доби) і довготривалу (7 діб) імуносупресію, викликану циклофосфаном. Найбільш високий позитивний відновлювальний ефект виявив диметиловий естер 5-хлор[2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]тіофосфонової кислоти. Встановлено, що введення сполуки імунокомпрометованим мишам повністю відновлює супресію стану тимуса, сформовану циклофосфаном упродовж 1 доби, і пригніченість стану селезінки, викликану супресором до 7 доби дослідження.

**Ключові слова:** фосфорильовані похідні 1,3-оксазолу і 1,3-тіазолу, тимус, селезінка, імуносупресія, циклофосфан.

**Вступ.** Раніше [1] нами було показано, що 4-фосфорильовані похідні 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу при внутрішньочеревному введенні здоровим мишам виявляють імунотропні властивості. Причому сполуки досліджуваного ряду не тільки не виявляють супресивного впливу на первинні імунні реакції організму здорових тварин, а й стимулюють активність імунокомпетентних клітин тимуса і селезінки й антитілоутворювальної функції лімфоцитів крові піддослідних тварин. Тому 5 сполук (як найбільш активних із досліджуваного ряду) було обрано для вивчення їхніх властивостей за умов штучно викликаного імуносупресивного стану у тварин.

Використаний у роботі імуносупресор цик-

лофосфан (ЦФ) за механізмом дії відносять до цитостатичних алкілюючих лікарських засобів, хімічно близьких до азотних аналогів іприту. Особливо чутливі до ЦФ клітини з високою проліферативною активністю, у тому числі імунокомпетентні лімфоцити тимуса та селезінки [2]. Відомо, що ЦФ є хіміотерапевтичним агентом із дозозалежним бімодальним впливом на імунну систему — його використовують як у лікуванні неопластичних пухлин та аутоімунних захворювань, так і для імуносупресії при трансплантації органів [3]. В експериментальних дослідженнях здатність ЦФ пригнічувати проліферацію лімфоцитарних клонів, що беруть участь в імунній відповіді, широко використовується для моделювання імунодефіцитних станів в експериментальних тварин [4].

**Матеріали і методи.** Для дослідження імунокорегуючих властивостей 4-фосфорильованих похідних азолів було відібрано 5 речовин (схема 1): сполуки **1**, **2** — похідні 1,3-оксазолу,

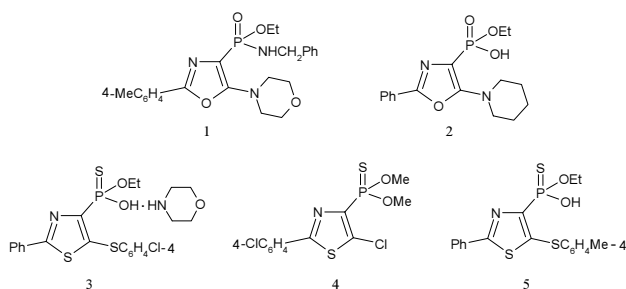
\* Corresponding author.

Tel.: +38044-2967154 (98), fax: +38044-5732561

E-mail address: brovarets@bpci.kiev.ua

© Л.О. Метелиця, І.М. Коперник, К.М. Кондратюк,  
О.В. Головченко, С.В. Попільніченко, В.В. Прокопенко,  
В.С. Попов, В.С. Броварець, 2010

Схема 1  
4-Фосфорильовані похідні 1,3-оксазолу  
і 1,3-тіазолу



сполуки **3-5** — похідні тіазолу, синтезовані нами раніше [1].

В експерименті використовували безпорідних мишей-самок масою 18-21 г. Еквімолярні кількості досліджуваних сполук спочатку суспендували в диметилсульфоксиді (ДМСО), а потім ресуспендували у фізіологічному розчині з розрахунку 1:9. Піддослідним мишам внутрішньочеревно вводили суспензії відповідних сполук у дозі  $2 \cdot 10^{-4}$  М на 1 кг маси тварини в об'ємі 0,1 мл на 10 г маси.

Для моделювання у мишей стану імуносупресії ЦФ вводили тваринам одноразово внутрішньочеревно в дозі 100 мг на 1 кг маси тіла тварини.

Стан імуносупресії формували за декількома схемами. За схемою 1 мишам спочатку вводили тестовану сполуку, через 1 добу — ЦФ, ще через 1 добу досліджували активність сполук. За схемою 2 сполуку та ЦФ вводили одночасно. За вказаними схемами вплив супресора на організм тварини тривав 1 добу, тому достовірність отриманих результатів активності сполук порівнювали з такими, що були зафіксовані в групі мишей, у яких вплив ЦФ тривав 1 добу (ЦФ 1). Схема 3 передбачала введення тваринам спочатку ЦФ, через 1 добу — тестованої сполуки, а ще через 1 добу — дослідження активності сполук. За цією схемою вплив супресора на організм тривав 2 доби, тому достовірність цих досліджень порівнювали з показниками, отриманими у групі мишей, тривалість впливу супресора у яких дорівнювала відповідно 2 доби (ЦФ 2).

Для одержання даних про імунокоригуючі властивості сполук за умов довготривалого впливу супресора оцінку їхньої активності визначали через 7 днів після введення твари-

нам. Оскільки вплив і супресора, і тестованої сполуки тривав 7 днів, то достовірність виявленої активності сполук порівнювали відповідно з показниками супресії, зареєстрованими в групі мишей із терміном дії ЦФ 7 днів (ЦФ 7).

У зазначені терміни мишей декапітували, тимус та селезінку видалили і зважили з точністю до 0,001 г. Для отримання клітинної суспензії шматочки відповідного органу помістили в поживне середовище Ігла та подрібнили в гомогенізаторі. Надалі суспензію фільтрували через капроновий фільтр, відмивали і ресуспендували в поживному середовищі Ігла. Клітини підраховували під мікроскопом (збільшення 15x10) у камері Горяєва [5]. Результати надавали в перерахунку на 1 г органу.

Фагоцитарну активність поліморфноядерних лімфоцитів (ПМЯЛ) крові мишей вивчали за відомим методом [6] із використанням *Staphylococcus aureus* (штам 209) як об'єкта фагоцитозу. Результати реакції надавали у вигляді абсолютної кількості фагоцитів на 100 підрахованих ПМЯЛ. Антитілоутворюючу активність лімфоцитів крові тварин визначали в реакції гемаглютинації (РГА) на 7 добу [7] після введення тваринам тимус-залежного антигена — еритроцитів барана (ЕБ) — та відповідної сполуки. Результати реакції надавали у вигляді від'ємного логарифма за основою 2 від останнього титру сироватки (Т), де спостерігалася аглютинація ЕБ —  $(-\log_2 T)$ .

За контроль у всіх експериментах брали показники активності, зафіксовані в групі тварин, яким аналогічним способом вводили аліквоту ДМСО у фізіологічному розчині. Усі отримані результати досліджень обчислювали статистично [8].

**Результати й обговорення.** У табл. 1 наведено результати вивчення здатності досліджуваних сполук корегувати короткотермінову (1-2 доби) імуносупресію, викликану ЦФ.

Дані проведених експериментів свідчать про позитивний відновлювальний ефект усіх тестованих сполук. Хоча в зазначений термін дослідження вони не виявляли достовірного впливу на вагу і клітинність селезінки, проте за умов 25%-ної супресії стану тимуса, яку ЦФ викликав у тварин упродовж 1 доби, усі тестовані сполуки виявилися ефективними й відновлювали вагу і клітинність залози до конт-

Таблиця 1

Імунокорегуючий вплив 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу на вагу і клітинність лімфоїдних органів та фагоцитарну активність ПМЯЛ крові тварин, які зазнали короткотривалої імуносупресивної дії ЦФ ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Умови експерименту	Тимус		Селезінка		Кількість фагоцитів на 100 ПМЯЛ
	Вага, мг	Кількість клітин на г органу ( $\cdot 10^6$ )	Вага, мг	Кількість клітин на г органу ( $\cdot 10^6$ )	
Контроль	36,4 $\pm$ 2,1	18,7 $\pm$ 1,0	159,7 $\pm$ 9,3	20,7 $\pm$ 1,0	63,3 $\pm$ 2,1
ЦФ 1	27,5 $\pm$ 1,6*	14,4 $\pm$ 1,1*	155,2 $\pm$ 9,9	19,5 $\pm$ 1,1	45,4 $\pm$ 1,8*
ЦФ 2	12,2 $\pm$ 0,3*	7,2 $\pm$ 0,3*	86,8 $\pm$ 5,2*	12,3 $\pm$ 0,6*	32,3 $\pm$ 1,5*
Сполука 1	48,3 $\pm$ 2,2*	30,1 $\pm$ 2,4	172,5 $\pm$ 10,4	21,2 $\pm$ 1,7	58,1 $\pm$ 3,4
Сполука 1, через одну добу ЦФ	34,9 $\pm$ 1,8	17,8 $\pm$ 0,7	155,6 $\pm$ 10,1	18,9 $\pm$ 1,0	46,7 $\pm$ 2,2*
Сполука 1 одночасно з ЦФ	33,5 $\pm$ 1,7	18,1 $\pm$ 1,5	158,7 $\pm$ 10,3	19,1 $\pm$ 1,2	41,7 $\pm$ 2,5*
ЦФ, через одну добу сполука 1	24,4 $\pm$ 1,9*	14,0 $\pm$ 0,8*	91,6 $\pm$ 4,3*	13,0 $\pm$ 0,5*	30,4 $\pm$ 2,1*
Сполука 2	38,3 $\pm$ 1,7	19,9 $\pm$ 1,1	162,1 $\pm$ 10,5	20,6 $\pm$ 1,4	60,6 $\pm$ 3,6
Сполука 2, через одну добу ЦФ	26,6 $\pm$ 1,5*	15,0 $\pm$ 0,6*	160,6 $\pm$ 10,4	20,1 $\pm$ 1,3	43,3 $\pm$ 2,6*
Сполука 2 одночасно з ЦФ	23,8 $\pm$ 1,9*	13,1 $\pm$ 0,5*	157,8 $\pm$ 10,2	19,9 $\pm$ 1,0	47,8 $\pm$ 3,1*
ЦФ, через одну добу сполука 2	11,2 $\pm$ 0,4*	7,0 $\pm$ 0,2*	101,8 $\pm$ 6,7*	13,8 $\pm$ 0,5*	33,4 $\pm$ 2,1*
Сполука 3	39,1 $\pm$ 2,5	20,3 $\pm$ 1,4	165,5 $\pm$ 11,0	20,9 $\pm$ 1,6	64,1 $\pm$ 3,5
Сполука 3, через одну добу ЦФ	22,5 $\pm$ 1,6*	12,8 $\pm$ 0,7*	162,3 $\pm$ 11,2	19,7 $\pm$ 1,0	44,1 $\pm$ 3,1*
Сполука 3 одночасно з ЦФ	26,0 $\pm$ 1,8*	14,5 $\pm$ 0,9*	161,4 $\pm$ 7,6	13,0 $\pm$ 0,5	42,7 $\pm$ 2,6*
ЦФ, через одну добу сполука 3	11,1 $\pm$ 1,3*	7,7 $\pm$ 0,5*	105,2 $\pm$ 6,1*	13,4 $\pm$ 0,3*	34,4 $\pm$ 1,9*
Сполука 4	55,8 $\pm$ 2,3*	36,6 $\pm$ 1,8*	160,6 $\pm$ 11,3	19,0 $\pm$ 1,1	61,6 $\pm$ 3,7
Сполука 4, через одну добу ЦФ	35,7 $\pm$ 2,1	18,4 $\pm$ 0,6	157,7 $\pm$ 9,5	19,8 $\pm$ 1,0	47,8 $\pm$ 2,0*
Сполука 4 одночасно з ЦФ	38,6 $\pm$ 2,5	21,0 $\pm$ 1,2	157,8 $\pm$ 9,9	20,3 $\pm$ 1,5	43,9 $\pm$ 2,5*
ЦФ, через одну добу сполука 4	13,1 $\pm$ 0,7*	7,9 $\pm$ 0,4*	88,6 $\pm$ 3,8*	13,7 $\pm$ 0,6*	31,1 $\pm$ 2,2*
Сполука 5	54,9 $\pm$ 2,4*	36,1 $\pm$ 1,9*	161,1 $\pm$ 10,9	19,7 $\pm$ 1,0	60,2 $\pm$ 4,4
Сполука 5, через одну добу ЦФ	32,1 $\pm$ 1,6	17,7 $\pm$ 1,2	160,5 $\pm$ 11,2	19,1 $\pm$ 1,2	41,1 $\pm$ 3,0*
Сполука 5 одночасно з ЦФ	35,4 $\pm$ 2,0	18,2 $\pm$ 1,0	157,8 $\pm$ 10,6	19,6 $\pm$ 1,1	41,8 $\pm$ 3,0*
ЦФ, через одну добу сполука 5	19,0 $\pm$ 1,3*	11,7 $\pm$ 0,7*	98,6 $\pm$ 5,4*	13,6 $\pm$ 0,8*	35,5 $\pm$ 2,7*

\* Значення достовірно відрізняється від контролю ( $p < 0,05$ ).

рольного рівня, тобто у варіантах уведення відповідних сполук за добу й одночасно із супресором. У випадку, коли ЦФ вводили мишам за добу до сполуки і викликана ним 50%-ва супресія тривала відповідно вже 2 доби, незначний відновлювальний (збільшення на 10 %) ефект виявили сполуки 2, 3 і 5.

Масу і клітинність тимуса достовірно підвищували оксазол 1 та тіазоли 4 і 5 (відповідно на 33, 53 і 51 %). Вірогідно, саме завдяки такій активності введення мишам цих сполук приводило до повного відновлення 25%-го пригнічувального ефекту, сформованого супресором упродовж 1 доби. У варіанті введення тваринам спочатку ЦФ, а через 1 добу відповідної сполуки (дводобовий пригнічувальний ефект ЦФ становив уже майже 65 %) вдалося отримати лише часткове, проте достовірне нівелювання супресії при введенні тваринам сполук 1 та 5.

При введенні мишам оксазолу 1 досліджувані показники стану тимуса відновилися на 33,5 %, а тіазолу 5 — майже на 20 % у порівнянні із супресивним ефектом ЦФ.

Не виявили відновлювального ефекту всі тестовані сполуки в реакції фагоцитозу ПМЯЛ крові імунокомпрометованих тварин. Так, фагоцитарну активність ПМЯЛ, пригнічену ЦФ упродовж 1 доби на 30 %, а впродовж 2 діб уже на 50 %, не вдалося відновити введенням досліджуваних сполук.

У табл. 2 наведено дані про виявлені імунокорегуючі властивості сполук 1, 2, 4 в умовах довготривалого (7 діб) супресивного ефекту ЦФ. Вони свідчать, що пригнічувальний ефект ЦФ до 7 доби досліджень реакції фагоцитозу посилювався з 30 і 50 % (ефект відповідно на 1 та 2 добу після введення мишам) до 60 %. На 7 добу речовини не виявили достовірної активності в зазначеній реакції аналогічно до короткотривалих досліджень.

У вказаний термін досліджень сполуки 1, 2, 4 проявили стимулюючий вплив на вагу і клітинність селезінки (у середньому на 30 %). При цьому супресія, викликана ЦФ, у порівнянні з 2 добою досліджень зменшилася, і ступінь пригнічення стану залози становив лише 30 %.

Імунорегулюючий вплив 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу на вагу і клітинність лімфоїдних органів і фагоцитарну активність ПМЯЛ крові тварин, які зазнали довготривалої супресивної дії ЦФ ( $M \pm m, n=6$ )

Умови експерименту	Тимус		Селезінка		Кількість фагоцитів на 100 ПМЯЛ
	Вага, мг	Кількість клітин на г органу ( $\cdot 10^8$ )	Вага, мг	Кількість клітин на г органу ( $\cdot 10^8$ )	
Контроль	42,4 $\pm$ 2,3	21,9 $\pm$ 0,6	162,5 $\pm$ 9,4	19,0 $\pm$ 1,0	61,2 $\pm$ 2,3
ЦФ 7	13,3 $\pm$ 0,4*	8,7 $\pm$ 0,3*	114,6 $\pm$ 9,6*	11,0 $\pm$ 0,5*	22,4 $\pm$ 1,5*
Сполука 1	40,2 $\pm$ 2,5	22,9 $\pm$ 1,2	212,6 $\pm$ 11,2*	25,9 $\pm$ 1,1*	63,4 $\pm$ 3,7
Сполука 1, через одну добу ЦФ	15,4 $\pm$ 0,3*	9,0 $\pm$ 0,4*	160,1 $\pm$ 9,7	18,8 $\pm$ 0,8	24,6 $\pm$ 1,2*
Сполука 1 одночасно з ЦФ	13,5 $\pm$ 0,8*	8,1 $\pm$ 0,3*	166,5 $\pm$ 10,2	18,9 $\pm$ 0,5	21,7 $\pm$ 1,1*
ЦФ, через одну добу сполука 1	14,1 $\pm$ 1,1*	8,2 $\pm$ 0,2*	164,1 $\pm$ 6,3	19,2 $\pm$ 1,0	22,5 $\pm$ 1,4*
Сполука 2	39,6 $\pm$ 1,8	21,1 $\pm$ 1,5	208,1 $\pm$ 8,6*	25,7 $\pm$ 1,4*	62,1 $\pm$ 3,5
Сполука 2, через одну добу ЦФ	13,3 $\pm$ 0,5*	7,8 $\pm$ 0,2*	160,5 $\pm$ 9,7	18,2 $\pm$ 0,4	25,4 $\pm$ 1,2*
Сполука 2 одночасно з ЦФ	14,5 $\pm$ 0,7*	7,7 $\pm$ 0,1*	171,9 $\pm$ 10,5	19,6 $\pm$ 0,7	24,3 $\pm$ 1,7*
ЦФ, через одну добу сполука 2	16,7 $\pm$ 1,9*	8,5 $\pm$ 0,3*	166,2 $\pm$ 10,3	20,4 $\pm$ 1,1	22,6 $\pm$ 1,6*
Сполука 4	41,5 $\pm$ 1,8	22,9 $\pm$ 1,1	216,6 $\pm$ 11,3*	26,1 $\pm$ 1,7*	66,6 $\pm$ 4,0
Сполука 4, через одну добу ЦФ	30,4 $\pm$ 1,5*	16,8 $\pm$ 0,8*	163,1 $\pm$ 10,2	19,6 $\pm$ 1,0	23,5 $\pm$ 1,4*
Сполука 4 одночасно з ЦФ	31,1 $\pm$ 1,9*	16,9 $\pm$ 1,1*	165,4 $\pm$ 9,8	19,2 $\pm$ 1,2	21,8 $\pm$ 1,6*
ЦФ, через одну добу сполука 4	28,7 $\pm$ 1,6*	16,0 $\pm$ 0,7*	161,9 $\pm$ 11,0	18,7 $\pm$ 1,2	24,4 $\pm$ 1,3*

\* Значення достовірно відрізняється від контролю ( $p < 0,05$ ).

За таких умов експерименту введення мишам усіх тестованих сполук приводило до відновлення і ваги, і клітинності селезінки до контрольних показників.

Стимулюючий вплив сполук 1 та 4 на вагу і клітинність тимуса, зареєстрований при короткостроковому дослідженні, на 7 добу вже

втрапився. Супресивна дія ЦФ при цьому залишилася на рівні ефекту, зафіксованого впродовж двох діб його дії — 31,4 та 33,5 % відповідно. За таких умов сумісне, за всіма варіантами, введення тваринам оксазолу 1 та ЦФ не приводило до позитивного, відновлювального, ефекту, а введення тіазолу 4 хоча і

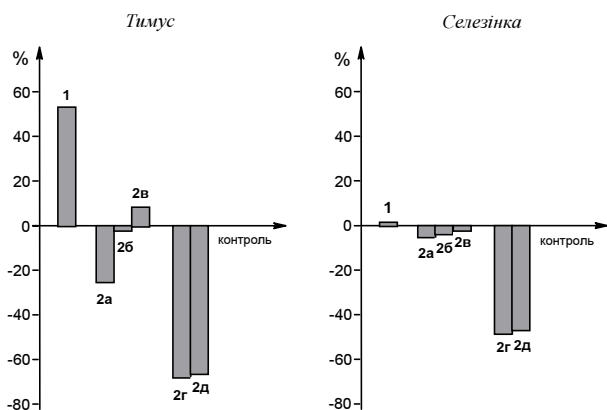


Рис. 1. Імунорегулюючий вплив сполуки 4 на стан тимуса і селезінки тварин за умов короткотривалого супресивного ефекту ЦФ (контроль — DMSO у фізіологічному розчині). 1 — активність сполуки; 2 — активність сполуки за умов супресії, сформованої ЦФ: а) — рівень супресії, сформованої ЦФ протягом 1 доби; б) — уведення спочатку сполуки, через 1 добу введення ЦФ, через 1 добу дослідження; в) — одночасне введення сполуки і ЦФ, через 1 добу дослідження; г) — рівень супресії, сформованої ЦФ протягом 2 діб; д) — уведення спочатку ЦФ, через 1 добу введення сполуки, через 1 добу дослідження.

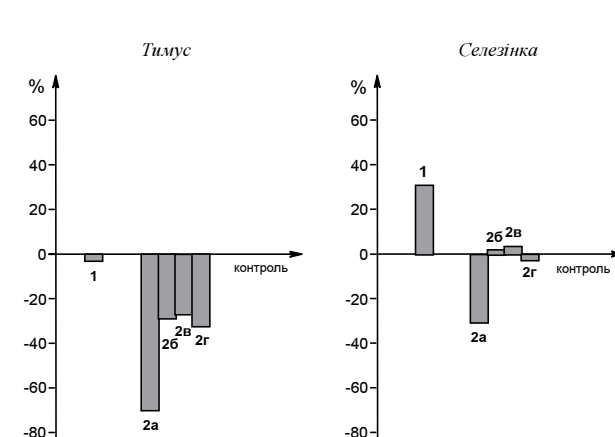


Рис. 2. Імунорегулюючий вплив сполуки 4 на стан тимуса та селезінки тварин за умов довготривалого супресивного ефекту ЦФ (контроль — DMSO у фізіологічному розчині). 1 — активність сполуки; 2 — активність сполуки за умов супресії, сформованої ЦФ: а) — рівень супресії, сформованої ЦФ протягом 7 діб; б) — уведення спочатку сполуки, через 1 добу введення ЦФ, через 7 діб дослідження; в) — одночасне введення сполуки і ЦФ, через 7 діб дослідження; г) — уведення спочатку ЦФ, через 1 добу введення сполуки, через 7 діб дослідження.

частково, проте відновлювало (майже на 40 %), досліджувану активність. Оксазол **2**, як і при короткостроковому дослідженні, був неактивним і за умов імуносупресії також не виявив позитивного відновлювального ефекту.

У ході вивчення антитілоутворюючої функції лімфоцитів уведення тваринам усіх тестованих сполук суттєво (майже у 8 разів) збільшувало кількість синтезованих в організмі антитіл до ЕБ [1], проте за умов супресії сполуки не виявляли імунокорегуючих властивостей.

Отже, за умов штучно створеної у тварин моделі коротко- і довготривалої імуносупресії тестовані 4-фосфорильовані похідні 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу виявили відновлювальні властивості, що різняться за ступенем виразності й термінами проявлення. Уведення тваринам зазначених сполук за таких умов експерименту дало змогу відновити первинну реактивність лімфоцитарних клонів тимуса й селезінки — лімфоїдних органів, відповідальних за подальше формування імунних процесів в організмі [9].

Найбільш активно виявилася сполука **4**. Її імуновідновлювальний ефект на вагу і клітин-

ність лімфоїдних органів тварин за умов коротко- та довготривалого супресивного ефекту циклофосфану зображено на рис. 1 та 2.

**Висновки.** Показано, що 4-фосфорильовані похідні 1,3-оксазолу й 1,3-тіазолу за умов штучно викликаної у тварин імуносупресії виявляють позитивний відновлювальний ефект. Найбільш висока активність спостерігалася у сполуки **4** — диметилового естеру 5-хлор[2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]тіофосфонової кислоти. Уведення її імунокомпрометованим мишам дозволило повністю відновити супресію стану тимуса, сформовану циклофосфаном упродовж 1 доби, та пригніченість стану селезінки, викликану супресором до 7 доби. Крім того, сполука проявила суттєвий (40 %) відновлювальний ефект і за умов довгострокової супресії стану тимуса. Жодна з тестованих речовин не проявила імунокорегуючого впливу на фагоцитарну активність ПМЯЛ крові та процес антитілоутворення в імунокомпрометованих тварин.

Надійшла в редакцію 18.11.2010 р.

#### Study of immunocorrecting properties of 4-phosphorilated derivatives of 1,3-oxazole and 1,3-thiazole under short- and long-term suppressive effects of cyclophosphane

L.O. Metelitsa, I.M. Kopernik, K.M. Kondratyuk, O.V. Golovchenko,  
S.V. Popil'nichenko, V.V. Prokopenko, V.S. Brovarets

Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry NAS Ukraine  
1 Murmanska Str., Kyiv, 02660, Ukraine

**Summary.** Ability of 4-phosphorylated derivatives of 1,3-oxazole and 1,3-thiazole to correct of short-term (1-2 days) and long duration (7 days) immunosuppression caused by cyclophosphane have been studied. The highest positive recuperative effect was discovered for dimethyl ester of 5-chloro[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]thiophosphonic acid. Introduction of this compound to immunocompromized mice allows full restoring of thymus state suppression formed by cyclophosphane during 1 day and depression of spleen state caused by suppressor during up to 7 days.

**Keywords:** phosphorylated derivatives of 1,3-oxazole and 1,3-thiazole, thymus, spleen, immunosuppression, cyclophosphane.

#### Перелік літератури

1. Метелиця Л.О., Кондратюк К.М., Головченко О.В., Попільніченко С.В., Прокопенко В.В., Броварець В.С. Вплив 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу на первинні реакції імунної системи здорових тварин // Журнал орг. та фарм. хімії. — 2010. — у друці.
2. Willers J.M., Sluis E. The influence of cyclophosphamide on antibody formation in the mouse // Ann. Immunol. — 1975. — 126, No. 3. — P. 267-279.
3. Artym J. Reconstitution of cyclophosphamide-induced, impaired function of the immune system in animal models // Postery Hig. Med. Dosw. — 2003. — 57, No. 1. — P. 55-66.
4. Smith S.R., Terminelli C., Kipilman C.T. et al. Comparative effects of azathioprine, cyclophosphamide

- and fentriazole on humoral immunity in mice // J. Immunopharmacol. — 1979. — 1, No. 4. — P. 455-481.
5. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под ред. Е.А. Коста. — М.: Медицина, 1968. — С. 39-40.
6. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под ред. Е.А. Коста. — М.: Медицина, 1968. — С. 78-80.
7. Фримель Х. Иммунологические методы. — М.: Мир, 1979. — С. 108-112.
8. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1968. — 420 с.
9. Лимфоциты. Методы / Под ред. Дж. Клауса. — М.: Мир, 1990. — С. 15-18.