

52. Листван В.Н., Стасюк А.П., Корнилов М.Ю., Комаров И.В. Синтез сложных эфиров енолов из фосфорилдов и ацилхлоридов в двухфазной системе. // ЖОрХ.-1991.- Т.27, № 11.- С.2441-2445.
53. Листван В.М., Листван В.В., Бойчук С.П. Реакція арилдентрифенілфосфоранів з фуроїлхлоридом у двофазній системі – синтез енолестерів. //XIX Українська конференція з органічної хімії. Тези доповідей. Львів, 2001. С.223.
54. Listvan V.V., Listvan V.M., Shekel A.M. O-acylation of 2-oxoalkylidenephosphoranes with chloroformates. Enolcarbonates and enolcarbamates. //The International symposium devoted to the 100-th anniversary of academician A.V.Kirsanov. Abstracts. Kyiv, Ukraine, August 21-23, 2002. P.107.
55. В.Н.Листван, В.В.Листван. Фосфорилды и ацилхлориды: направления реакций и препаративные возможности. //Успехи химии.- 2003. Т.72. Вып. 8. С.787.

УДК 547.466:615:412.5

Я.Г.Бальон, О.В.Сімуров

## ДЕЯКІ ДОСЯГНЕННЯ У СИНТЕЗІ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ

Інститут ендокринології та обміну речовин АМН України ім.  
В.П.Комісаренка  
м. Київ, вул. Вишгородська, 69

*В огляді літератури розглядаються методи одержання синтетичних тиреоїдних гормонів, їх біологічна роль, сфера застосування при різних патологіях щитовидної залози.*

*В обзоре литературы рассматриваются методы получения синтетических тиреоидных гормонов, их биологическая роль, область применения при различных патологиях щитовидной железы.*

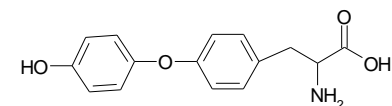
*In the review of the literature, methods of obtaining synthetic thyroid hormones, their biological role, and a scope of use are considered in various thyroid disorders.*

*Ключові слова: Синтез, тирозин, тиронін, тироксин, трийодтиронін, трийодтирооцтова кислота, щитовидна залоза.*

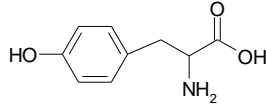
Тиреоїдні гормони - природні йодовмісні сполуки, що виробляються щитоподібною залозою (ЩЗ). Про існування таких речовин було відомо понад сто років тому. Бауман в 1896 р. і Глей та Бурсе в 1900 р. шляхом кислотного та лужного гідролізу тканини ЩЗ одержали речовину "йодтиронин" з вмістом йоду до 75% [1]. В 1914 р. Кендалю вдалось виділити із лужного гідролізату тканини ЩЗ індивідуальну речовину, яку назвав тироксином, але приписав їй неправильну структуру йодпохідного індолу [1, 2]. Пізніше в 1926-1927 рр. хімічну будову тироксину встановили Харингтон і Баргер [3,4].

Ще один гормон, названий трийодтиронином, був виділений із крові людини і ЩЗ бичка в 1951-1953 рр. двома групами дослідників [5-8], які не тільки встановили його будову, але й здійснили його синтез.

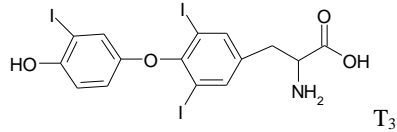
За своєю будовою трийодтиронин (Т3) і тироксин (Т4) є три- і тетраїодпохідними амінокислоти тироніну,



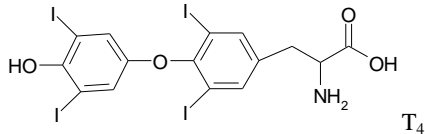
що в природі не зустрічається, а в підсумку є похідними поширеної в природі амінокислоти тирозину:



Останню отримують у великих кількостях при гідролізі відходів на м'ясокомбінатах, що містять кератин.



Трийодтиронин: 2-аміно-3-(3,5-дйод-4-(3'-йод-4'-гідроксифенокси) феніл) пропіонова кислота.



Тироксин: 2-аміно-3-(3,5-дйод-4-(3,5-дйод-4-гідроксифенокси) феніл) пропіонова кислота.

T3 і T4 - це білі з жовто-брунатним відтінком кристалічні речовини без запаху, практично не розчинні в більшості органічних розчинників, розчинні в лужних та кислих розчинах. Вони є оптично-активними сполуками, оскільки містять асиметричний атом вуглецю і можуть існувати у вигляді двох оптичних антиподів ліво- та правообертаючих, а також рацематів (L-, D- і LD-форми). Природні T3 і T4 являють собою L -форми [9]. Вони мають ту ж конфігурацію, що і L -тирозин. T3 і T4 у вигляді L-форми в десятки разів активніші, ніж D-форми.

T3 і T4 – найважливіші гормони, що виробляються ЩЗ і відіграють велику роль у життєдіяльності організму людини і тварин. Вони регулюють енергетичні процеси, стимулюють ріст і диференціацію тканин, впливають на функціональний стан нервової і серцево-судинної систем, печінки, нирок та інших органів, посилюють споживання кисню тканинами.

Біосинтез тиреоїдних гормонів у ЩЗ починається з насиченням її неорганічними йодідами, які надходять з крові, і регулюється гормоном тиреотропіном. Під дією ферменту пероксидази йодиди окислюються до йоду, який йодує тирозин до 3-йод та 3,5-дйодпохідних. Останні взаємодіють між собою, утворюючи T3 і T4, які ще зв'язані з тиреоглобуліном, протеоліз яких призводить до отримання вільних

тиреоїдних гормонів, які поступають в кров. Синтез T4 із 3,5-дйодтирозину був підтверджений *in vitro* - при окисленні 3,5-дйодтирозину киснем повітря в присутності каталізатору оксиду марганцю. Слід зауважити, що вихід гормону незначний і одержується у вигляді рацемату [10-12]. Можливі і інші механізми синтезу їх, зокрема окислення дйодтирозину до 4-гідроксифенілпірвіноградної кислоти, яка далі реагує з 3,5-дйодтирозином, утворюючи тироксин з виходом до 36%, дейодування якого приводить до трийодтиронину [13, 14]. Таким чином, обидва механізми підтверджуються хімічними експериментами.

ЩЗ продукує суміш L-трийодтиронину, L-тироксину та неактивного (реверсійного) трийодтироніну. У людини в нормі ЩЗ секретує в середньому 70 мкг L-тироксину і 25 мкг L-трийодтироніну. Окрім даних гормонів, із ЩЗ виділені і інші йодовмісні сполуки – 3,3',5-трийодтиронин, 3,5-дйодтиронин, 2',6'-дйодтиронин, 3,3'-дйодтиронин, 3-йодтирозин, 3,5-дйодтирозин, трийодтирооцтова та трийодтиропропіонова кислоти [2, 15-18]. Більшість із них не є гормонами і біологічна роль до цього часу не в'ясна, за винятком йодованого тирозину, який є проміжним продуктом в синтезі тиреоїдних гормонів.

Недостатня або надлишкова секреція йодовмісних сполук, особливо T3 і T4 приводить до ряду важких захворювань. Сьогодні в Україні налічується понад сорок тисяч хворих на гіпотериоз, кількість яких щороку збільшується приблизно на тисячу випадків. Слід зазначити, що за п'ятнадцятирічний період після катастрофи на Чорнобильській АЕС, внаслідок впливу радіоактивного йоду, вкрай зросла кількість захворювань ЩЗ, особливо раку ЩЗ, які потребують оперативного втручання і застосування після цього замісної терапії гормонами ЩЗ [19,20]. Крім того, тиреоїдні гормони застосовуються для лікування неендимічної базедової хвороби та хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту Хашімото. Їх призначають також при лікуванні тиреотролінзалежної карциноми ЩЗ, для пригнічення росту еделоматозу ЩЗ, запобігання зобогенного ефекту препаратів літію, аміносаліцилової кислоти та деяких сульфаніламідних сполук. Рекомендовано профілактичне застосування гормонів ЩЗ після опромінення шиї для запобігання розвитку карциноми ЩЗ. Використовують як самі T3 і T4, так і їх натрієві солі або гідрохлориди, причому, як правило, у вигляді L-форми.

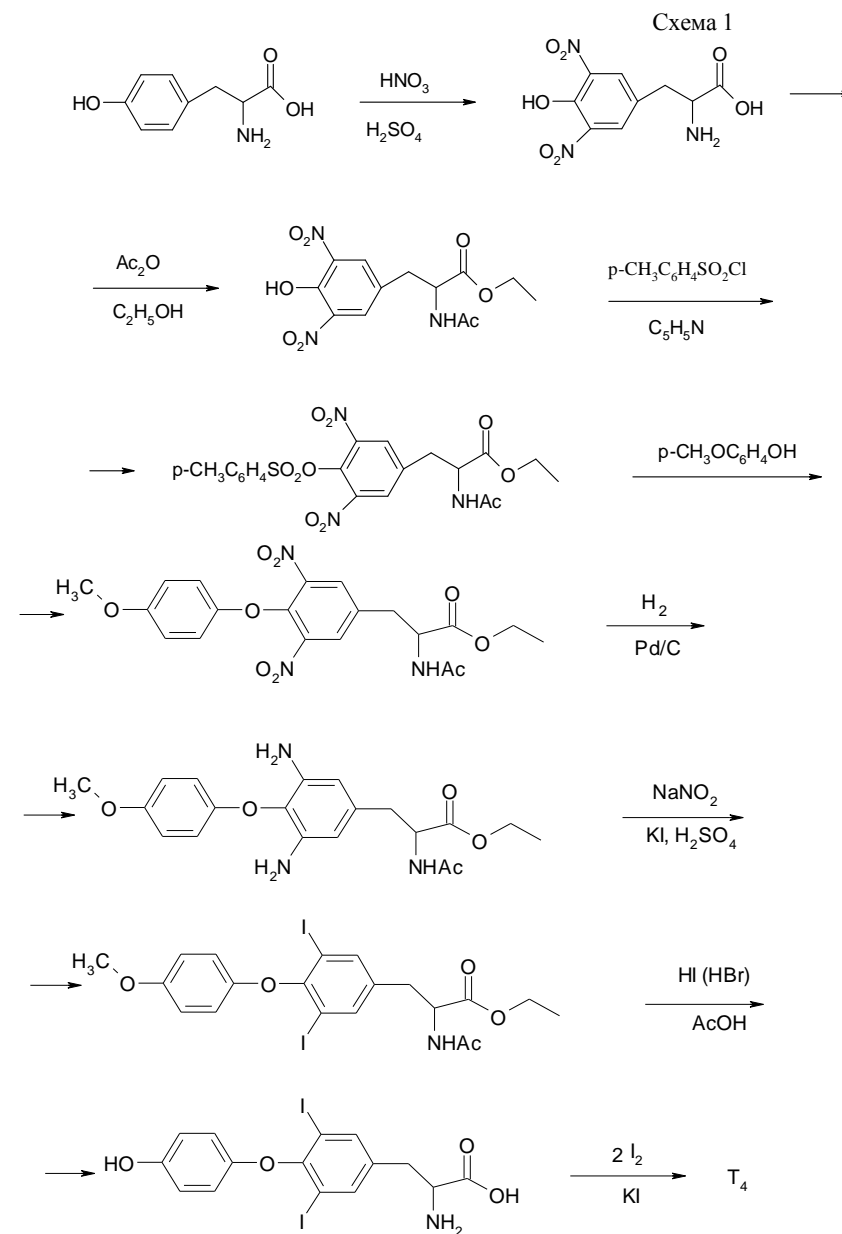
Крім лікувальних цілей ці гормони використовують також для створення радіоімунних наборів і імуноферментативних систем, що дають змогу вивчати функціональний стан ЩЗ у пацієнта.

У практиці охорони здоров'я використовують шість йодовмісних синтетичних та природних препаратів - тиреоїдин, T3, T4, тиреотом, тиреоксид та трийодтирооцтова кислота. Гормональний органопрепарат –

тиреоїдин отримують з висушеної та знежиреної тканини ЩЗ великої рогатої худоби. Біологічна активність тиреоїдину не постійна та відносно низька внаслідок незначного вмісту тиреоїдних гормонів (вміст йоду в препараті 0,17-0,25% [21-23]). Нині цей препарат застосовують дуже рідко. Раніше 3,5-дйодтирозин застосовувався як лікарський препарат при лікуванні деяких ендокринних захворювань [21], в даний час із-за низької ефективності не знайшов застосування. В роботі [24] була показана можливість використання дйодтироzinу з метою запобігання поглинання радіоїоду ЩЗ. Автори стверджують, що механізм дії його пов'язаний з тим, що дйодинази ЩЗ розкладають його надлишки, не використані для утворення тиреоїдних гормонів, а йод, що при цьому вивільняється, конкурентно блокує захоплення  $I^{131}$  тиреоцитами.

В центрі уваги був і є пошук синтетичних методів одержання тиреоїдних гормонів. Перший синтез тироксину у вигляді рацемату здійснено у 1927 р. Харингтоном і Баргером із 4-метоксифенолу і 1,2,3-трийод-5-нітробензолу [4, 25]. За допомогою  $\alpha$ -фенілетиламіну його було розділено на оптичні антиподи. L-T4 за біологічною активністю виявився ідентичним природному гормону, тим самим було підтверджено його будову. Потім 1,2,3-трийод-5-нітробензол був замінений на 3-йод-4-гідрокси-5-нітробензальдегід [26]. В цій же роботі відмічається складність розділення рацемічного T4 на оптичні антиподи. На жаль, ці методи багатостадійні, потребують дорогих реагентів і дають рацемічні продукти, тому вони не знайшли застосування в промисловості.

В 1949 р. Хемсом і співавторами [27] був описаний новий стереоспецифічний спосіб одержання L-T4, де вихідним продуктом був L-тирозин, який спочатку піддавали нітруванню сумішшю азотної і сірчаної кислот, потім ацетилювали одержаний 3,5-динітротирозин оцтовим ангідридом і етерифікували абсолютним етанолом. При обробці отриманого L-етилового естеру N-ацетил-3,5-динітротирозину п-метоксифенолом і толуолсульфохлоридом в абсолютному піридині одержували L-етилівий естер 3,5-динітро-4-(4'-метоксифенокси) - N-ацетилфенілаланіну. Останній відновлювали до відповідного діаміну, діазотували, замінювали діазогрупи на йод за реакцією Зандмейєра і отримували L-етилівий естер 3,5-дйод-4-(4-метоксифенокси)-N-ацетилфенілаланіну. Нагріванням його з концентрованою йодистоводневою або бромистоводневою кислотами знімали всі захисні групи, йодували утворений L-3,5-дйодтиронин двома молями йоду в присутності йодистого калію і етиламіну і одержували L-T4 з виходом 26% в перерахунку на вихідний L-тирозин (див. схему 1).

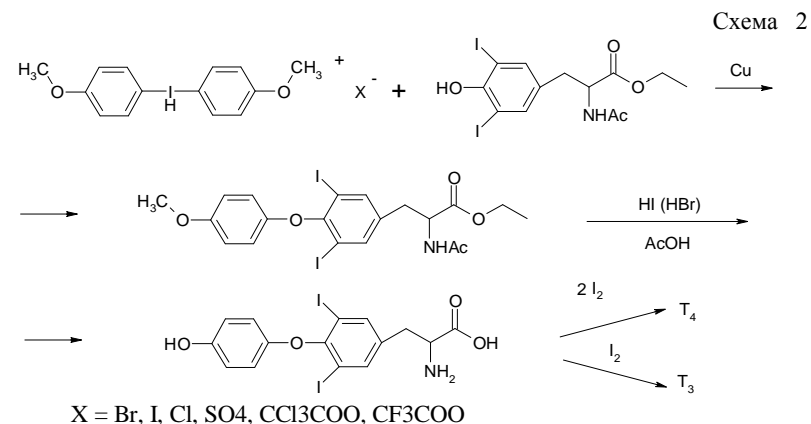


Незважаючи на ряд недоліків, метод одержання Т4 за схемою 1 набув промислового значення. На його основі було організовано виробництво тиреоїдних гормонів у ряді країн (Німеччина, США, Японія та інші).

Описаний вище спосіб отримання L-T4 успішно був використаний і для синтезу L-T3 йодуванням L-3,5-дйодтиронину еквімолекулярною кількістю йоду в присутності йодистого калію в середовищі водних розчинів аміаку, первинних і вторинних амінів [28]. Як йодуючі агенти застосовують також N-йодацетамід [29], N-калій-йод-п-толуолсульфамід [26] та інші. Вихід L-T3 перебував в межах від 50 до 95 % в перерахунку на 3,5-дйодтиронин або 8-15% - на вихідний L-тирозин.

Слід зазначити, що при йодуванні L-3,5-дйодтиронину до L-T4, як домішка утворюється L-T3, а при одержанні останнього, як правило, присутня домішка L-T4, причому в обох випадках незначна кількість вихідного L-3,5-дйодтиронину може залишатися непроореагованою. Тому одержання чистих T3 і T4 вимагає спеціальних методів очистки аж до препаративної хроматографії [30,31]. У випадку використання сполук для лікувальних цілей необхідність у високій очистці відпадала в зв'язку із застосуванням T3 і T4 у комбінації (тиреотом – T4 - 40 мкг, T3 - 10 мкг; тиреотом-форте – T4-120 мкг, T3-30 мкг; тиреокOMB – T4-70 мкг, T3-10 мкг, калія йодиду - 150 мкг).

В літературі [32, 33] є багато даних про модифікацію способу Хемса (схема 1), який в усіх випадках приводить до отримання основного напівпродукту - етилового естеру 3,5-дйод-N-ацетил-4'-метокси-L-тиронину, і далі до L-3,5-дйодтироніну. Останній можна розглядати як похідне дифенілового естеру. Відомо, що діариллові естри можна одержувати взаємодією діарилйодонієвих солей з фенолом та його похідними в присутності алколятів, мідного порошку або солей міді [34]. В роботах [35-40] показано, що етиловий естер 3,5-дйод-N-ацетилтирозину (заміщений фенол) також реагує з 4,4'-диметоксидифенілодоній бромідом, йодидом, хлоридом, сульфатом, трихлор- і трифторацетатами з утворенням етилового естеру 3,5-дйод-N-ацетил-4'-метокси-L-тироніну (див. схему 2).



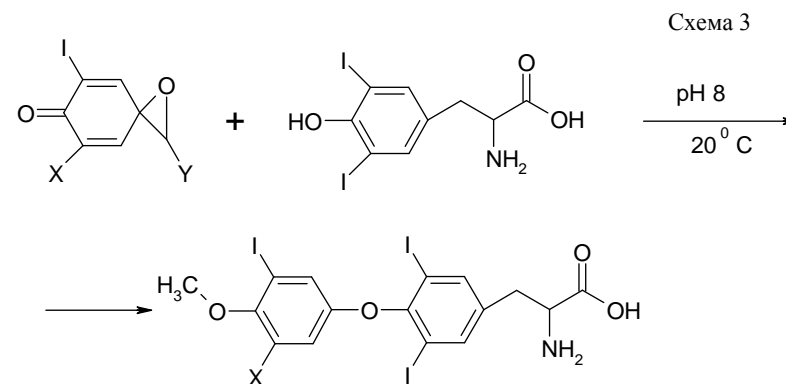
В результаті цих досліджень розроблено більш простий у технологічному відношенні стереоспецифічний метод отримання тиреоїдних гормонів. Із 4,4'-диметоксидифенілодонієвих солей найбільш доступним є 4,4'-диметоксидифенілодоній бромід, який утворюється при обробці анізолу йодом у розчині концентрованих азотної і сірчаної кислот з наступним додаванням розчину бромистого натрію [35]. Замість йоду можна використати йодат калію або натрію, п'ятиокись йоду або перйодат натрію. Другий компонент - етиловий естер 3,5-дйод-N-ацетилтирозину легко одержується при йодуванні тирозину йодом або йодохлором з наступним ацилюванням і естерифікацією 3,5-дйодтирозину [35].

При конденсації етилового естеру 3,5-дйод-N-ацетилтирозину з 4,4'-диметоксидифенілодоній бромідом у присутності каталітичних кількостей порошку міді або солей міді з виходом до 60% утворюється етиловий естер 3,5-дйод-N-ацетил-4'-метокси-L-тироніну. Максимальний вихід його досягається при проведенні реакції у присутності каталітичних кількостей порошку міді (10г на моль похідного тирозину) при 15-35°C і співвідношенні етилового естеру 3,5-дйод-N-ацетилтирозину та 4,4-диметоксидифенілодоній броміду - 1:1,75 [39].

Синтез T3 і T4 за схемою 2 має ряд переваг перед методом Хемса. Він на 4 стадії коротший, більш придатний для промислового виробництва, оскільки в ньому не має стадій нітрування, відновлення, діазотування, заміни діазогруп на йод, застосування п-метоксифенолу та абсолютного піридину.

Одержані за цим методом T3 і T4 за своїми фізико-хімічними і біологічними властивостями відповідають високим вимогам фармакопей ряду зарубіжних країн (Німеччина, США, Японія та інші) [41]. За цією схемою було організовано виробництво субстанції T4 і лікарських форм 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг на ВАТ "Фармак" (Київ) [42]. Але і даний спосіб має суттєві недоліки - у синтезі 4,4'-диметоксидифенілодоній броміду використовуються концентровані кислоти, октвовий ангідрид, що небажано з точки зору екології.

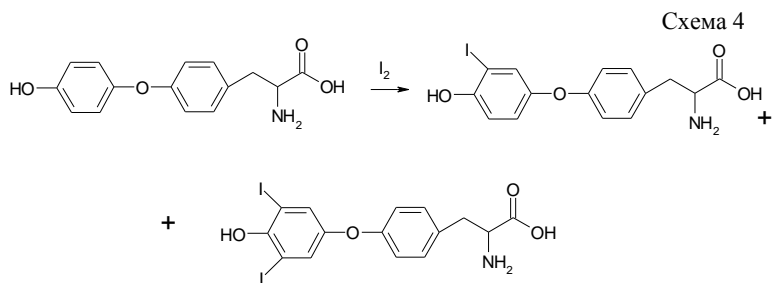
В літературі [43, 44] появились дані, що тиреоїдні гормони легко одержуються при взаємодії хінолепоксиду з 3,5-дйодтирозином, причому зберігається їх L-форма, а вихід гормонів досягає 80%.



X = H, I; Y = H, COOH, COOCH<sub>3</sub>

На жаль автори не приводять фізико-хімічних характеристик хінолепоксидів, тому рано говорити про перспективи цього методу.

Перспективним методом одержання Т3 і Т4 могла би бути реакція йодування амінокислоти тироніну. Автори [4], які вперше синтезували її, намагалися одержати з неї Т4 шляхом йодування, але реакція іде зовсім іншим шляхом - йодується найбільш віддалене від бокового ланцюгу бензольне кільце з утворенням 3'-йод і 3',5' – дийодтиронинів (див. схему 4).



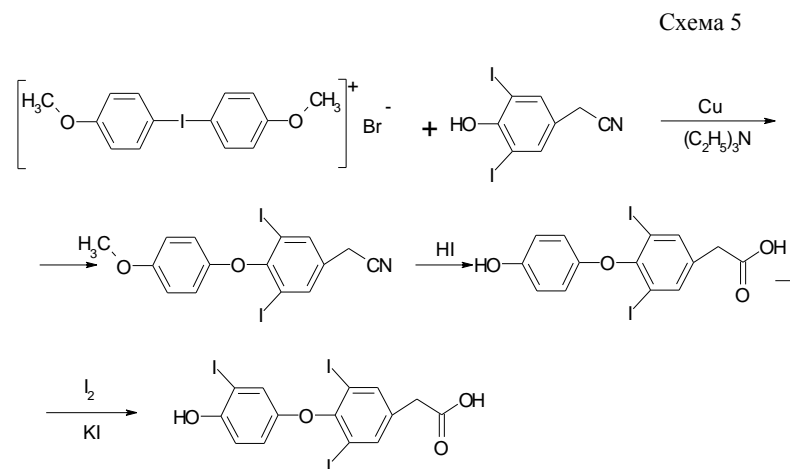
При йодуванні 3-йодтиронину реакція теж іде по найбільш віддаленому від бокового ланцюга бензольному ядру з утворенням 3,3'-дйод- і 3,3',5'-трийодтиронинів [8,45].

Слід відмітити, що після встановлення структури Т3 і Т4 в літературі появилася велика кількість робіт по синтезу різних похідних цих гормонів, сполук близьких по структурі, похідних по OH, NH<sub>2</sub> і COOH групам [2,46]. Були синтезовані аналоги гормонів на основі о- і м-тирозинів, з іншими галоїдами, з заміною мостикового атому кисню на атом сірки, з заміною аланінового фрагменту на інші кислоти, з добудовою ще третього йодованого бензольного ядра [47-51].

Біологічні дослідження отриманих аналогів показали, що вони або неактивні або проявляють слабу тиреоїдну активність. Із цілого ряду похідних тиреоїдних гормонів заслуговує на увагу трийодтироцтова кислота. Відомо, що вона у незначних кількостях міститься в ЩЗ, проявляє незначну тиреоїдну активність, але дуже швидко розпадається в організмі і тому не акумулюється в ньому. Як супресанта ТТГ її можна призначати у вигляді монотерапії або як доповнення до лікування гормонами ЩЗ, особливо при синдромі периферійної резистентності до тиреоїдних гормонів [52-56].

Вперше трийодтироцтова кислота була синтезована в 1953 р. Гросом і Пітт-Ріверсом [57]. Основним напівпродуктом у синтезі був 3,5-дйод-4-(4'-метоксифенокси)бензилловий спирт. Пізніше Вількінсон [18] одержав її, використавши для синтезу схему Хемса при отриманні тиреоїдних гормонів. Синтези багатостадійні, включають використання дорогих реагентів і небезпечних у виробництві стадій нітрування, відновлення, діазотування та інші.

Нами розроблено більш простий у технологічному відношенні метод одержання трийодтироцтової кислоти, який оснований на конденсації 4,4'-диметоксифенілйодоній броміду з 3,5-дйод-4-гідроксифенілацетонітрилом в присутності каталітичних кількості порошку міді, триетиламіну в метанольному розчині з подальшим нагріванням отриманого 3,5-дйод-4-(4'-метоксифенокси)фенілацетонітрилу з концентрованою йодистоводневою кислотою і йодуванням дийодтироцтової кислоти до трийодтироцтової кислоти [58] (див. схему 5).



Слід зазначити, що в Україні є необхідна сировина для виробництва трийодтироцтової кислоти по схемі 5 і створення лікарських засобів на її основі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Kendall E.C. Thyroxine. - New York. 1929. P.79
2. Pitt – Rivers R., Tata I.R. The Thyroid Hormones. - London. 1959. - 127.P.
3. Harington C.R.// Biochem. J. - 1926.- Vol.20.- P.293-300.
4. Harington C.R., Bargez G.// Biochem. J.- 1927.-Vol.21.- P.169-184.
5. Gross Y., Pitt – Rivers R// Lancet.- 1951.- Vol.2.-P.766.
6. Gross Y., Pitt – Rivers R// Biochem. J. - 1953.- Vol.53. - P.645-654.
7. Roche I, Michel R.// Advanc. Irotein chem. - 1951. - Vol.6. - P.253.
8. Roche I, Lissitzky S., Michel R. C.R.// Acad. Sci (Paris).-1952.-Vol.234.- P.997.
9. Canzanelli A., Harington C.R., Randall C. C. // Biochem. J. 1934.-Vol.28.- P.68.
10. Nishinaga A., Kon H., Cahmann H.J.// J. Org. chem.-1968.-Vol.33.- №1.- P.157-162.

11. Pitt – Rivers R.// Nature.-1948.-Vol.161.-P.308.
12. Pitt – Rivers R.// Biochem. J.-1948.-Vol.43.-P.223-231.
13. Hillmann Z.// Naturforsch.-1959.-Vol.118.-S.424.
14. Meltzer R.J., Stanaback R.J.// J. Org. chem.-1961.-Vol.26.-№6.-P.1977-1979.
15. Roche I., Michel R., Wolf W.// C.R. Acad. Sci (Paris).-1955.-Vol.240.-P.251-253.
16. Roche I., Michel R., Wolf W.// C.R. Acad. Sci (Paris).-1955.-Vol.240.-P.921-923.
17. Harington C.R. Pitt – Rivers R // Biochem. J.-1952.-Vol.50.-P.438-439.
18. Wilkinson I.H.// Biochem. J.-1956.-Vol.63.-P.601-605.
19. Тронько Н.Д. Богданова Е.И.// Журнал АМН України.-1999.-Т.5.-С.503-515.
20. Tronko M., Bogdanova T. Komissarenko I. at al.// Canzez.-1999.-Vol.86.-№1.- P.149-156.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-М.: Медицина, 1984.-Т.1.-С.544-548.
22. Розен В.Б. Основы эндокринологии.- М.: Высшая школа, 1984.- С.336.
23. Харкевич Д.А. Фармакология.- М.: Медицина, 2000.-С.390-392.
24. Пастер И.П., Бальон Я.Г.// УРЖ.-1997.-Т.5.-С.144-145.
25. Harington C.R.// Biochem. J.-1928.-Vol.22.-P.1429-1435.
26. Nahm H., Siedel W.// Chem. Ber.-1963.-Vol.96.-№1.-P.1-9.
27. Chalmers Y.R., Dickson G.T., Elks Y., Hems V.A.// J. Chem. Soc.-1948.-P.3424-3433.
28. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты.- М.: Медицина, 1971.- С.111-114.
29. Пат. 2886592 (1959). США// С.А.-1959.-Vol.53.-21699d.
30. Пат. 65933 (1969). ГДР// РЖХим.-1970.-8Н376П.
31. Пат. 1493533 (1973). ФРГ// РЖХим.-1974.-7Н254.
32. Пат. 8285 (1996). Украина// Бюл.№1.
33. Кочергин П.М., Палей Р.М., Кравченко А.Н. и др.// Хим. фармац. журн.- 1990.-№6.-С.43-49.
34. Общая органическая химия: кислородосодержащие соединения./ Под ред. Н.К. Кочеткова.- М.: Химия,1982.-Т.2.-С.432-433.
35. Бальон Я.Г., Лобанов О.П., Точилкіна Л.М. та ін.// Фармац. Журн.- 1995.- №4.-С.58-61.
36. Бальон Я.Г., Карпачев В.В.// Эндокринологія.-1996.-Т.1.-№1.-С.25-31.
37. Бальон Я.Г. Эндокринологія.- К.: Здоров'я, 1994.-Вип.23.-С.49-55.
38. Бальон Я.Г., Сімуров О.В., Стельмах А.М.// Фармац. журн.-1999.-№4.-С.51-55.
39. Бальон Я.Г., Сімуров О.В.// 18 Українська конференція з органічної хімії.- Дніпропетровськ.-1998.-С.108.
40. Бальон Я.Г., Сімуров О.В., Вакуленко Л.І. та ін.// 18 Українська конференція з органічної хімії. Дніпропетровськ.-1998.-С.109.
41. Жебровская Ф., Борщевская М., Бальон Я.// Ліки.-2000.-№3.-С.8-9.
42. Карпачев В.В.// Ліки.-1998.-№2.-С.19-21.
43. Oza V.B., Salamonczyk G.M., Zhi-wei Gno, Sih C.I.// J. Am. Chem. Soc.- 1997.-Vol.119.-№46.-P.11315-11316.
44. Salamonczyk G.M., Oza V.B., Sih C.I.// Tetrahedron Lett.-1997.-Vol.38.-№40.- P.6965-6968.
45. Roche I., Michel R., Wolf W.// Bull. Soc. Chim. Fr.-1957.-Vol.4.-P.462-471.
46. Bovarnik M., Bloch K., Foster G.L.// J. Am. Chem. Soc.-1939.-Vol.61.-№9.- P.2472-2474.
47. Blank B., Pfeiffer R.F., Greenberg M.C. at al.// J. Med. Chem.-1963.-Vol.6.- P.554-563.
48. Bolder M.B., Michael B., Jorgensen E.C. at al.// J. Biol. Chem.-1980.-Vol.255.- P.10271-10278.
49. Dietrich S.W. Bolder M.B. Kollman P.A. at al.// J. Med. Chem.-1977.-Vol.20.- P.863-880.
50. Ira D., Georde Y., Cyrena G. at al.// J. Biol. Chem.-1976.-Vol.251.-P.4233-4238.
51. Jorgensen E.C., Reid J.A.// J. Med. Chem.-1965.-Vol.8.-P.533-536.
52. Карпачев В.В., Ковальчук А.В.// Эндокринологія.-2000.-Т.5.-№1.-С.93-108.
53. Ковальчук А.В.// Эндокринологія.-2000.-Т.5.-№2.-С.183-190.
54. Карпачев В.В., Ковальчук А.В.// Ліки.-2000.-№1-2.-С.62-68.
55. Черенько С.М., Горобейко М.Б., Ларин А.С. та ін.// Ліки.-2000.-№3-4.-С.139-142.
56. Mc Dermott M.T., Ridgway E.// Endocrinol. Metabol. Clin. N. Amer.- 1998.- Vol.27. №1. P.187-203.
57. Pitt-Rivers R.// Lancet.-1953.-Vol.2.-P.234.
58. Сімуров О.В., Бальон Я.Г.// Эндокринологія.-2001.-Т.6., додаток - С.276.