



Margaretenstr. 7/2
1040 Wien, Österreich

Tel.: +43 (1) 5861223
Fax: +43 (1) 5868994

UKRAINISCHES INSTITUT FÜR KREBSBEKÄMPFUNG

nowicky@ukrin.com, <http://www.ukrin.com>

NSC 631570 (UKRAIN)

**WIRKSAMKEIT,
UNBEDENKLICHKEIT,
QUALITÄT**



Wien, 24.06.2010

NSC 631570 (UKRAIN): WIRKSAMKEIT, UNBEDENKLICHKEIT UND QUALITÄT

I. WIRKSAMKEIT	2
Klinische Studie Phase I	2
Die Dosisfindungsstudie (Phase II).....	2
Klinische Studien Phase III.....	3
Bauchspeicheldrüsenkrebs.....	4
Dickdarmkarzinom.....	5
Prostatakarzinom	5
Brustkrebs	5
Blasenkrebs	6
Malignes Melanom	6
Gehirntumore	7
Bösartige gynäkologische Tumore	7
Anreicherung von NSC 631570 im Tumorgewebe nachgewiesen durch Autofluoreszenz.....	7
FALLBESCHREIBUNGEN	7
Sarkome	8
Nierenkarzinom	9
Angeborene Krankheiten	9
<i>Tuberöse Sklerose</i>	9
<i>Generalisierte Lymphangiomatose</i>	9
<i>Xeroderma pigmentosum</i>	9
ANTIVIRALE EIGENSCHAFTEN	10
DIE INHIBIERUNG DER TUMORALEN ANGIOGENESE	10
DIE UNTERSUCHUNGEN <i>IN VITRO</i>	11
Selektive Wirkung von NSC 631570	12
Induktion der Apoptose in Krebszellen	13
Inhibierung der Polymerisation von Tubulin durch NSC 631570.....	14
Aktivierung der mitochondrialen Kaspasen	14
Die Wirkung auf Cycline und Cyclin-abhängige Kinasen	15
Die Wirkung von NSC 631570 auf DNS- und Proteinsynthese	15
Die Wirkung auf Proteine, die am Umbau der extrazellulären Matrix beteiligt sind... ..	16
Die Wirkung auf die Hitzeschockproteine	16
Die Beeinflussung des elektrokinetischen Potentials	16
DIE UNTERSUCHUNGEN <i>IN VIVO</i>	16
Die Wirkung auf Cysteinproteasen	17
MODULIERUNG DES IMMUNSYSTEMS	18
Klinische Immunologie	18
Experimente <i>in vivo</i>	19
STRALENSCHÜTZENDE WIRKUNG	20
TOXIKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	21
NORMALISIERUNG DES STOFFWECHSELS	22
Knochenstoffwechsel und Osteoporose.....	22
DIE WIRKUNG AUF VERSCHIEDENE ENZYME	24
WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN MEDIKAMENTEN UND THERAPIEMETHODEN	25
Nichtopioid-Analgetika.....	25

Opioid-Analgetika	25
Streptozotocin	25
Porphyrinderivate.....	26
Antiepileptika	26
Endovaskuläre Lasertherapie / photodynamische Therapie	26
Ozon	26
II. UNBEDENKLICHKEIT	28
Akute Intravenöse Toxizität mit Ratten.....	28
Akute Intravenöse Toxizität mit Mäusen	28
Akute intramuskuläre Toxizität mit Ratten	29
Akute orale Toxizitätsstudie mit Ratten	29
Lokale Verträglichkeit.....	30
Mikronukleustest mit Mäusen.....	30
<i>Salmonella typhimurium</i> Reverse Mutation Test	30
Lebertoxizität	31
Andere Toxizitätsstudien.....	31
PHARMAKOKINETIK.....	32
BIOPHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN	32
III. QUALITÄT	33
BIBLIOGRAPHIE	34

I. WIRKSAMKEIT

UKRAIN (NSC 631570) ist ein spezieller flüssiger Extrakt aus Schöllkrautwurzel. Das ist ein Komplex, welcher aus zwei zugelassenen Stoffen – Schöllkrautalkaloide und Thiotepa – hergestellt wird (2, 9). Sein Qualitätsnachweis ist im Deutschen Arzneibuch sowie Pharmacopoea Austriaca beschrieben. Ukrain ist das erste und einzige Arzneimittel, welches wirksam gegen Krebs und gleichzeitig mehr als 300mal weniger toxisch als seine Ausgangsstoffe ist (12, 39, 41, 59, 111, 141, 179). Durch zahlreiche in vitro, in vivo und klinische Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass es in kleiner Dosis (5 mg) immunmodulierende Eigenschaften hat (5, 8, 10, 14), und in größeren Dosierungen malignozytolytisch wirkt (3, 6, 11). Therapeutischer Index von zytostatischen Präparaten liegt im Bereich 1,4-1,8. Hingegen ist der therapeutische Index von Ukrain 1250, was ungewöhnlich hoch für ein Krebsmittel ist und seine gute Verträglichkeit erklärt (therapeutischer Index ist Verhältnis toxischer Dosis zu therapeutischer und spiegelt die Sicherheit eines Arzneimittels wieder).

Klinische Studie Phase I

Die klinische Studie Phase I wurde an 19 gesunden Probanden ambulant durchgeführt. Außer ihrem allgemeinen klinischen Zustand, folgende Parameter wurden erhoben: Blutbild, klinische Chemie, immunologische Werte, Elektrolyten, Mikroelemente, Neopterin. UKRAIN (NSC 631570) wurde intramuskulär oder intravenös täglich, jeden zweiten oder jeden dritten Tag in der Dosis 5 bis 50 mg für 7 bis 40 Tag verabreicht. In einem besonderen Fall wurde das Präparat in der Dosis 5 bis 50 mg während drei Jahren in mehrere Behandlungszyklen geteilt verabreicht (Gesamtdosis 3500 mg). Während der Untersuchung wurden keine signifikanten Änderungen im klinischen Status beobachtet. Bei intramuskulärer Verabreichung haben die Probanden gelegentlich lokale Schmerzen gespürt, einige haben von Schläfrigkeit, erhöhtem Durst und Polyuria berichtet. In einigen Fällen wurde ein leichter nichtsignifikanter Körpertemperaturanstieg und geringfügige Blutdrucksenkung registriert. Schlussfolgend stellten die Autoren fest, dass NSC 631570 in Einzeldosierungen 5, 10, 20 und 50 mg von gesunden Probanden gut vertragen wurden, auch bei langandauernder Behandlung (37).

Die Dosisfindungsstudie (Phase II)

Um die richtige Dosierung für NSC 631570 zu finden, wurde eine klinische Phase II Studie an 70 Krebspatienten im Endstadium durchgeführt. Die folgenden Parameter wurden ermittelt: physiologische Werte (Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur), Blutbild, klinische Chemie, Elektrolyte, immunologische Werte. Das Ansprechen auf die Therapie wurde mittels Röntgen, Ultraschall und Computertomographie (CT) beurteilt. NSC 631570 wurde intramuskulär oder intravenös täglich, jeden zweiten, jeden dritten, vierten oder fünften Tag verabreicht. Einzeldosen waren 2,5, 5, 10, 15, 20 oder 25 mg aufsteigend (von 2,5 bis 25 mg), absteigend von 25 bis 2,5 mg, oder konstant 5, 10, 15, 20 oder 25 mg. Die Dauer eines Behandlungszyklus war 10-90 Tage. Die Pause zwischen den Zyklen variierte von 7 Tagen bis zu 3 Monaten.

In allen Fällen wurde die Therapie mit NSC 631570 gut vertragen. Bei einigen Patienten konnte Dosierung der Analgetika reduziert werden. Die Lebensqualität verbesserte sich in den meisten Fällen. Bei den Patienten wurden subjektive wie auch objektive Effekte beobachtet, wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Durst, Schwitzen, verstärktes Urinieren, Fieber (mit Temperaturerhöhung um 1-2 °C), Schmerzen im Tumor- und Metastasenbereich. Es wurde auch erhöhte Temperatur im Tumorbereich beobachtet. Kurzzeitige Tumorschwellung, erhöhte Herzschlagfrequenz und geringfügige Blutdrucksenkung wurden auch beobachtet. Die Stärke der Begleiterscheinungen korrelierte mit dem Ansprechen auf die Behandlung. Bei voller Tumorremission wurden diese Begleiterscheinungen nicht mehr beobachtet (21, 45).

Diese Begleiterscheinungen werden bei gesunden Probanden entweder nicht oder nicht in diesem Ausmaß beobachtet. So lässt sich vermuten, dass sie von den Tumorzerfallsprodukten ausgelöst werden. Die Intensität dieser Begleiterscheinungen kann mit Entgiftungsmaßnahmen reduziert werden.

Nach letzten Erkenntnissen, um die besten Ergebnisse bei der Behandlung mit NSC 631570 zu erreichen, sollten hohe Dosen mit niedrigen abgewechselt werden. Große Dosen zerstören Tumore, niedrigdosierte Therapie hilft, Tumorzerfallsprodukte zu beseitigen. Deshalb werden abwechselnde Dosen im Laufe der UKRAIN Therapie angewendet. Z.B., 5-20 mg, oder 5-30 mg, 5-40 mg täglich oder jeden zweiten Tag. NSC 631570 kann mit 5% Glukose gemischt werden (bis zum Gesamtvolumen 20 ml). Bei der Gabe von 20 mg NSC 631570 sollte Ascorbinsäure in hoher Dosierung (2-4 g) unmittelbar vor der Injektion verabreicht werden. Es gibt Berichte über Tumorrückgänge nach einer 10-tägigen Therapie stationär behandelter Patienten mit einer täglichen Dosis von 20 mg intravenös. Dank der angiogenischen Eigenschaften von NSC 631570 kann es die Abkapselung des Tumors bewirken, wonach die Tumormasse operativ reduziert werden kann.

Die therapeutische Wirksamkeit von NSC 631570 (UKRAIN) wurde von mehreren klinischen Forschern bestätigt und ist das Thema von zahlreichen Veröffentlichungen. Mehr als 40 Originalartikel dokumentieren die Behandlung von mehr als 750 Patienten, von welchen 332 in den kontrollierten klinischen Studien mit Ukrain behandelt wurden. Alle Forscher beschreiben die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Ukrain.

Klinische Studien Phase III

UKRAIN kann die volle Regression des Haupttumors und auch der Metastasen bewirken. Bei der Therapie von fortgeschrittenen Tumoren kann UKRAIN die gesamte Lebensqualität verbessern und die Überlebenszeit verlängern. Das beweisen die Studien der Arbeitsgruppen um Prof. Beger in Universität Ulm, Deutschland und von Prof. V. Zemskov in der Ukraine bei Bauchspeicheldrüsenkrebs (154, 182, 185, 187, 230, 247), sowie der Gruppen geführt von Prof. Bondar und Prof. Susak in der Ukraine bei Dick- und Mastdarmkrebs (55, 67, 112) und Dr. Aschhoff (Deutschland) bei Prostatakrebs und anderen bösartigen Tumoren (144, 161, 188, 191, 201).

In einer offenen Studie wurden insgesamt 203 Krebspatienten in fortgeschrittenen Stadien, bei welchen alle konventionellen Behandlungsmöglichkeiten bereits ausgeschöpft waren

und die Krankheit fortschreitete oder rezidierte, mit NSC 631570 und teilweise (37,4%) lokaler Tiefenhyperthermie behandelt. Bei 41 Patienten (20,2%) wurde volle Remission erreicht, bei 122 (60,1%) –Teilremission. Besonders gut haben Seminom und Prostatakrebs auf die Behandlung angesprochen mit Remissionsrate von über 75% (144, 161).

Bauchspeicheldrüsenkrebs

In einer kontrollierten randomisierten Studie von Prof. Beger et al. im Uniklinikum Ulm in Deutschland wurde gezeigt, dass bei inoperablem fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs die Überlebensrate bei Anwendung von UKRAIN in Kombination mit Gemcitabine verdoppelt wurde (182). Die längste Überlebenszeit in der Gemcitabine-Gruppe war 19 Monate, in der Kombinationsgruppe UKRAIN + Gemcitabine 26 Monate, und in der Gruppe, die eine Monotherapie mit UKRAIN erhielt, waren noch zwei Patienten nach 28 Monaten am Leben. Ukrain erwies sich als relativ gut verträglich. Die Studienautoren halten eine weitere Evaluierung von Ukrain für gerechtfertigt, zumal die Patienten auch ihre Lebensqualität verbessert sahen (186).

Nach Abschluss der Studie wurden die Patienten weiterhin beobachtet. Dabei wurde festgestellt, dass UKRAIN sehr gut vertragen wurde und allen Patienten problemlos auch ambulant verabreicht werden konnte. Die UKRAIN Therapie brachte eine bedeutende Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zur Therapie mit Gemcitabine allein. Die Kombinationstherapie mit Gemcitabine und UKRAIN zeigte keinen Vorteil gegenüber der Monotherapie mit UKRAIN. Die Autoren der Studie schließen daraus: „Aufgrund dieser Studie empfehlen wir die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs mit UKRAIN“ (187).

2007 wurden die Ergebnisse einer weiteren klinischen Studie derselben Forschungsgruppe veröffentlicht. Diesmal wurde die Wirksamkeit der adjuvanten Anwendung von UKRAIN bei Bauchspeicheldrüsenkrebs nach der Operation demonstriert. Patienten wurden mit einer Kombination aus UKRAIN und Gemcitabine behandelt. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 33,8 Monate, die 5-Jahre-Überlebensrate – 23,3% (diese Patienten sind am Leben), was deutlich besser ist als Ergebnisse früherer Studien ohne UKRAIN, bei denen die durchschnittliche Überlebenszeit 20,1 Monate und die 5-Jahre-Überlebensrate 21% betrug (<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/350/12/1200>). Außerdem hat UKRAIN in therapeutischer Dosis nur minimale Nebenwirkungen, verbessert die Lebensqualität der Patienten und kann auch ambulant verabreicht werden, was dieses Präparat günstig von den konventionellen Chemotherapeutika unterscheidet.

Wieder unterstützt diese Veröffentlichung die Wirksamkeit und Sicherheit von UKRAIN, da es eine beträchtliche Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich mit anderen klinischen Studien zeigt (247).

Andere Forscher haben auch die Wirksamkeit von UKRAIN bei Bauchspeicheldrüsenkrebs bestätigt (205, 208, 209), wobei in einer Studie partielle Remissionen bei 85,7% der Fälle erreicht werden konnten (207). Die längste Überlebenszeit bei der palliativen Behandlung war mehr als 6 Jahre (185, 186).

Es wurden die histologischen Veränderungen gründlich untersucht, welche Ukrain im pankreatischen Tumor sowie umliegenden Gewebe hervorruft. Es wurde festgestellt, dass Ukrain die fibrotische und sklerotische Transformation des Tumors bewirkt. Perivaskuläre Sklerosierung tritt ebenfalls auf (206).

Dickdarmkarzinom

In einer kontrollierten randomisierten Studie über Dickdarmkrebs der Nationalen Medizinischen Universität Kiew, Ukraine, wurden Patienten mit UKRAIN oder mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Strahlentherapie behandelt. In der mit UKRAIN behandelten Gruppe betrug die Überlebensrate nach 21 Monaten 78,6%, in der mit 5-FU und Strahlentherapie behandelten Gruppe nur 33,3% (67).

Im Rahmen einer randomisierten Studie bei rektalen Karzinomen am Regionalkrebszentrum in Donetsk, Ukraine, erhielten Patienten entweder hoch dosierte Strahlentherapie und 5-FU vor der Operation oder eine Therapie mit Ukrain: eine Serie vor der Operation (10 mg jeden zweiten Tag bis zu einer Gesamtdosis von 60 mg) und eine Serie danach (bis zu einer Gesamtdosis von 40 mg). Während der folgenden 14 Monate hatten 6 Patienten (25%), die 5-FU und Strahlentherapie erhalten hatten, Rezidive, aber nur 2 Patienten (8,3%) in der UKRAIN-Gruppe. Während der folgenden zwei Jahre hatten 8 Patienten (33,3%), die 5-FU und Strahlentherapie erhalten hatten, Rezidive, aber nur 4 Patienten (16,7%), die mit UKRAIN behandelt worden waren (112). Jetzt, 12 Jahre nach der Publikation sind 18 von 24 Patienten (75%) aus der UKRAIN-Gruppe noch immer am Leben.

Prostatakarzinom

Die Wirksamkeit von UKRAIN wurde auch in einer kontrollierten Studie bei Prostatakrebs klinisch bestätigt. Die Patienten waren bereits nach konventionellen Therapieprotokollen voll durchtherapiert worden und es stand bei diesen infolge des Wiederauftretens und/oder Fortschreitens der Erkrankung kein weiteres Therapieprotokoll mehr zur Verfügung. Die Patienten wurden mit UKRAIN und teilweise gleichzeitig mit lokaler Hyperthermie behandelt. Dabei wurden folgende Ergebnisse erzielt: volle Remission bei 54 Patienten (73%), partielle Remission bei 16 Patienten (22%). Nur bei 4 Patienten (5%) konnte kein Einfluss auf den Krankheitsverlauf erzielt werden (201).

Die gute Wirksamkeit von Ukrain bei Prostatakarzinomen wurde in einer weiteren Studie bestätigt (155).

Brustkrebs

Im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie der Universität Grodno, Belarus, wurden bei Brustkrebspatientinnen nach der Behandlung mit UKRAIN eine Verhärtung des Tumors, leichtes Ansteigen der Tumorgöße (5-10%) und Proliferation (starke Vermehrung) der Bindegewebe beobachtet. Das Verhältnis der T4/T8 Lymphozyten (weiße Blutkörperchen)

stieg um ca. 30% an. Die Tumore erschienen härter und leicht vergrößert nach der UKRAIN-Therapie und waren durch Ultraschall- oder radiologische Untersuchung leichter zu erkennen. Metastatische Lymphknoten waren ebenfalls verhärtet und sklerotisch. So waren die Tumore und die befallenen Lymphknoten deutlich vom gesunden Gewebe abgegrenzt und deshalb leichter zu entfernen. Komplikationen wie verlängerte Lymphorrhoe (Ausfluss von Lymphe aus krankhaft veränderten Lymphgefäßen), Hautnekrose (Hautabsterben), Wundeiterung und Lungenentzündung sind bei den Patienten aus der UKRAIN-Gruppe um ca. 50% seltener aufgetreten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie empfehlen die Autoren den Einsatz von UKRAIN in höherer Dosis vor jeder Brustoperation (54, 68-70). Auch andere Parameter wurden bei diesen Patientinnen erfasst, wie z. B. Hormonspiegel (T3, T4, Kortisol, Progesteron, Estradiol, Prolaktin; 71), Immunparameter (Lymphozyten, Immunglobuline, Komplement, phagozytische Aktivität; 72), morphologische und zytochemische Veränderungen (73, 110), Aminosäure und ihre Derivate im Blutplasma (74, 109) und Tumorgewebe (75).

In einer Reihe von Publikationen haben die Wissenschaftler die Wirkung von Ukrain auf verschiedene Parameter der Brustkrebspatientinnen erforscht (157-160). Bessere Ergebnisse wurden bei höherer Dosierung erreicht. Fast alle Patienten merkten Verbesserung des Allgemeinzustandes, des Appetits und des Schlafs. Bei der Operation präsentierten sich der Haupttumore und befallene Lymphknoten sklerosiert und vom gesunden Gewebe gut abgegrenzt, was die chirurgische Entfernung stark erleichterte (158). Im Tumorgewebe wurde erhöhte Konzentrationen der Aminosäure Prolin gefunden, was auf eine vermehrte Bildung des Bindegewebes hindeutet, welches den Tumor vom gesunden Gewebe abgrenzt (159). Unter dem Einfluss von Ukrain hat sich die Aminosäurebalance verbessert (160).

Blasenkrebs

In einer Studie bei Blasenkrebs wurde bei 3 Patienten volle Remission während 6 Monate beobachtet (113, 137).

Biochemische Untersuchungen haben ergeben, dass Ukrain dabei auf günstige Weise den Aminosäurenstoffwechsel beeinflusst (156).

Malignes Melanom

Die erste Publikation über die Anwendung von UKRAIN bei malignem Melanom beschreibt das Erreichen voller Remission bei einer Patientin mit Lungenmetastasen (91).

Eine lang andauernde Remission (mehr als 10 Jahre ohne Rezidiv) wurde bei einem Patienten mit malignem nodulärem Melanom nach der Behandlung mit NSC 631570 beobachtet. Zu Beginn der Therapie mit Ukrain waren bereits Lebermetastasen vorhanden und Melanin wurde im Urin ausgeschieden (92).

Gehirntumore

UKRAIN wird erfolgreich auch in der Behandlung von Gehirntumoren angewendet (101, 102).

In einem systematischen Übersichtsartikel über die bis jetzt durchgeführten klinischen Studien mit NSC 631570 stellen die Forscher der Universities of Exeter & Plymouth fest, dass die Daten aus den randomisierten klinischen Studien auf einen Potential von NSC 631570 als Krebsmittel hindeuten (238).

Bösartige gynäkologische Tumore

Bereits früher wurde über erfolgreiche Anwendung von UKRAIN bei Eierstockkrebs berichtet (97). Auch in den Testversuchen von National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA) war NSC 631570 toxisch gegen alle getesteten Eierstockkrebszelllinien (190). Andere Autoren berichteten auch von guten Ergebnissen bei der Behandlung von Zervixkarzinomen (27, 96).

Anreicherung von NSC 631570 im Tumorgewebe nachgewiesen durch Autofluoreszenz

Die selektive Wirkung von UKRAIN auf Krebszellen wurde auch mittels seiner Autofluoreszenz im UV-Licht bestätigt (4). Zum ersten Mal wurde diese Eigenschaft von UKRAIN beim 13. Internationalen Kongress für Chemotherapie in Wien im Jahre 1983 präsentiert. In dieser Arbeit wurde durch Autofluoreszenz im UV-Licht nachgewiesen, dass sich UKRAIN selektiv in Krebszellen anreichert. Die Anreicherung von Ukrain in den Krebszellen hängt mit der Wirksamkeit des Präparates zusammen. Mit dem Ausscheiden des Präparates aus dem Körper lässt auch die Intensität der Fluoreszenz nach (1).

Gleichzeitig wurden bei diesem Kongress erste Berichte über erfolgreiche Anwendung des Präparates in der Behandlung von Krebspatienten im Endstadium präsentiert, bei welchen alle Möglichkeiten der Standardtherapie bereits ausgeschöpft waren. Trotz der tristen Prognose hat UKRAIN bei einem Teil der Patienten eine volle Remission bewirkt und einige von ihnen leben bis heute.

FALLBESCHREIBUNGEN

Außer mehreren klinischen Studien, wurde Ukrain von zahlreichen Ärzten auch außerhalb Studien angewendet. Berichte darüber vervollständigen das Bild der klinischen Anwendung des Präparates Ukrain.

Ärzte berichten über erfolgreiche Behandlung einer Brustkrebspatientin im Stadium IV. Nach der Therapie mit UKRAIN hat sich der Tumor verkleinert und war leicht zu entfernen (162).

Auch andere Ärzte berichteten über erfolgreiche Behandlung von Brustkrebspatientinnen (94, 95), in einem Fall war es ein rezidivierendes Brustkarzinom mit Lungenmetastasen (94).

Sarkome

Neben häufigen Krebsarten sind es auch die viel selteneren Sarkomen, die ein echtes Problem darstellen, da sehr resistent zur Behandlung sind (93). Umso interessanter ist der Fall, wo ein retroperitoneales Synovialsarkom mit UKRAIN mit Erfolg behandelt wurde. Die Patientin war zur Zeit der Publikation, also 4 Jahre nach der Beginn der Therapie mit Ukrain in voller Remission (163).

Das Ewing-Sarkom entsteht durch ein Tumorwachstum, welches von den Bindegewebezellen des Knochenmarks ausgeht. Mit einer Häufigkeit von 3 Erkrankungsfällen pro 1 Million Menschen handelt es sich um eine seltene Krankheit. Das Ewing-Sarkom kann am gesamten Skelett auftreten. Besonders häufig sind jedoch Beine, Beckenknochen, Schulterblatt und Rippen betroffen. In der Regel erkranken Kinder in einem Alter zwischen 10 und 15 Jahren, doch werden auch Kinder unter 10 Jahren davon betroffen (<http://www.medizininfo.de/krebs/kinder/knochensarkome.shtml>).

Ein 9-jähriges Mädchen aus Polen erkrankte am Ewing Sarkom. Das Mädchen bekam Chemotherapie und Bestrahlung, das Tumorwachstum konnte aber nicht aufgehalten werden. Das Mädchen wurde als austherapiert erklärt (d.h. von der Schulmedizin aufgegeben) und mit hoffnungslosen Aussichten nach Hause geschickt. Die Eltern fuhren mit dem Kind nach Wien ins St. Anna Kinderspital, weil sie sich erhofften, hier eine bessere ärztliche Behandlung zu bekommen. Die Ärzte führten neue Untersuchungen durch und mussten feststellen, dass auch sie nicht helfen konnten. Das komplette Repertoire der Schulmedizin war aufgebraucht, trotzdem setzte sich das Tumorwachstum weiter fort. Zu diesem Zeitpunkt hörten die Eltern zufällig über Ukrain und kontaktierten Dr. Wassil Nowicky. Am 21 Jänner 1984 wurde die Behandlung mit Ukrain gestartet.

Nach einer 6-monatigen Therapie mit Ukrain wurde das Mädchen im St. Anna Kinderspital erneut untersucht und zum großen Erstaunen der Ärzte war nicht nur das Tumorwachstum gestoppt, sondern bessere noch, der Tumor war kleiner geworden. Aber es gab immer noch kein Interesse an Ukrain.

Die Behandlung mit Ukrain wurde fortgesetzt, alle sechs Monate wurde auf Veranlassung von Dr. Nowicky der Verlauf der Krankheit im St. Anna Kinderspital überprüft. Auf diese Weise wollte Dr. Nowicky das Interesse bei den Ärzten an Ukrain wecken (leider vergeblich). Allmählich verschwand der Tumor gänzlich und bei einer Röntgenuntersuchung am 31. Oktober 1990 zeigte sich, dass sich sogar der zerfressene Knochen regeneriert hatte (diese Röntgenaufnahmen stammen aus dem St. Anna Kinderspital in Wien). Trotzdem hat dies das Interesse der Ärzte nicht geweckt und die Therapie mit Ukrain wurde von Ihnen vollkommen ignoriert (28).

Bei einem 10 Jahre alten Mädchen wurde Ewing-Sarkom histologisch bestätigt. Sie wurde in der Gruppe mit hohem Risiko der EICES 92-Studie behandelt. Die MRI-Untersuchung des Beckenbereiches am 1.9.1997 zeigte aber das Fortschreiten der Krankheit, welche somit resistent sowohl gegen Chemotherapie wie auch Strahlenbehandlung war. Danach wurde die Behandlung mit UKRAIN, kombiniert mit lokaler Hyperthermie, gestartet. Die Therapie erfolgte mit 15 mg Ukrain in einer Infusion mit 250 ml Glukose und 5 g Vitamin C, gefolgt von lokaler Hyperthermie-Behandlung. Die Behandlung wurde jeden zweiten Tag verabreicht, bis zu einer Gesamtanzahl von 10 Therapiesitzungen. Die Kontroll-MRI-Untersuchung zeigte

keine Weiterentwicklung des Tumors. Nachfolgende Therapiezyklen bewirkten eine Regression des Tumors. Bei einer MRI-Untersuchung nach 4 Jahren konnten keine Anzeichen eines Rückfalles oder von Metastasen festgestellt werden (115). Die Patientin lebt bis heute und ist tumorfrei.

In vitro Studien (Zellkulturstudien) der Wissenschaftler der Universität Tübingen beweisen die Wirksamkeit von Ukrain bei Ewing Sarkom. Diese Studien sowie die klinischen Erfolge z.B. von Dr. Aschhoff, wurden dem Gesundheitsministerium wiederholt vorgelegt. In der Klinik von Dr. Aschhoff wurden „Krebspatienten behandelt, deren Erkrankung bereits durch scholastische Therapieprotokolle voll durchtherapiert worden waren und bei denen infolge Rezidivierung und/oder Progress kein weiteres Therapieprotokoll mehr zur Verfügung stand, sich also in einer „austherapierten“ Situation befanden.“ (161) Und bei diesen von der Schulmedizin aufgegebenen Patienten erreichte Dr. Aschhoff mit Hilfe von Ukrain bei Ewing Sarkomen eine Vollremissionsrate von 50%.

Nierenkarzinom

NSC 631570 wurde für die Behandlung eines Nierenkarzinomspatienten angewendet, nachdem die Behandlung mit Vinblastin erfolglos war und der Tumor Metastasen ausgebreitet hat. Eine volle Remission wurde erreicht, welche zur Zeit der Publikation bereits 32 Monate dauerte (164).

Angeborene Krankheiten

Tuberöse Sklerose

Als Beispiel der Anwendung von NSC 631570 bei angeborenen Krankheiten kann der Fall eines Mädchens mit tuberöser Sklerose erwähnt werden. Nach der erfolgreichen Behandlung ist die Patientin jetzt eine erwachsene Frau und hat einen gesunden Sohn zur Welt gebracht (210).

Generalisierte Lymphangiomatose

In einer weiteren Publikation wird die erfolgreiche Behandlung einer anderen schweren angeborenen Krankheit, der generalisierten Lymphangiomatose, beschrieben (211).

Xeroderma pigmentosum

Xeroderma pigmentosum (XP) ist eine Hautkrankheit, die auf einem genetischen Defekt beruht und den Chromosomenbruchsyndromen zuzuordnen ist. Sie ist eine sehr seltene Krankheit, regional unterschiedlich liegt die Häufigkeit zwischen 1:40.000 (*Japan*) und 1:250.000 (*USA*); in den USA leben ungefähr 250 Menschen mit dokumentierter XP, in Deutschland etwa 50, die meisten davon sind Kinder. Die Lebenserwartung dieser Patienten ist unbehandelt gering, in der Regel sterben sie im ersten Lebensjahrzehnt. Da die

Betroffenen das Sonnenlicht meiden müssen und, wie erwähnt, in der Mehrheit Kinder sind, existiert der umgangssprachliche Begriff Mondscheinkinder für die Betroffenen. Treffen UV-Strahlen auf die Haut des Patienten, bilden sich zuerst Entzündungen, später warzenähnliche Gebilde, die sich zu malignen Hautkrebsformen entwickeln können. Besonders die üblicherweise dem Sonnenlicht ausgesetzten Hautpartien wie Gesicht, Augen und Arme sind davon betroffen. Das Hautkrebsrisiko der Betroffenen liegt über 2000-mal höher als bei gesunden Menschen.

Ein Bericht über die erfolgreiche Anwendung von Ukrain bei einem XP-Patienten spricht dafür, dass dieses Präparat auch bei dieser angeborenen Erkrankung den Patienten sehr behilflich sein kann (212).

ANTIVIRALE EIGENSCHAFTEN

Die Wissenschaftler aus St. Petersburg haben die antiviralen Eigenschaften von Ukrain in ihren Arbeiten mit Hepatitis C benutzt. Sie konnten zeigen, dass UKRAIN in der optimal gewählten Dosierung bei 40 von 56 Patienten (80%) die Eliminierung des Virus aus dem Blut bewirkte (165).

In ihrer weiteren Studie haben die Forscher dieser Gruppe die klinische Anwendung von NSC 631570 in verschiedener Dosierungen mit dem rekombinanten humanen Interferon-alpha-2b (IFN) bei 75 Patienten mit chronischer Hepatitis C verglichen. Die besten Ergebnisse wurden mit Ukrain in der Einzeldosis 1 mg erzielt (203).

Die antiviralen Eigenschaften von NSC 631570 wurden in Experimenten *in vivo* bestätigt (51, 52, 88, 90).

DIE INHIBIERUNG DER TUMORALEN ANGIOGENESE

UKRAIN unterdrückt die Neubildung von Blutgefäßen, die einen Tumor versorgen. Dank dieser antiangiogenischen Eigenschaften bewirkt die präoperative Gabe von UKRAIN eine bessere Abgrenzung der Tumore vom gesunden Gewebe und die Tumorabkapselung. Dies erleichtert die chirurgische Entfernung des Tumors, was in den Universitätsstudien bei Brustkrebs belegt wurde (68-73, 114). Es wird empfohlen, die Tumorlast 7-10 Tage nach Therapiebeginn nach Möglichkeit chirurgisch zu reduzieren.

In Laborversuchen hat NSC 631570 die Vermehrung der menschlichen Endothelzellen auf dosis-abhängige Weise unterdrückt, ohne dabei die zytotoxischen Eigenschaften zu realisieren. Am Modell der Kapillarenbildung wurde die Inhibierung von Angiogenese beobachtet. Die tumorale Angiogenese ist die Neubildung von Gefäßen, die einen wachsenden Tumor mit Nährstoffen versorgen und welche von kritischer Bedeutung für das Tumorstadium sind (136).

DIE UNTERSUCHUNGEN *IN VITRO*

Die klinisch beobachtete Wirksamkeit von Ukrain ist kein Zufall oder gar „spontane Selbstheilung“ sondern eine Folge der Wirkungsmechanismen von UKRAIN, die in zahlreichen Laborversuchen *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen wurden. Bis heute wurde UKRAIN an mehr als 100 Krebszelllinien und auch an gesunden Zellen getestet.

Unter anderem ist UKRAIN in den Zellstudien an National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA) an 60 Zelllinien geprüft worden, welche acht wichtige menschliche bösartige Tumore vertreten: Hirntumor, Eierstockkrebs, kleinzelliges und nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, Dickdarmkrebs, Nierenkrebs, Leukämie und Melanom. UKRAIN war gegen alle diese Zelllinien toxisch wirksam (40, 190). Im Vergleich zu 5-Fluorouracil (5-FU) und Gemcitabine, zwei Standardzytostatika zur Behandlung von Karzinomen der Verdauungsorgane, erreichte UKRAIN bessere Ergebnisse. Bei diesen Versuchen hat es nicht nur das Zelllinienwachstum gehemmt sondern auch die Krebszellen abgetötet.

Im Experiment hat Ukrain das Wachstum von vier Ewing-Sarkomzelllinien auf zeit- und dosisabhängige Weise gehemmt. In diesen Versuchen war seine Wirkung stärker ausgeprägt als jene von Thiotepa (243, diskutiert in 244).

Wissenschaftler der Eberhard-Karls-Universität (Tübingen, Deutschland) untersuchten den Effekt von UKRAIN auf das Zellüberleben, die Modifizierung des Zellzyklus und die Induktion der Apoptose ohne und in der Kombination mit Bestrahlung. UKRAIN modulierte die Schädlichkeit der Bestrahlung auf menschliche Tumorzelllinien und schützte normale Zellen vor den Strahlen. Die Kombination von UKRAIN mit ionisierenden Strahlen verstärkte die Toxizität gegenüber den Krebszelllinien CCL-221 und U-138MG, aber nicht gegenüber den MDA-MB-231 und PA-TU-8902. Eine strahlenschützende Wirkung wurde gegenüber den normalen menschlichen Haut- und Lungenfibroblasten gefunden (184).

Beim 89. jährlichen Treffen der Amerikanischen Gesellschaft für Krebsforschung (American Association for Cancer Research) in New Orleans, USA im Jahre 1998 präsentierten die Wissenschaftler der University of Pretoria, Südafrika die Ergebnisse ihrer Arbeit über selektive Wirkung von UKRAIN an verschiedenen Krebszelllinien. Die Autoren stellten fest, „dass UKRAIN für Krebszellen selektiv toxisch ist, indem es einen Metaphaseblock verursacht, der durch eine anomale Chromosomenverteilung charakterisiert wird und auf die Bildung von Mikrokernen und in Apoptose hinausläuft“ (139). Diese Forschungsgruppe hat 2000 entdeckt, dass UKRAIN die Polymerisation von Tubulin hemmt. Gleichzeitig hat sie die selektiv toxische Wirkung von UKRAIN auf Krebszellen verneint (140).

Forscher am Institut Nacional de Cancerologia, Mexiko City, Mexiko stellten fest, dass UKRAIN die Apoptose in einer Reihe von Krebszelllinien auslöst, indem es den inneren Zelltodweg aktiviert. Interessanterweise war die nichttransformierte Fibroblastenzelllinie (hTERT) dem Medikament gegenüber unempfindlich (255).

Der Wirkungsmechanismus von UKRAIN bei Bauchspeicheldrüsenkrebs wurde an den Zelllinien AsPC1, BxPC3, Capan1, MiaPaCa2 und Panc1 erforscht. Dabei zeigte sich, dass UKRAIN einen dosisabhängigen Zellzyklusstopp in der Phase G2M bewirkte. Serienversuche

zeigten, dass die Wirkung von 10 µg/ml UKRAIN auf die Zellzyklusphasen nach 8 Stunden Inkubation irreversibel war. Experimente mit Tubulinpolymerisation haben gezeigt, dass UKRAIN die Tubulinmonomere stabilisiert und infolgedessen die Bildung von Mikrotubulinröhrchen hemmt (143).

In einer Studie österreichischer Forscher wurde die hemmende Wirkung von UKRAIN auf bösartige und normale Zellen verglichen. Um eine 50%-Wachstumshemmung zu erreichen, musste bei normalen endothelialen Zellen eine zehnfache Konzentration im Vergleich zu einer menschlichen Osteosarkomzelllinie verwendet werden. Laserabtastungsmikroskopie zeigte ein hohes Aufnahmevermögen von UKRAIN in bösartigen Zellen, während die Aufnahme in normalen Zellen unter denselben experimentellen Bedingungen wesentlich niedriger war (36).

In den Experimenten mit Prostatakrebszelllinien sowie Epidermoidkarzinomzellen, zeigte eine wissenschaftliche Gruppe der Rochester Universität, USA, dass UKRAIN die Anhäufung von Krebszellen in der G2M-Phase, nicht aber von normalen Zellen auslöste. Das bestätigt wiederum, dass Ukrain nur Krebszellen aber nicht gesunde Zellen angreift. Die Forscher beobachteten auch eine Upregulation des CDK-Hemmstoffs p27 in Krebszelllinien (147, 149).

In einer in vitro Studie wurde die Wirkung von NSC 631570 alleine oder kombiniert mit der Bestrahlung (1-10 Gy) an den exponentiell wachsenden menschlichen Tumorzelllinien MDA-MB-231 (Brust), PA-TU-8902 (Bauchspeicheldrüse), CCL-221 (Dickdarmkrebs), U-138MG (Glioblastom) und menschlichen Haut- und Lungen Fibroblasten HSF1, HSF2 und CCD32-LU untersucht. Ohne Bestrahlung bewirkte NSC 631570 zeit- und dosisabhängige zytotoxische Wirkung, welche an Krebszellen mehr ausgeprägt war als an normalen Zellen. Kombiniert mit Bestrahlung, bewirkte NSC 631570 eine erhöhte Zytotoxizität gegenüber CCL-221 und U-138MG Zelllinien. Mittels Durchflusszytometrie wurde gezeigt, dass NSC 631570 die toxische Wirkung von Bestrahlung auf diese menschlichen Krebszelllinien modulierte, indem es ihre Anreicherung in der Phase G2/M des Zellzyklus hervorrief. Seine protektive Wirkung auf die normalen menschlichen Fibroblasten spricht für einen sinnvollen Einsatz in der kombinierten Radiochemotherapie.

In einer Arbeit an Ehrlichschen Karzinomzellen und Lympholeukemie P-388 haben die Autoren gezeigt, dass die Empfindlichkeit der malignen Zellen zu Ukrain stark von der Zellzyklusphase abhängt, wobei das erste Maximum der Empfindlichkeit auf das Ende der Phase G1 fällt und das zweite – auf die Phase G2 (148).

In einer Studie wurde der Einfluss von Glukose, Bernsteinsäure, pH-Wert und erhöhter Temperatur auf die Wirksamkeit von Ukrain gegen Krebszellen in vitro untersucht. Glukose verminderte die zytotoxische Wirkung von Ukrain, Bernsteinsäure verstärkte sie. Am stärksten war die Wirkung bei pH 7,3-8,0, und die Temperatur von 41,5 C hatte keinen Einfluss auf die Wirkung von Ukrain (117).

Selektive Wirkung von NSC 631570

In Vergleichsstudien wurde Ukrain an 18 bösartigen und 12 normalen Zelllinien unter identischen Bedingungen getestet (36, 38, 63, 143, 147, 149, 181, 184, 190, 245, 255). Diese

Experimente haben alle Zweifel hinsichtlich der selektiven Wirkung von UKRAIN ausgeräumt. Die zahlreichen Arbeiten haben bewiesen, dass Ukrain das erste und einzige Krebsmedikament ist, das toxisch für Krebszellen, jedoch nicht für gesunde Zellen ist. Das erklärt auch seine gute Verträglichkeit bei klinischer Anwendung.

Erste Hinweise auf die selektive Wirkung von UKRAIN auf Krebszellen lieferte eine frühe Studie aus dem Jahre 1976 von der Bundesstaatlichen Anstalt für Experimentell-Pharmakologische und Balneologische Untersuchungen, welche einen unterschiedlichen Sauerstoffverbrauch durch normale Leberzellen und aszitische Zellen des Ehrlichschen Tumors nach der Inkubation mit UKRAIN feststellte (38).

Etwa zur selben Zeit haben die Forscher der Wiener Universität für Bodenkultur die hemmende Wirkung von UKRAIN auf die Vermehrung von bösartigen und normalen Zellen verglichen. Um eine 50%-Wachstumshemmung zu erreichen, musste bei normalen endothelialen Zellen eine zehnfache Konzentration von NSC 631570 im Vergleich zu einer menschlichen Osteosarkomzelllinie verwendet werden (36).

Diese selektive Wirkung von Ukrain auf die Krebszellen wurde in zahlreichen Studien an renommierten Universitäten und Forschungseinrichtungen bestätigt.

In der Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) wurden die Zellen der humanen Tumorxenograften (HTX) den Nacktmäusen transplantiert. Weiter wurden diese Tumorzellen mit verschiedenen Konzentrationen von NSC 631570 inkubiert. Folgende HTX wurden verwendet: Dickdarmkrebs CXF 1103/11, Magenkrebs GXF 217/17, Bronchialkarzinom LXFL 529/14, Brustkrebs MAXF 401/13, Melanom MEXF 276/10 und Eierstockkrebs OVXF 899/9. NSC 631570 war aktiv gegen OVXF 899/9 bei 10 µg/ml und in allen getesteten Kolonien bei 100 µg/ml mit der T/C-Verhältnis („test to control“) 1/135 bei OVXF, 8/109 bei CXF, 10/98 bei GXF, 15/187 bei LXFL, 34/133 bei MAXF und 10/122 bei MEXF (64, 189).

Induktion der Apoptose in Krebszellen

In der Studie über die Wirkung von Ukrain auf die Erythroleukemiezellen K-562 wurde gefunden, dass dieses Präparat einen bimodalen Krebszelltod bewirkt. Bei niedrigeren Konzentrationen von Ukrain sterben die malignen Zellen infolge Apoptose ab, bei höheren Konzentrationen wird die Mikroröhrchenbildung verhindert und Polyploidie entsteht (56, 62).

Die Forscher der Rochester University, USA haben gezeigt, dass UKRAIN die Anhäufung von Prostatakrebszellen sowie Epidermoidkarzinomzellen in der G2M-Phase auslöste, nicht aber von normalen Zellen (149, 150).

Die Wissenschaftler der University of Pretoria, Südafrika haben in den Versuchen an menschlichen Zervixkarzinomzellen HeLa, Plattenepithelkarzinom WHCO5, normaler Nierenzelllinie Graham 293 und transformierter Nierenzelllinie Vero von afrikanischem grünen Affen erforscht, dass UKRAIN für Krebszellen selektiv toxisch ist, indem es einen

Metaphaseblock verursacht, der durch eine anomale Chromosomenverteilung charakterisiert wird und auf die Bildung von Mikrokernen und in Apoptose hinausläuft (139).

Wissenschaftler der Eberhard-Karls-Universität (Tübingen, Deutschland) untersuchten den Effekt von UKRAIN auf das Zellüberleben, die Modifizierung des Zellzyklus und die Induktion der Apoptose ohne und in der Kombination mit Bestrahlung. Sie haben herausgefunden, dass die Kombination von UKRAIN mit ionisierenden Strahlen die Toxizität gegenüber den Krebszelllinien CCL-221 und U-138MG verstärkte. Gleichzeitig schützte Ukrain die normalen menschlichen Haut- und Lungenfibroblasten vor den ionisierenden Strahlen (184).

Forscher am Institut Nacional de Cancerologia, Mexiko City, Mexiko stellten fest, dass UKRAIN in einer Reihe von Krebszelllinien (menschliche Zervixkarzinome HeLa, HeKB, HeKS32, HeBcll3, HeNFR und HeKK, Dickdarmkrebs SW480, Nierenkrebs HEK293, Osteosarkom MG 63) die Apoptose auslöst, indem es den inneren Zelltodweg aktiviert. Interessanterweise war die nichttransformierte Fibroblastenzelllinie hTERT dem Medikament gegenüber unempfindlich (255).

Bei Beurteilung der Zellproliferation nach der BrdU-Aufnahme in den Zelllinien AsPC1, BxPC3, MiaPaCa2, Jurkat und THP-1 und der Zellzyklusphasen – mit Hilfe von Giemsa-Färbung, haben die Autoren festgestellt, dass 10 µg/ml UKRAIN nach 24 Stunden eine deutliche Ansammlung der Krebszellen in der Phase G2M bewirkt. Die Apoptoserate in den peripheren Mononuklearen war bei den ähnlich inkubierten und Kontrollzellen gleich. Außerdem zeigten mitogen-stimulierte Lymphozyten eine erhöhte blastogene Reaktion (181).

Die Induktion der Apoptose durch UKRAIN wurde auch in den *in vitro* Versuchen an den Eierstockzellen der chinesischen Hamster bestätigt. In diesem Experiment waren die Wirkungen von NSC 631570 und Etoposid synergistisch (167).

Inhibierung der Polymerisation von Tubulin durch NSC 631570

In den Versuchen mit Tubulin aus dem Rinderhirn haben die Forscher der Pretoria University entdeckt, dass NSC 631570 die Polymerisation des Proteins Tubulin hemmt (146).

In den Versuchen mit den Bauchspeicheldrüsenkrebszelllinien AsPC1, BxPC3, Capan1, MiaPaCa2 und Panc1 haben die Wissenschaftler der Universität Ulm herausgefunden, dass UKRAIN einen dosisabhängigen Zellzyklusstopp in der Phase G2M bewirkt. Experimente mit Tubulinpolymerisation haben gezeigt, dass UKRAIN die Tubulinmonomere in den Krebszellen stabilisiert und infolgedessen die Bildung von Mikrotubulinröhrchen hemmt (143).

Aktivierung der mitochondrialen Kaspasen

Caspasen sind die wichtigsten Enzyme der Apoptose, des programmierten Zelltods und spielen somit eine wichtige Rolle in den Mechanismen der Krebsbehandlung.

Die Fähigkeit von Ukrain die Apoptose zu induzieren wurde an einem Jurkat-Lymphoma-Model erforscht. Ukrain erwies sich als ein starker Apoptose-Induktor. Vertiefte Untersuchungen haben gezeigt, dass es Depolarisierung von mitochondrialen Membranen und als Folge die Aktivierung von Caspasen hervorgerufen hat (246).

Caspasen bestehen aus zwei Klassen, Initiatoren und Effektoren. Die Initiator-Caspasen 8 und 10 führen die Todfaktor-abhängige, oder extrinsische Apoptose herbei, dahingegen die Effektor-Caspase 9 vermittelt die intrinsische oder mitochondriale Apoptose.

Um den genauen Mechanismus der durch NSC 631570 induzierten Apoptose festzustellen, wurden in der Krebszelllinie HeLa nach der Inkubation mit NSC 631570 die Caspasen mittels Western Blot bestimmt. Die Ergebnisse haben klar gezeigt, dass NSC 631570 die intrinsische Apoptose einleitet (255).

Die Wirkung auf Cycline und Cyclin-abhängige Kinasen

Cycline sind Proteine, die eine Schlüsselrolle in der Steuerung des Zellzyklus spielen. Sie sind in der Lage, mit Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) Komplexe zu bilden sowie deren Kinasefunktion zu aktivieren. Da die Cyclinkonzentration im Gegensatz zur Konzentration der CDK zellzyklusabhängig reguliert ist, fungieren diese Proteine ihrerseits auch als Regulatoren der Cyclin-abhängigen Kinasen. Cycline können durch Aktivierung verschiedener Cyclin-abhängiger Kinasen und einer damit verbundenen Phosphorylierung verschiedener Substrate eine Rolle in verschiedenen Teilen des Zellzyklus spielen. Steigende Konzentrationen von Cyclin A, z.B., leiten die Zelle in die G2-Phase, während Cyclin B für den Start der Mitose essenziell ist.

Die Forscher der Rochester University haben an den Krebszelllinien ME180 und A431 die Wirkung von NSC 631570 auf die Konzentrationen von Cyclinen und Cyclin-abhängigen Kinasen untersucht. Es wurden die Änderungen in den Konzentrationen von mitotischen Cyclinen A und B1 sowie CDK1 und CDK2 gefunden. Die Forscher haben auch eine erhöhte Expression des CDK-Inhibitors p27 in beiden Krebszelllinien beobachtet, was zur Anreicherung der Zellen in der G2/M-Phase führen kann (147).

Die Wirkung von NSC 631570 auf DNS- und Proteinsynthese

Die Wirkung von NSC 631570 auf DNS- und Proteinsynthese in Krebszellen wurde *in vitro* erforscht. Es wurde gezeigt, dass NSC 631570 (1-100 µg/ml) eine dosis abhängige Inhibierung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese in Krebszellen bewirkt, was an einer Reihe von Zelllinien gezeigt wurde, einschließlich Mauslymphom, HeLa, Yoshida, Mausmyelom, menschliche WiDr-Tumor, EB, EsB, YAC-1 und P815. Bei gleichen Testbedingungen waren DNA-, RNA- und Proteinsynthese in normalen Zellen (menschliche Mandelzellen und Leberzellen des Meerschweinchens) viel weniger gehemmt (58, 63).

Unter vielen möglichen Mechanismen der Wirkung von UKRAIN wurde auch sein Einfluss auf die Endonukleasen der Rattenleber und auf die Topoisomerasen – Enzymen, die in der DNA-Stoffwechsel eine wichtige Rolle spielen. UKRAIN hat in diesen Versuchen sowohl die metallabhängigen Endonukleasen, als auch die Topoisomerase I inhibiert (166).

Die Wirkung auf Proteine, die am Umbau der extrazellulären Matrix beteiligt sind

Eine italienische Forschungsgruppe von der Universität Mailand, verwendete RT-PCR, Westernblotmethode und SDS-Zymography, um die Wirkung von UKRAIN auf die Expression von Genen und Proteinen zu untersuchen, welche am Umbau der extrazellulären Matrix beteiligt sind (dieser Mechanismus ist mit der Tumor-Invasion der menschlichen Glioblastomzellen verbunden). Es gab eine bedeutende dosisabhängige Abnahme in der Glioblastomzellproliferation und eine Tendenz zur Downregulation von SPARC („secreted protein acidic cystein-rich“). Diese Studie lieferte die theoretischen Gründe für die Anwendung von UKRAIN bei solchen Tumoren. Die Forscher fassten zusammen: UKRAIN kann eine nützliche Therapie bei Gehirntumoren sein (245).

In ihrer weiteren Arbeit mit Glioblastomzelllinien haben die italienischen Forscher festgestellt, dass Ukrain die Expression vom sauren Gliafaserprotein (GFAP) erhöht. Die Expression des Connexin 43 war von Ukrain nicht beeinflusst (250).

Die Wirkung auf die Hitzeschockproteine

In den Experimenten mit den humanen Lymphomzellen wurde die Wirkung von Ukrain auf die Zelllinien U-937 und U-937/hsp70, welche sich in der Expression der Hitzeschockproteine unterscheiden. Es stellte sich heraus, dass die Linie U-937/hsp70 gegen die Wirkung von Ukrain mehr resistent war, was die Autoren auf die schützende Wirkung vom Hsp70 zurückführen (200).

Die Beeinflussung des elektrokinetischen Potentials

Es wurde untersucht, wie Ukrain das elektrokinetische Potential (EKP) von malignen und gutartigen Zellen beeinflusst. Das EKP der Ehrlichschen Karzinomzellen sank nach der Inkubation mit Ukrain. Die Verminderung des EKP von normalen Thymozyten war weniger ausgeprägt (221).

DIE UNTERSUCHUNGEN *IN VIVO*

Die antitumorale Wirkung der intravenösen Anwendung von NSC 631570 (4 µg/Tag) wurde auch in den *in vivo* Studien an BALB/c Mäusen mit dem implantierten schnell wachsenden Mammakarzinom D1 DMBA-3 demonstriert. In diesen Tests hat sich die intravenöse Verabreichung als die effektivste Art der Anwendung erwiesen. Die Autoren dieser Studien haben auch die Rolle der Makrophagen in der zytotoxischen Wirkung von NSC 631570 erforscht. Sie zeigten, dass dieses Präparat die zytotoxische Wirkung der Makrophagen wiederherstellen konnte (26, 43).

Diese Wirkungsweise wurde in einer späteren Studie an CBA-Mäusen bestätigt. Wieder wurde hier seitens der Autoren die Rolle der Makrophagen in der Tumorbekämpfung unter der Wirkung von Ukrain hervorgehoben (120).

In einer experimentellen Studie an Mäusen hat Ukrain das Wachstum und die Metastasierung des malignen Melanoms B-16 gehemmt (107).

In Experimenten mit Mäusen C57BL6 hat NSC 631570 das Wachstum der primären transplantierten Lewis-Karzinome und ihre Metastasierung im Vergleich zur Kontrollgruppe gehemmt (219). Diese Wirkung von NSC 631570 wurde auch in einer anderen Studie bestätigt. Auch hier war die intravenöse Verabreichung am wirksamsten (254).

Eine weitere Studie wurde mit 18 CBA Mäusen durchgeführt, welchen eine Mischung von 0,1 mg NSC 631570 und 10000 Krebs-2 Karzinomzellen intramuskulär injiziert wurde. In der Kontrollgruppe wurden nur die Tumorzellen injiziert. Nach 11 Tagen wurde eine deutliche Tumoringibierung in der mit NSC 631570 behandelten Gruppe festgestellt. Ähnliche Effekte wurden auch an Mäusen mit implantierten aszitischen Hepatomzellen erreicht (118).

In einer weiteren Studie haben die Forscher entdeckt, dass NSC 631570 signifikant die Konzentration von Prokathepsin B in der aszitischen Flüssigkeit erhöht, wobei die Konzentration von Zysteinprotease Kathepsin B vermindert wird. Außerdem war die Konzentration der makrophagealen p-Hexosaminidase erhöht, was auf einen Zustrom der Makrophagen in die Bauchhöhle hindeutete (119).

Die antitumorale Wirkung von Ukrain wurde auch an Wistar Ratten mit implantiertem Sarkom-45 bestätigt (122).

Die Wirkung auf Cysteinproteasen

In Mäusen mit transplantierten LS-Lymphosarkom und HA-1-Hepatom wurden die Konzentrationen von Cystatin C, Kathepsin B und Kathepsin L nach der Behandlung mit Cyclophosphamid und Ukrain bestimmt. Eine erhöhte Konzentration von Cystatin C wurde nur in dem mit Ukrain behandelten Hepatom gefunden. Gleichzeitig waren die Konzentrationen von Cathepsin B und Cathepsin L bei LS-Lymphosarkom erhöht. Diese Ergebnisse deuten auf die Apoptose als den Wirkungsmechanismus von NSC 631570 bei diesen Tumormodellen (169).

In einer weiteren Arbeit wurde die Wirkung von NSC 631570 auf die Proteinase Cathepsin D bei denselben Tumormodellen untersucht. Cathepsin D ist eine wichtige lysosomale Proteinase, welche die durch Interferon-gamma und TNF-alpha induzierte Apoptose moduliert. NSC 631570 in Kombination mit Cyclophosphamid erhöhte Cathepsin D Aktivität in Mäusen mit LS-Lymphosarkom. NSC 631570 alleine übte diese Wirkung nicht aus (170).

Cystatin C ist ein gut bekannter extrazellulärer Proteinaseinhibitor und wird als ein möglicher Marker des Tumorwachstums und der Wirksamkeit der antitumoralen Therapie verwendet (204). Die Behandlung der Mäuse mit Ukrain führte zur 4fachen Steigerung von Cystatin C im Tumorgewebe (171).

In den Experimenten an männlichen Mäusen CBA/C57BI/6J war der Serumspiegel des Proteins Cystatin C nach der Implantation des Lewis Adenokarzinoms nur halb so hoch wie in

der Kontrollgruppe. Die kombinierte Behandlung mit Ukrain und Cyclophosphamid hat die Cystatinwerte normalisiert (218).

An den experimentellen Maustumoren LS-Lymphosarkom, Hepatom HA-1 und Adenokarzinom Lewis wurde die Wirkung von Ukrain auch auf Cystatin A (Stefin A) untersucht. Die Behandlung mit Ukrain führte bei Adenokarzinom Lewis zum Anstieg dieses Enzyms in der Leber, nicht aber im Tumorgewebe. In anderen Tumormodellen hat sich die Konzentration von Cystatin A in der Leber und im Tumorgewebe nicht geändert. Bei LS-Lymphosarkom und Hepatoma HA-1 stieg die Serumkonzentration von Cystatin A während der Behandlung mit Ukrain an (220).

Die Behandlung der Mäusen mit transplantiertem Hepatoma HA-1 mit Ukrain führte zur Verlangsamung des Tumorwachstums und Verlängerung der Überlebenszeit der Tiere. Die Anzahl von Makrophagen hat sich erhöht und die Anzahl von Tumorzellen in der aszitischen Flüssigkeit hat sich verringert. Auf die Aktivität von Kathepsinen B und L hatte die Behandlung mit Ukrain hingegen keinen Einfluss (199).

MODULIERUNG DES IMMUNSYSTEMS

Ungewöhnlich für ein Antikrebsmedikament besitzt Ukrain auch einige markante immunologische Eigenschaften (24, 44). In einigen immunologischen Ziel-Effektorzellen-Systemen hat NSC 631570 signifikant die malignotoxische Aktivität von Makrophagen, Lymphozyten und NK-Zellen verstärkt (47). Da sich gleichzeitig die Parameter wie B-Lymphozyten Anzahl, die Immunoglobulinkonzentration, Komplementfaktor und Akutphaseproteine nicht signifikant geändert haben, kann postuliert werden, dass Ukrain den zellulären Teil des Immunsystems moduliert wenngleich der humorale Teil großteils unbeeinflusst bleibt.

Klinische Immunologie

Die Inkubation von Lymphozyten aus dem peripheren Blut gesunder Blutspender mit NSC 631570 hat die Erhöhung der Lymphozyten mit dem T-Helper-Phenotyp, die Reduzierung der Lymphozyten mit dem T-Suppressor-Genotyp sowie die Steigerung des T-Helper/T-Suppressor-Verhältnisses zur Folge gehabt (7, 18).

In 8 onkologischen Patienten wurden immunologische Parameter vor und nach der Therapie mit NSC 631570 verglichen. Es stellte sich heraus, dass NSC 631570 hauptsächlich die Thymus-abhängige Zellen beeinflusst. Die Zahl der rosetten-formierenden T-Lymphozyten war nach der Behandlung signifikant höher. Es wurden keine signifikanten Änderungen der humoralen Immunparameter beobachtet (22).

In 9 männlichen Bronchialkarzinompatienten wurden Lymphozytensubpopulationen vor und nach der Therapie mit NSC 631570 bestimmt. Die Behandlung führte zum Anstieg der gesamten T-Zellen und reduziertem T-Suppressoranteil. Das Helper-Suppressor-Ratio hat sich normalisiert. Es gab kein Anzeichen der Aktivierung von NK-Zellen, T-Helpers sowie B-

Zellen. Die Wiederherstellung der zellulären Immunität korrelierte mit dem besseren klinischen Verlauf der Erkrankung (25).

Experimente *in vivo*

In den Versuchen mit alloimmunisierten Mäusen hat Ukrain die lytische Aktivität der Milzlymphozyten um das 48fache erhöht. Die lytische Aktivität der mit IL-2 behandelten Zellen sowie der peritonealen exsudativen Lymphozyte wurde ebenfalls erhöht, wenn Ukrain zum Inkubationsmedium zugegeben wurde (17, 66).

In den Versuchen an Mäusen CBA und Ratten Wistar haben die Wissenschaftler gezeigt, dass Ukrain die Makrophagen stimuliert. Als Marker dieser Aktivität wurde das Enzym Chitotriosidase, ein Bestandteil der angeborenen Immunität verwendet (168).

In einer Studie an intakten und thymus-ektomierten Mäusen wurde gezeigt, dass Ukrain die endokrine Funktion des Thymus verstärkt. Bei thymusektomierten Mäusen ist es nach Ukrain-Gabe zur verstärkten Produktion von den Substanzen mit der thymosin-ähnlicher Aktivität. Mehrmalige Verabreichung von Ukrain führte zum 2fachen Anstieg der T-Zellen im Blut, 4,5fachen Anstieg der großen Granulozyten und zur Erhöhung der NK-Aktivität von Splenozyten. Die Produktion von Interferon und Antikörpern nach der Antigenverabreichung wurden auch erhöht (180).

Ukrain hat sich als wirksam in der Behandlung von rezidivierenden Lungenerkrankungen bei den Kindern aus der Tschernobyl-Region herausgestellt (202).

Die Wirkung von bekannten Immunmodulatoren Interferon-gamma, Ukrain und Kermesbeeremitogen (pokeweed mitogen) auf die selektive Anreicherung des mit ^{99m}Tc markierten Tumornekrosefaktors-alpha (TNF- α) in intramuskulär implantierten Tumoren wurde bei den Mäusen BALB/c untersucht. Bei der Verwendung von Ukrain (NSC 631570) wurde die höchste Anreicherung von TNF- α im Tumorgewebe erzielt, gefolgt von IFN- γ und Kermesbeeremitogen (104).

In den Experimenten an Mäusen BALB/c und F1(BALB/c x C57BL/6J) wurde herausgefunden, dass NSC 631570 die allergische Sensibilisierung der Tiere gegen Ovalbumin unterdrückt, was sich in der geschwächten IgE-Reaktion und verminderten Histaminfreisetzung äußerte. Die Inkubation des Ovalbumins mit NSC 631470 führte zur verminderten Antigenität des Proteins (84).

Die immunmodulierende Wirkung von Ukrain wurde in einigen *in vivo* Studien untersucht. Mehrmalige subkutane Injektionen von NSC 631570 an Mäusen, welche mit der doppelten LD50 von *E. coli*, *S. aureus* oder Influenzavirus infiziert wurden, haben die Überlebensrate der Tiere signifikant erhöht (60, 87, 89).

Bei Inkubation von menschlichen Lymphozyten mit Phytohemagglutinin und NSC 631570 wurde erhöhter Einbau von ³H-Thymidin in die Zellen beobachtet. Die Autoren weisen auf eine starke kooperative Wirkung von NSC 631570 und Phytohemagglutinin hin (76).

Mit Hilfe der Zellenproliferationsmethode wurde die mitogene Wirkung von Ukrain und Phytohemagglutinin (PHA) auf menschliche mononukleare Zellen des peripheren Blutes (PBMC) untersucht. Es wurde festgestellt, dass sogar eine kurze Vorbehandlung der Zellen mit Ukrain einen starken Synergieeffekt auf die PHA-Mitogenese hat. Als Folge waren die Zellstimulationswerte bei der kombinierten Stimulation viel höher als bei PHA allein (65).

Die immunologischen Parameter wurden in 30 Krebspatienten vor und nach der Behandlung mit NSC 631570 untersucht.

STRAHLENSCHÜTZENDE WIRKUNG

Bei klinischer Anwendung von Ukrain wurde beobachtet, dass die mit diesem Präparat behandelten Patienten besser die Strahlentherapie vertragen. Das gab den Anlass, die strahlenschützenden Eigenschaften von Ukrain zu erforschen.

In den Versuchen an Mäusen wurde nachgewiesen, dass Ukrain eine vielmehr ausgeprägte strahlenschützende Wirkung hat als seine Ausgangsstoffe (132).

Weitere Versuche zeigten, dass Ukrain so die Zellkomponente des blutbildenden Systems (Stammzellen, proliferierende, heranreifende und kompetente Zellen) moduliert, dass die gesamte Resistenz des Körpers gegen Bestrahlung steigt (77, 133).

Die radioprotektive Wirkung von Ukrain wurde auch an den Infektionsmodellen in Mäusen bestätigt, wo diese Wirkung jener des bekannten strahlenschützenden Präparates Cysteamine überlegen war (134).

Im Vergleich mit anderen Präparaten zeigte Ukrain eine starke strahlenschützende Wirkung und war in dieser Eigenschaft dem Präparat Lymphokinin ähnlich (135).

Diese radioprotektive Eigenschaften von Ukrain wurden in weiteren Studien an Ratten bestätigt (172).

NSC 631570 übte eine protektive Wirkung auf das hormonale System von bestrahlten Ratten (173).

Die protektive Wirkung von Ukrain bei Bestrahlung wurde auch an *in vitro* Modellen untersucht und bestätigt. Die Wirkung von Ukrain als Schutz gegen Bestrahlung wurde an menschlichen Fibroblasten der Haut HSF1 und HSF2 und der Lunge CCD32-LU erforscht. Kriterien für die Beurteilung waren Zytotoxizität, Induktion der Apoptose, Zellzyklusverlauf und die Expression der Proteine TP53 sowie p21. Zusätzlich wurden folgende bösartige Zelllinien verwendet: MDA-MB-231 (menschlicher Brusttumor), PA-TU-8902 (Bauchspeicheldrüsenkrebs), CCL-221 (kolorektales Karzinom), und U-138MG (Glioblastom). Ukrain inhibierte das Zellwachstum auf eine differenzierte und Dosis sowie Zeit abhängige Weise. Die Krebszellen waren gegenüber NSC 631570 mehr empfindlich als die gutartigen Fibroblasten (184).

In ihrer Studie über die Rolle der Proteine Fibronectin und Laminin in den Schutzmechanismen der Zellen gegen die Bestrahlung haben die Wissenschaftler der Universität Tübingen Ukrain als die Referenzsubstanz eingesetzt (198).

In den Versuchen an männlichen Ratten Wistar, bestrahlt mit den Mikrowellen 53,57 MHz für 14 Tage, wurde festgestellt, dass NSC 631570 die Aktivitäten der Transaminasen ALT und AST sowie die Konzentration des Alpha-Fetoproteins im Serum normalisierte, verglichen mit der bestrahlten Kontrollgruppe (233).

Mikrowellen sind elektromagnetische Wellen, deren Wellenlänge zwischen 1 m und 1 mm liegt, was einem Frequenzbereich von etwa 300 MHz bis etwa 300 GHz entspricht. Da die Geräte, welche in diesem Wellenbereich arbeiten, immer mehr zum Einsatz (auch im therapeutischen Bereich) kommen, nehmen die Untersuchungen der gesundheitlichen Folgen der Mikrowellenstrahlung ständig an Bedeutung zu. An männlichen Ratten Wistar wurde die Wirkung von NSC 631570 (7 mg/kg intraperitoneal, 10 Tage) auf die biochemischen Parameter im Serum bei gleichzeitiger Mikrowellenbestrahlung (53,57 GHz, 10 mW/cm², 20 min täglich, 10 Tage). Am Ende der Studie wurden keine signifikanten Veränderungen in der kombiniert behandelten Gruppe im Vergleich zu Kontrollgruppen beobachtet. Die Autoren stellen fest, dass NSC 631570 in Kombination mit Mikrowellentherapie angewendet werden kann (242).

TOXIKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

An einem Modell der induzierten Hepatitis haben die Forscher untersucht, ob Ukrain die Leberzellen von der schädlichen Wirkung einer Überdosis von Acetaminophen schützen kann. Tatsächlich hat Ukrain eine schützende Wirkung mit der Stimulation der Lebermakrophagen ausgeübt (217).

In den Versuchen an Ratten wurde die Wirkung von Chelidonin (50 oder 100 mg/kg intraperitoneal) und NSC 631570 (7 oder 14 mg/kg intraperitoneal) auf einige biochemischen Blutwerte nach der Vergiftung mit Kupferchlorid oder Bleichlorid untersucht. Beide Präparate normalisierten die Serumwerte von Beta-2-Mikroglobulin, Kreatinin und Harnstoff. Die Wirkung von Chelidonin war mehr ausgeprägt (234, 236). Die Behandlung mit NSC 631570 führte auch zur Normalisierung der erhöhten ALT- und Alpha-Fetoprotein-Werte (241).

In männlichen Ratten Wistar mit akuter Ethylenglykolvergiftung (3,5 g/kg intraperitoneal) wurde die Wirkung von NSC 631570 (7 oder 14 mg/kg intraperitoneal) auf chemische Blutparameter untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe führte die 10-tägige Verabreichung von NSC 631570 zur signifikanten Verminderung der Harnstoffkonzentration und Erhöhung des Beta-2-Mikroglobulins im Serum (235). Bei der Untersuchung mit einer geringeren Dosis Ethylenglykol (2,5 g/kg) wurde die erhöhte Serumkonzentration von Beta-2-Mikroglobulin beobachtet (240).

An den Ratten mit akuter Alkoholvergiftung (Methanol 4,5 g/kg intraperitoneal, Ethanol 3 g/kg intraperitoneal oder Ethylenglykol 3,5 g/kg intraperitoneal) wurde die Wirkung von NSC 631570 (28 mg/kg intraperitoneal Einzeldosis oder 10 Tage Verabreichung) auf die Transaminasenaktivität (AST und ALT) und Konzentration von Alpha-Fetoprotein (AFP) im Serum untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe führte die einmalige Verabreichung von NSC 631570 zur Senkung der erhöhten AFP-Konzentration (mit Ausnahme der Ethylenglykol-Gruppe). Bei der 10-tägigen Verabreichung von NSC 631570 erhöhte sich die AFP-Konzentration in Serum. Andere Parameter waren unverändert im Vergleich zur Kontrollgruppe (237).

Um die Wirkung von Ukrain auf bestimmte chemische Parameter bei der Methanolintoxikation zu untersuchen, wurden die Ratten Wistar verwendet. Die 10-tägige Behandlung mit Ukrain hat die negativen Folgen der Methanolvergiftung gemildert, was sich als die Normalisierung der erhöhten Blutspiegel von Beta-2-Mikroglobulin und Harnstoff äußerte (196, 227, 228).

In einer Reihe von Experimenten wurde die Wirkung von Ukrain bei der 6-wöchigen Gabe an Kaninchen untersucht (so genannte subakute Toxizität).

Die tägliche Behandlung in drei verschiedenen Dosierungen hat keine Auswirkungen auf die Organenmorphologie und Körpergewicht der Tiere verursacht. Im Blutbild hat sich die Anzahl von roten sowie weißen Blutkörperchen nicht geändert. In der hoch dosierten Gruppe sind die Prozentanteile der Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen gestiegen. Die chemischen Parameter wurden nicht beeinflusst mit der Ausnahme vom Anstieg des Harnstoffs und der Harnsäure (124).

Unter Geschlechtshormonen, Estradiol ist in einigen Gruppen gestiegen und Testosteron ist in Männchen der Gruppe mit niedrigsten Dosierung gestiegen. In Weibchen wurde der Anstieg von Progesteron nur in der Gruppe mit höchster Dosierung beobachtet (125).

Ukrain verursachte den Anstieg von Schilddrüsenhormonen bei Männchen. Bei Weibchen ist nur Triiodthyronin gestiegen und Thyroxinspiegel blieb unverändert (126).

NORMALISIERUNG DES STOFFWECHSELS

Knochenstoffwechsel und Osteoporose

Eine weitere Reihe von Tierversuchen wurde der Wirkung von Ukrain auf die Knochendichte und Mineralstoffwechsel gewidmet.

Bei einem 6-monatigen Versuch an weiblichen Ratten mit entfernten Eierstöcken wurde gezeigt, dass NSC 631570 die Entwicklung von einigen Anzeichen der frühen Osteoporose verhindert (78). Die Blutparameter und Transaminasenaktivität in der mit NSC 631570 behandelten Gruppe unterschieden sich nicht von jenen in der Kontrollgruppe (79). Die Konzentrationen von Prolaktin und Progesteron waren erhöht, diejenigen von Kortikosteron und Aldosteron – vermindert im Vergleich mit der operierten Gruppe ohne Gabe von NSC 631570 (57, 80).

Die Behandlung von reifen Rattenweibchen mit Ukrain in hoher Dosierung hat keine negative Auswirkung auf die Knochenmineraldichte ausgeübt. Eine leichte Verminderung des Knochenmineralinhaltes wurde beobachtet (128).

Bei der periodischen 3-monatiger Behandlung mit Ukrain in hohen Dosierungen der Rattenweibchen, welchen Eierstöcke entfernt wurden, hat sich die Knochenmineraldichte verringert (129).

Die Wirkung von NSC 631570 auf den Knochenstoffwechsel wurde in einem Übersichtsartikel, basierend auf den Versuchen mit Ratten, behandelt. Der Autor stellt fest, dass dieses Präparat insbesondere die Estrogen-abhängige Mechanismen beeinflusst und schützend gegen die Osteoporose wirkt (174).

In einer Reihe von Experimenten wurde Rattenoberschenkelknochen als Modell für die Erforschung der langzeitigen (3 Monate) Wirkung von Ukrain auf diverse Knochenparameter. Es wurde festgestellt, dass Ukrain bei lang dauernder Anwendung auch in höheren Dosierungen die Knochenkraft sowie die Knochendichte nicht verminderte (175, 176).

Es wurde auch untersucht, wie sich die Intensität des Elektronenspinresonanzsignals an intakten Ratten und jenen nach der Eierstockentfernung nach der Gabe von Ukrain in verschiedenen Dosierungen ändert. Die Intensität des Signals korreliert direkt mit der Menge der freien Radikale im Gewebe. Die Signalintensität war am niedrigsten in der eierstocklosen Gruppe und höchster Ukrain Dosierung und am höchsten in den intakten Ratten bei niedrigsten Dosierung (177).

An intakten weiblichen Ratten wurde die Wirkung von Ukrain auf jene Hormone untersucht, welche den Calciumstoffwechsel regulieren. In der Gruppe mit der höchsten Dosierung sanken die Serumspiegel von Kortikosteron (signifikant) und Progesteron (nichtsignifikant). In der Gruppe mit der niedrigsten Dosierung von Ukrain stieg der Serumspiegel von Parathormon signifikant. Die Serumwerte von Calcitonin wurden von Ukrain in keiner Dosisgruppe beeinflusst (223).

Die Wirkung von Ukrain auf die gleichen Hormone wurde auch bei den weiblichen Ratten mit entfernten Eierstöcken untersucht. In der Gruppe mit der mittleren Dosierung von Ukrain sank die Serumkonzentration von Corticosteron. Es gab keine anderen Veränderungen in Hormonwerten in allen Dosisgruppen (224).

In den Versuchen an männlichen Ratten Wistar, bestrahlt mit den Mikrowellen 53,57 MHz für 14 Tage, wurde festgestellt, dass NSC 631570 praktisch keinen Effekt auf die Wasserkonzentration sowie organische und anorganische Phasen in Beckenknochen hatte verglichen mit der bestrahlten Kontrollgruppe (232).

DIE WIRKUNG AUF VERSCHIEDENE ENZYME

In den Versuchen an Leberzellen wurde gezeigt, dass Ukrain die Aktivität der Alkoholdehydrogenase inhibiert (178).

Es wurde auch die Wirkung von Ukrain auf die Aktivität von Trypsin-ähnlichen Enzymen erforscht (183, 222).

Die Wirkung von Ukrain auf die Konzentration des vasoaktiven intestinalen Peptides (VIP) wurde an dem Diabetesmodell in Mäusen und an intakten Tieren untersucht. Dabei hat Ukrain keinen Einfluss auf die VIP-Konzentration bei intakten Mäusen ausgeübt. Bei diabetischen Mäusen hat die 10-tägige Verabreichung von Ukrain in der kleinsten der angewendeten Dosierungen eine signifikante Steigerung der VIP-Konzentration hervorgerufen (194, 225).

In Experimenten an Rattenleber haben die Forscher festgestellt, dass Ukrain (neben Chelidonin) unter den untersuchten Substanzen das Enzym Monoaminoxidase am stärksten hemmte, was auf seine antidepressive Eigenschaften hindeutet (197).

In einer Übersicht haben die Forscher die Arbeiten über die Wirkung von Ukrain auf den Aminosäurenstoffwechsel zusammengefasst. Sie weisen darauf hin, dass Ukrain verschiedene Wirkungen auf die Aminosäurenpools im Patientenkörper und im malignen Tumor haben (213).

Eine Reihe von Experimenten an Ratten wurde der Wirkung von Ukrain auf diverse Leberenzyme gewidmet. In einem Experiment wurden die Auswirkungen einer 7-tägigen Behandlung mit Ukrain auf die Lipidperoxidation und die antioxidative Funktion der Rattenleber untersucht. Bei der täglichen Dosis 2 mg/kg Ukrain war der Serumspiegel des reduzierten Glutathions um 25% und die antioxidative Serumaktivität um 49% vermindert. Gleichzeitig erhöhte sich die Glutathionreduktase-Aktivität in der postmitochondrialen Fraktion der Rattenleber um 43% verglichen mit der Kontrollgruppe. Es gab keine Aktivierung der Lipidperoxidation nach der Verabreichung von Ukrain 2 mg/kg und die Aktivität von Katalase sowie Peroxidase unterscheideten sich nicht von jener in der Kontrollgruppe. Die Autoren schlagen eine Hypothese vor, wonach Ukrain einen oxidativen Stress im Tumor verursacht, was zur Apoptose führt (214).

Weiters wurden die Effekte von Ukrain auf jene hepatischen Enzyme untersucht, welche an der Metabolisierung von Arzneien beteiligt sind. Nach der 6-tägigen Behandlung mit der täglichen Dosis 2 mg/kg stieg die Aktivität von Aminopyrin-N-Demethylase um 35% und jene von Glutathion-S-Transferase um 55%. Die Konzentrationen von mikrosomalem Zytochrom-P450 und b5 sowie die Ethylmorphine-N-Demethylierungsrate sind unverändert geblieben (215).

WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN MEDIKAMENTEN UND THERAPIEMETHODEN

Nichtopioid-Analgetika

An Mäusen und Ratten wurde die Wechselwirkung von NSC 631570 und Aminophenazon untersucht. Dabei hat sich herausgestellt, dass NSC 631570 die schmerzstillende Wirkung von Aminophenazon auf verschiedene Weise beeinflusst. Im „Writhing syndrome“-Test in Mäusen sowie im „Tail-flick“-Test in Ratten wurde die antinoceptive Wirkung des Analgetikums potenziert, dagegen im „Hot-plate“-Test wurde die schmerzstillende Wirkung von Aminophenazon reduziert (20).

Die schmerzstillende Wirkung von Ukrain wurde in den Versuchen an Mäusen von den Inhibitoren des Enzyms Stickstoffmonoxid-Synthase verstärkt. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der endogene Stickstoffmonoxid (NO) die schmerzstillende Wirkung von Ukrain modifizieren kann (130).

Opioid-Analgetika

Die Untersuchungen an Mäusen und Ratten haben ergeben, dass NSC 631570 die antinoceptive Wirkung von Opiaten modifiziert. Zum Beispiel, NSC 631570 potenzierte die schmerzstillende Wirkung von Morphin im „Hot-plate“-Test und im „Tail-flick“-Test, reduzierte aber diese im „Writhing-syndrome“-Test in Mäusen (35).

In den Untersuchungen an Mäusen wurde herausgefunden, dass NSC 631570 bei 10-tägiger intraperitonealer Verabreichung in hoher Dosierung eine schmerzstillende Wirkung hat. Gleichzeitig wurde festgestellt, dass die kombinierte Verabreichung von Morphin und NSC 631570 ihre schmerzstillende Wirkung gegenseitig vermindert. Die Autoren empfehlen, kombinierte klinische Anwendung dieser Präparate zu vermeiden (85, 86).

Die schmerzstillende Wirkung von Ukrain wurde in den Versuchen mit Mäusen vom Präparat Naltrexon, einem reinen Opioidantagonist, der als kompetitiver Antagonist an allen Opioidrezeptoren wirkt, komplett aufgehoben (131).

Streptozotocin

Das Streptozotocinmodell in Ratten wurde verwendet, um zu erforschen, wie sich die Leber- und Nierenfunktion unter dem Einfluss von NSC 631570 bei diesen Tieren ändert. Die 10-tägige Gabe von Ukrain an die Streptozotocinratten hat den Blutspiegel von Kreatinin nicht geändert, den Harnstoffblutspiegel aber erhöht. Die Autoren kommen zum Schluss, das Ukrain und Streptozotocin nicht kombiniert werden sollen (195, 226, 239).

Porphyrinderivate

In den Versuchen an Maussarkom, Brustkarzinom, menschlichen Kolonkarzinom und Melanomzelllinien wurde gezeigt, dass NSC 631570 und Porphyrinderivate der Aminosäuren eine synergistische Wirkung gegen die Krebszelllinien haben (53, 83).

Antiepileptika

An Albino-Mäusen wurde die Wechselwirkungen von NSC 631570 und verschiedenen Antiepileptika wie Diazepam, Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Phenobarbital und Valproat untersucht. NSC 631570 hat die protektive Wirkung von Valproat potentiert, wenngleich die Effekte anderer Antikonvulsanten unbeeinflusst waren (34).

Endovaskuläre Lasertherapie / photodynamische Therapie

Die endovaskuläre Therapie als Teil der photodynamischen Therapie (PDT) ist eine neue Methode für systemische Laserbehandlung und Energieabgabe an den menschlichen Körper. Für therapeutische Zwecke werden rote, infrarote, grüne und blaue Laserstrahlen verwendet. Der intravenös applizierte Photonenstrahl bewirkt verbesserte Mikrozirkulation, aktiviert das Immunsystem und Mitochondrien. In letzter Zeit wird NSC 631570 dabei als Photosensibilisator eingesetzt (Weber M, "The intravenous laser blood irradiation, a new therapeutic approach in immunology and cancer therapy", 2nd International Conference on Drug Discovery and Therapy, SL-341, Dubai, UAE, 2010).

NSC 631570 wurde den Patienten mit rheumatischen Erkrankungen oder häufigen Infektionen verabreicht. In den Lymphozyten beider Patientengruppen sowie der Kontrollgruppe wurden IgG-Expression, Proliferationsmarker Ki-67 und andere Markermoleküle gemessen. Keine signifikanten Veränderungen waren in der Kontrollgruppe zu merken, wohingegen in der mit NSC 631570 behandelten Gruppe sind die IgG- und Ki-67-Werte signifikant gestiegen. Ein weiterer Anstieg der Expression von Markermolekülen wurde mit der Anwendung von endovaskulärer Lasertherapie auf niedriger Energiestufe. Zirkulierende Tumorzellen von Krebspatienten wurden mit NSC 631570 inkubiert. Patienten wurden mit NSC 631570 allein oder kombiniert mit dem endovaskulären Laser behandelt. Die Reduktion der Tumormasse wurde in beiden Gruppen erreicht, aber in der Kombinationsgruppe war diese Wirkung mehr ausgeprägt (Andrae F, „Ukrain based laser therapy in oncology“, 2nd International Conference on Drug Discovery and Therapy, SL-274, Dubai, UAE, 2010).

Ozon

Aus Erfahrung ist bekannt, dass Ukrain nicht mit der Ozontherapie kombiniert werden sollte. Im Allgemeinen ist Ukrain am besten als Monotherapie anzuwenden, andere Behandlungsmethoden können in den Pausen zwischen den Therapiezyklen angewendet werden.

In einer Pilotstudie wurde eine Methode ausgearbeitet, wie man eine optimale Dosierung für die Therapie mit Ukrain (dasselbe auch für Interferon-alpha) wählt. Die Methode basiert auf der Bestimmung des Verhältnisses SS/SH-Gruppen im Blut (138).

In seinem Vortrag beim 5. Wiener Dialog über Ganzheitsmedizin berichtete Dr. Aschhoff über seine Erfahrungen in der Behandlung mit Ukrain. Zusammenfassend haben sich folgende Erfahrungswerte ergeben: deutliche Verbesserung der Lebensqualität; nebenwirkungsfreie Behandlung; Einsetzbarkeit selbst bei Kindern; großes Behandlungsspektrum (142).

II. UNBEDENKLICHKEIT

In therapeutischer Dosis hat das Produkt keine schädlichen Nebenwirkungen, es schädigt keine blutbildenden Organe oder andere rasch proliferierende Gewebe und greift nur bösartige Zellen an. Wegen seines sehr hohen therapeutischen Index von 1250 im Gegensatz zu allgemeinen Zytostatika, welche einen therapeutischen Index von 1,4 - 1,8 haben, besteht keine Gefahr einer Überdosierung bei der UKRAIN Therapie. (Therapeutischer Index ist ein Maß der relativen Sicherheit eines Arzneimittels, ausgedrückt als das Verhältnis der tödlichen oder toxischen Dosis zu der therapeutisch wirksamen Dosis. Aus dem „Kurzen Glossar chemischer und biochemischer Begriffe“, Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/glossary/de>). Dank des sehr hohen therapeutischen Index verursacht UKRAIN keine Nekrosen bei intramuskulärer Verabreichung, was in der Phase I Studie an gesunden Probanden bewiesen wurde (37).

Österreichisches Forschungszentrum Seibersdorf ist die führende österreichische Forschungseinrichtung im Bereich Lebenswissenschaften und ist jetzt ein Teil des Austrian Institut of Technology (kurz: AIT) - der größten außeruniversitären Forschungseinrichtung in Österreich.

In Seibersdorf werden die toxikologischen Untersuchungen nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft und entsprechend der GLP-Richtlinien (Gute Laborpraxis) durchgeführt. Folgende GLP-konforme Studien mit NSC 631570 wurden in ARCS durchgeführt.

Akute Intravenöse Toxizität mit Ratten

Die Studie wurde im Einklang mit der EC-Richtlinie 92/69 und der OECD-Richtlinie 401 durchgeführt. Die Testsubstanz wurde unverdünnt als langsame intravenöse Injektion männlichen und weiblichen Ratten Him:OFA in der Dosierungen 33 mg/kg, 57 mg/kg oder 100 mg/kg (nur Weibchen) Körpergewicht (KG) verabreicht. Die Verabreichung hat unmittelbare Wirkungen verursacht, welche, wenn nicht letal, führten zur fast kompletten Genesung. Die wahrscheinlichste Todesursache war eine pH- oder Ionenverschiebung im Blut. Männchen waren mehr anfällig als Weibchen. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie, die LD50 (intravenös) von NSC 631570 war als 43 mg/kg KG für Männchen und 76 mg/kg KG für Weibchen ermittelt.

Akute Intravenöse Toxizität mit Mäusen

Die Studie wurde im Einklang mit der Direktive 92/69/EEC und der OECD-Richtlinie 401, 1987 durchgeführt. NSC 631570 wurde mittels langsamer intravenöser Injektion männlichen 3 Gruppen von 5 männlichen und 5 weiblichen Him:OF1 SPF Mäusen in der Dosierungen 33 mg/kg, 74 mg/kg und 165 mg/kg KG verabreicht. Alle Tiere in der Hochdosisgruppe sowie 2 Männchen und 3 Weibchen in der mittleren Dosisgruppe sind gestorben. Alle anderen Tiere überlebten bis 14 Tage nach der Verabreichung und waren normal am Ende der Studie. Alle Tiere waren normal bei der pathologischen Untersuchung. Es hat keinen merklichen

Geschlechtsunterschied in der Reaktion auf die Testsubstanz gegeben. Basierend auf den Ergebnissen der Studie wurde die LD50 (intravenös) als 80 mg/kg KG für Männchen und 68 mg/kg KG für Weibchen berechnet.

Akute intramuskuläre Toxizität mit Ratten

Das Ziel dieser Studie war die toxischen Wirkungen von NSC 631570 nach einer einmaligen intramuskulären Verabreichung an Ratten zu untersuchen. Die Studie wurde im Einklang mit der EC-Direktive 87/176/EWG sowie der OECD-Richtlinie 401, soweit diese für die intramuskuläre Verabreichung von Bedeutung waren, durchgeführt. Die Testsubstanz war unverdünnt als intramuskuläre Injektion an 5 männliche und 5 weibliche Him:OFA Ratten in der technisch höchst möglichen Dosis für die geplante Verabreichungsweise, d.h. 150 mg Aktivsubstanz pro kg KG. Alle Tiere überlebten bis zum vorgesehenen Endzeitpunkt der Studie. Die Körpergewichtszunahme war nicht beeinträchtigt. Sedierung und mehr ausgeprägte gestörte Lokomotorik war am Tag der Verabreichung bemerkbar. Lokale Änderungen an der Injektionsstelle (Krusten) waren bei etwa der Hälfte aller Tiere vorhanden. Es gab keinen Geschlechtsunterschied in der Reaktion auf die Testsubstanz. Die Autoren kommen zur Schlussfolgerung, dass die intramuskuläre Injektion von NSC 631570 in der technisch höchst möglichen Dosis einige vorübergehende Symptome von unwesentlicher klinischer Bedeutung bewirkt hat, ansonsten aber gut toleriert wurde und nicht lebensgefährlich war. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie war die LD50 (intramuskulär) von NSC 631570 als > 150 mg/kg KG berechnet.

Akute orale Toxizitätsstudie mit Ratten

Das Ziel der Studie war es, die toxischen Wirkungen von NSC 631570 nach der einmaligen oralen Verabreichung an Ratten zu untersuchen. Die Studie wurde entsprechend der EC-Direktive 92/69 und der OECD-Richtlinie 401 durchgeführt. NSC 631570 Konzentrat war unverdünnt einmalig mittels Magenintubation an 3 Gruppen von 5 weiblichen Him:OFA Sprague Dawley Ratten und an 1 Gruppe männlicher Sprague Dawley Ratten in den Dosierungen 450 mg/kg KG, 810 mg/kg KG und 1500 mg/kg KG (Weibchen) sowie nur 810 mg/kg KG (Männchen) verabreicht. Alle Weibchen in der höchsten Dosierungsgruppe verstarben am Tag der Verabreichung. Alle Weibchen in beiden anderen Dosierungsgruppen sowie alle Männchen überlebten bis zum vorgesehenen Studienbeendigung. Alle Tiere der mittleren und der hohen Dosierungsgruppen waren mit den meisten Symptomen am Tag der Verabreichung der Testsubstanz beeinträchtigt. Die Wirkungen haben maximal 3 Tage nach der Verabreichung gedauert. Alle überlebten Tiere waren normal am Ende der Studie. Es gab keinen Geschlechtsunterschied in der Reaktion auf die Testsubstanz.

Fazit: die Testsubstanz hat sofortige Folgen hervorgerufen, welche, wenn nicht letal, bald zu einer fast kompletten Genesung führten. Die LD50 (oral, Weibchen) was als 1110 mg/kg KG berechnet.

Lokale Verträglichkeit

NSC 631570 wurde als langsame intravenöse, intraarterielle, paravenöse oder intramuskuläre Injektion an je 2 männliche und 2 weibliche Kaninchen per Verabreichungsweg gegeben. Isotonische Kochsalzlösung wurde entsprechend ins andere Ohr oder den Muskel jeden Tiers als Kontrolle injiziert. NSC 631570 wurde als intravenöse oder intraarterielle Injektion gut vertragen. Die paravenöse Verabreichung hat eine milde lokale Reizung verursacht, und die intramuskuläre Injektion hat eine milde bis moderate Entzündung hervorgerufen. Es gab keinen Geschlechtsunterschied in der Reaktion auf die Testsubstanz.

Mikronukleustest mit Mäusen

Die Studie wurde durchgeführt, um eine mögliche Bildung von Mikronuklei infolge der Wirkung von NSC 631570 als Folge der chromosomalen Beschädigung an dem mitotischen Apparats in einem System *in vivo*. NSC 631570 wurde mit der isotonischen Kochsalzlösung verdünnt und einmalig in der Dosis 1,25, 2,50 oder 5,00 ml/kg KG intravenös an drei Gruppen von je 5 männlichen und 5 weiblichen Mäusen Crl:NMRI BR verabreicht. Zusätzlich wurde eine Hochdosisgruppe (ein Männchen und ein Weibchen) als Reserve in die Studie aufgenommen, um die möglicherweise ungeplant verstorbene Tiere in der Hochdosisgruppe zu ersetzen. Zwei negative Kontrollgruppen (isotonische Kochsalzlösung) und eine positive Kontrollgruppe (Thiotepa) wurden auch in die Studie aufgenommen. Die Aufbereitung der Knochenmarkzellen und deren Untersuchungen wurden entsprechend der OECD-Richtlinie 474 durchgeführt.

Alle Tiere haben bis zur vorgesehenen Opferung überlebt. Thiotepa (positive Kontrollgruppe) bewirkte Zytotoxizität und Mikronukleibildung in den polychromatischen Erythrozyten. NSC 631570 hat keine zytotoxische Wirkungen ausgeübt, alle Daten waren im Bereich der historischen negativen Kontrolldaten. Es gab keine signifikanten Unterschiede in normochromen Mikronukleus-Erythrozyten (NME) zwischen den Tieren beider Geschlechter in Testgruppen und entsprechenden negativen Kontrollgruppen, sowohl nach 24, als auch 38 Stunden nach der Verabreichung. Ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Anzahl der polychromatischen Mikronukleus-Erythrozyten (PME) gab es in allen Gruppen bei allen Dosierungen. Die Raten von PME waren zu beiden Probenahmezeitpunkten im Referenzbereich der historischen negativen Kontrollgruppen. Es wurde kein Geschlechtsunterschied im Ansprechen auf die Testsubstanz festgestellt. Die Autoren kommen zum Schluss, dass NSC 631570 in der Dosierung bis zu 5 mg/kg KG keine Zytotoxizität gegenüber Knochenmark ausübt und keine Mikronuklei in den polychromatischen Mikronukleus-Erythrozyten in Mäusen beider Geschlechter in den verwendeten Dosierungen produziert (OEFZS-L-0225, November 1999).

***Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Test**

NSC 631570 wurde im *Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Test (Ames-Test) auf mutagene Aktivität gemäß der Richtlinie OECD 471 und EEC 92/69 Teil B14 geprüft. Die Testsubstanz wurde in einem Breiten Konzentrationsbereich entsprechend der direkten

Plattenaufnahme-Methode mit und ohne externe Metabolisierungssystem S9-mix. Die Bakterienstämme *S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100, and TA1535 wurden als Testsystem verwendet. Negative sowie positive Kontrollgruppen wurden einbezogen und eine unabhängige Wiederholung des Experiments wurde durchgeführt. Die Testsubstanz war nicht toxisch gegenüber den eingesetzten Bakterienstämmen. Den Ergebnissen der Studie zufolge NSC 631570 ist nicht mutagen im Ames-Test mit den Stämmen TA97a, TA98, TA100, TA102, and TA1535 (OEFZS-L-0003, Januar 1999).

Lebertoxizität

Da die Ausgangsstoffe für die Herstellung von NSC 631570 – Schöllkrautalkaloide und Thiotepa toxisch für die Leberzellen sind, wurde eine Studie zur Untersuchung der möglichen toxischen Wirkungen von NSC 631570 auf die Leber veranlasst. Die Studie wurde in Ratten durchgeführt und hat bestätigt, dass NSC 631570 die Leber nicht schädigt (Müller 2004, Originalbericht).

Andere Toxizitätsstudien

Viele anderen Toxizitätsstudien wurden mit NSC 631570 in Osteuropa durchgeführt (15, 16, 105, 123, 127).

Die ersten toxikologischen Untersuchungen wurden an Mäusen Albino Swiss sowie Ratten Wistar durchgeführt. NSC 631570 wurde intraperitoneal in der Dosierung 0,025, 0,05 und 0,1 von LD50 (d.h. 4,75, 9,5 und 19 mg/kg bei Mäusen und 7, 14 und 28 mg/kg bei Ratten) einmal täglich während 3 Monaten verabreicht.

Die Behandlung hat die Gewichtszunahme bei Tieren in allen Dosierungsgruppen nicht beeinflusst. Die Lokomotorik wurde in den Gruppen mit niedriger Dosierung nicht verändert. In Ratten wurde die spontane lokomotorische Aktivität in den Dosierungsgruppen 14 und 28 mg/kg sowie in Mäusen in den Dosierungsgruppen 9,5 und 19 mg/kg unterdrückt.

Die Behandlung hat keinen Einfluss auf das Organengewicht ausgeübt mit Ausnahme von Milz bei Ratten, wo das Gewicht bis zu 3mal höher war als in der Kontrollgruppe (29). Bei den Untersuchungen der Katecholaminen im Hirn wurde festgestellt, dass im Vergleich zu den Kontrollgruppen die 3monatige Behandlung mit NSC 631570 in mittlerer und höherer Dosierung die Dopaminkonzentration sowohl bei Mäusen als auch bei Ratten verringerte. Die Konzentrationen von Noradrenalin, 5-Hydroxytryptamin und 5-Hydroxyindolacetat sind unverändert geblieben (29). Die einmalige Verabreichung hat keinen Einfluss auf die Prolaktinkonzentration in Serum von Ratten. Hingegen war die Serumkonzentration von Prolaktin bei der 3monatigen Verabreichung von NSC 631570 in allen Dosierungsgruppen erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe (32).

In männlichen sowie weiblichen Ratten und Mäusen hat die Behandlung mit der mittleren und höchsten Dosierung ähnliche Änderungen bewirkt: die Steigerung der Leukozytenzahl und die Abnahme der Trombozytenzahl. Die Änderungen des Leukogramms wurden ebenso beobachtet, nämlich Steigerung der Lymphozyten und Abnahme der segmentkernigen

Neutrophilen. Keine signifikanten Änderungen in den Rotblutwerten wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet (33).

Keine Änderungen wurden auch in der Transaminasenaktivität bei Ratten beobachtet. In Mäusen, Steigerung der ALT- und AST-Aktivität ist in den Gruppen mit mittleren und höchsten Dosierung eingetreten. Eine leichte Abnahme des Gesamtproteinwerts wurde bei männlichen Mäusen in den Gruppen 9,5 und 19,5 mg/kg beobachtet, bei weiblichen Mäusen – nur in der 19 mg/kg Gruppe. Die einmalige Verabreichung der Testsubstanz hat keine Änderungen der untersuchten Parameter bewirkt (31).

In den Untersuchungen an Hamsterzellen wurde festgestellt, dass NSC 631570 nicht mutagen sowie nicht genotoxisch wirkt und keine morphologischen Zelltransformationen auslöst (19).

In den Versuchen an Mäusen und Meerschweinchen wurde bewiesen, dass NSC 631570 keine anaphylaktische Sensibilisierung auslöst (23).

In Ratten hat NSC 631570 keine embryotoxische oder teratogene Wirkung ausgeübt. In Hamstern wurde die embryotoxische Wirkung bei der sehr hohen Dosierung von 28 mg/kg KG beobachtet (30).

In einer Studie an männlichen Ratten Wistar haben die Forscher festgestellt, dass die 6-tägige Verabreichung in beiden Dosierungen 1 mg/kg und 2 mg/kg keine signifikanten Veränderungen in folgenden Parameter bewirkte: Albumin, Mucopolysaccharide, Aktivität der Aminotransferasen, Thymoltest. Ebenfalls unbeeinflusst im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Morphologie des Lebergewebes. Signifikant niedriger war die Blutkonzentration von mittleren Molekülen (216).

In der Arbeit an Ratten Wistar mit implantiertem wurde herausgefunden, dass Ukrain die Anzahl von Thiolgruppen in den Tumorphomogenaten reduzierte (121).

PHARMAKOKINETIK

Um den Plasmaspiegel und die pharmakokinetische Parameter von Ukrain bei intravenöser Verabreichung zu bestimmen, wurde zuerst die Methode für seine Bestimmung im Plasma entwickelt (152).

Dies ermöglichte in weiterer Folge eine Studie der Pharmakokinetik von Ukrain in Ratten. Es zeigte sich, dass das Tumorgewebe und die Leber die stärkste Affinität für Ukrain hatten. Im Gehirn- und Muskelgewebe hat sich das Präparat am wenigsten akkumuliert (153).

BIOPHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN

Die Untersuchungen mit physischen Methoden (Spektrometrie, Mikroskopie in polarisierendem Licht) haben ergeben, dass NSC 631570 resistent gegen die Einwirkung vom

UV-Licht mittlerer Intensität ist. Die Absorptionspeaks 210 und 230 nm können zum Nachweis des Präparates im Plasma verwendet werden (50, 81).

In den Untersuchungen an Rattenleberhomogenaten wurde der Sauerstoffverbrauch mittels Polarographie gemessen. Die Zugabe von NSC 631570 bewirkte komplexe Redoxreaktionen im Substrat, was von der NADP-induzierten Oxidation abhängig war (82).

III. QUALITÄT

Der Qualitätsnachweis ist im Pharmacopoea Austriaca VIII und im Deutschen Arzneibuch, 6. Ausgabe ausreichend beschrieben.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Nowicky JW. *New Immuno-stimulating anti-cancer preparation 'Ukrain'*. 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna, 28th August to 2nd September, 57, 1983, PS 12 5 33/A-6, part 288.
- (2) Nowicky JW. *Cancer Treatment Using Anticancer Preparation Alkaloid Derivative Ukrain*. IV Mediterranean Congress of Chemotherapy, 19-25 October 1984, Rhodos, Greece, Chemioterapia, Supplement to n. 2, Volume 4, 1169, April 1985.
- (3) Nowicky J, Greif M, Hamler F, Hiesmayr W, Staub W. *Biological Activity of Ukrain in Vitro and in Vivo*. V Mediterranean Congress of Chemotherapy. 26 October-1 November 1986 Cairo, Egypt, Chemioterapia, Supplement to n. 2, Volume 6, 683, June 1987.
- (4) Nowicky JW, Greif M, Hamler F, Hiesmayr W, Staub W. *Macroscopic UV-Marking through Affinity*. Journal of Tumor Marker Oncology, Volume 3, Number 4, 463, 1988.
- (5) Nowicky J, Hiesmayr W, Nowicky W. *Sensitisation for Specific Lysis in Target-Effektor-System with Derivatives of Chelidonium majus Alkaloids - Ukrain*. Extracted from the Proceedings of the 16th International Congress of Chemotherapy; 852. 1, June 1989, Israel.
- (6) Nowicky JW. *Biological and physiological effects of Ukrain*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Supplement Vol. 116, A3. 112. 46, 1990.
- (7) Slesak B, Nowicky JW, Harlozinska A. *In vitro effect of thiophosphoric acid derivatives from Chelidonium majus L. on normal lymphocyte subpopulations*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Supplement Vol. 116, A3. 112. 50, 1990.
- (8) Liepins A. *Enhancement of cell mediated lysis of tumor cells by Chelidonium majus L. Alkaloids (Ukrain)*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Supplement Vol. 116, A3. 118. 10, 1990.
- (9) Nowicky JW, Liepins A, Zbroja-Sontag W, Staniszewski A, Danilos J. *Evaluation of clinical studies of Ukrain in cancer patients*. Art:Bar.206, Zona:Barcel-fos, 29-Nov-90,09:37:310.
- (10) Nowicky JW, Staniszewski A, Zbroja-Sontag W, Slesak B, Nowicky W, Hiesmayr W. *Evaluation of Thiophosphoric acid alkaloid derivatives from Chelidonium Majus L. ("Ukrain") as an immunostimulant in patients with Various Carcinomas*. Drugs Exptl. Clin. Res., XVII(2) 139, 1991.
- (11) Nowicky JW, Liepins A, Slesak B, Staniszewski A, Harlozinska-Szmyrka A, Zbroja-Sontag W, Danilos J. *Evaluation of clinical studies of Ukrain in cancer patients*. Journal of Chemotherapy, Supplement n. 4, 522, 1991.
- (12) Liepins A, Nowicky JW. *Ukrain is Selectively Cytostatic and/or Cytotoxic to Human Tumor and HIV-Infected Cells but not to Human Normal Cells*. Recent Advances in Chemotherapy, Anticancer Section, Proceedings of the 17th International Congress of Chemotherapy, Berlin, 2660, 1991.
- (13) Vatanasapt V, Wongpratoom W, Mairiang P, Mairiang E, Chaiyakam C, Buddhisawasd V, Pairojkul C, Nowicky JW. *Preliminary report on clinical experience in the use of Ukrain*. Thai Cancer Journal, Volume 17 No. 1-2, 20, 1991.
- (14) Nowicky JW, Liepins A, Staniszewski A, Slesak B, Nowicky W, Hiesmayr W. *The malignotoxic and immune modulating property of the alkaloid derivative Ukrain*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Suppl. Vol. 118, V1. 09. 05, 1992.

- (15) Kleinrok Z, Jagiello-Wojtowicz E, Matuszek B, Chodkowska A. *Basic Central Pharmacological Properties of Thiophosphoric acid alkaloid derivatives from Chelidonium Majus L.* Pol. J. Pharmacol. Pharm., Vol. 44, 227, 1992.
- (16) Remiszewska M, Wutkiewicz M, Jastrzebski Z, Czyzewska-Szafran H, Danysz A. *Pharmacological Effects of Ukrain in Rats and Rabbits.* Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research, Vol. 49 no. 4, 43, 1992.
- (17) Liepins A, Nowicky JW. *Activation of Spleen Cell Lytic Activity by the Alkaloid Thiophosphoric Acid Derivative: Ukrain.* International Journal of Immunopharmacology, 14, 8, 1437-1442, 1992.
- (18) Slesak B, Nowicky JW, Harlozinska A. *In Vitro Effects of Chelidonium Majus L. Alkaloid Thiophosphoric Acid Conjugates (Ukrain) on the Phenotype of Normal Human Lymphocytes.* Drugs Exptl. Clin. Res., XVIII, 17, 1992.
- (19) Chlopkiewicz B, Marczevska J, Ejchart A, Anuszevska E, Kozirowska J. *Evaluation of Mutagenic; Genotoxic and Transforming Properties of Ukrain.* Drugs Exptl. Clin. Res., XVIII, 31, 1992.
- (20) Kleinrok Z, Jagiello-Wojtowicz E, Nowicky JW, Chodkowska A, Feldo M. *Interaction between Ukrain and Aminophenazone in Analgesic Test in Rodents.* Drugs Exptl. Clin. Res., XVIII, 97, 1992.
- (21) Musianowycz J, Judmajer F, Manfreda D, Spängler P, Albrecht H, Hoffmann J, Meijer D. *Clinical Studies of Ukrain in Terminal Cancer Patients (Phase II).* Drugs Exptl. Clin. Res., XVIII, 45, 1992.
- (22) Danilos J, Zbroja-Sontag W, Baran E, Kurylcio L, Kondratowicz L, Jusiak L. *Preliminary studies on the effect of Ukrain (Tris {2- {[5BS-(5BA,6B, 12BA)]-5B,6,7,12B,13,14-hexahydro-13-methyl[1,3]benzodioxolo [5,6-C]-1-3-dioxolo[4,5,-i]phenanthri-dinium-6-ol]-ethaneaminyll } phosphinesulfide·6HCl) on the immunological response in patients with malignant tumours.* Drugs Exptl. Clin. Res., XVIII, 55, 1992.
- (23) Wyczolkowska J, Czuwaj M, Maslinski C. *The immunomodulating preparation Ukrain does not induce anaphylactic sensitization in mice and guinea pigs.* Drugs Exptl. Clin. Res., XVIII, 35, 1992.
- (24) Nowicky JW, Manolakis G, Meijer D, Vatanasapt V, Brzosko WJ. *Ukrain both as an anticancer and immunoregulatory agent.* Drugs Exptl. Clin. Res., XVIII, 51, 1992.
- (25) Staniszewski A, Slesak B, Kolodziej J, Harlozinska-Szmyrka A, Nowicky JW. *Lymphocyte subsets in patients with lung cancer treated with thiophosphoric acid alkaloid derivatives from Chelidonium majus L. (Ukrain).* Drugs Exptl. Clin. Res., XVIII, 63, 1992.
- (26) Sotomayor E, Rao K, Lopez DM, Liepins A. *Enhancement of macrophage tumouricidal activity by the alkaloid derivative Ukrain. In vitro and in vivo studies.* Drugs Exptl. Clin. Res., XVIII, 5, 1992.
- (27) Pengsaa P, Wongpratoom W, Vatanasapt V, Udomthavornsuk B, Mairieng E, Tangvorapongchai V, Pesi M, Krusan S, Boonvisoot V, Nowicky JW. *The effects of thiophosphoric acid (Ukrain) on cervical cancer, stage IB bulky.* Drugs Exptl. Clin. Res., XVIII, 69, 1992.
- (28) Lohninger A, Hamler F. *Chelidonium majus L. (Ukrain) in the treatment of cancer patients.* Drugs Exptl. Clin. Res., XVIII, 73, 1992.

- (29) Kleinrok Z, Jagiello-Wojtowicz E, Nowicky JW, Chodkowska A, Feldo M, Matuszek B. *Some pharmacological properties of prolonged administration of Ukrain in rodents*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XVIII, 93, 1992.
- (30) Juskiewicz T, Minta M, Wlodarczyk B, Biernacki B. *Teratological evaluation of Ukrain in hamsters and rats*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XVIII, 23, 1992.
- (31) Jagiello-Wojtowicz E, Kleinrok Z, Surmaczynska B, Baran E, Feldo M, Nowicky JW. *Effect of single and three months treatment with Ukrain on amino-transferases (ALT and AST) and on the serum protein level in rodents*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XVIII, 85, 1992.
- (32) Jagiello-Wojtowicz E, Kleinrok Z, Nowicky JW, Matuszek B, Baran E, Surmaczynska B. *Effect of single and prolonged administration of Ukrain on prolactin concentration in rats*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XVIII, 89, 1992.
- (33) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Matuszek B., Surmaczynska B., Baran E., Nowicky W., Nowicky J.W. *Effect of three months treatment with Ukrain on peripheral blood morphology in rodents*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XVIII, 79, 1992.
- (34) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Feldo M., Chodkowska A., Nowicky J.W. *Effect of Ukrain on the efficacy of anti-epileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XVIII, 107, 1992.
- (35) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Chodkowska A., Feldo M., Nowicky J.W. *Modification of antinociceptive action of morphine by Ukrain in rodents*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XVIII, 101, 1992.
- (36) Hohenwarter O., Strutzenberger K., Katinger H., Liepins A., Nowicky J.W. *Selective inhibition of in vitro cell growth by the anti-tumour drug Ukrain*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XVIII, 1, 1992.
- (37) Danysz A., Kokoschinegg M., Hamler F. *Clinical studies of Ukrain in healthy volunteers (phase I)*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XVIII, 39, 1992.
- (38) Brüller W. *Studies concerning the effect of Ukrain in vivo and in vitro*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XVIII, 13, 1992.
- (39) Nowicky J.W. *Biological Properties of Ukrain in Experimental and Clinical Investigations*. *International Medical Reviews*, Avalanche Ltd. St. Petersburg, Russia, 1, 1, 5, 1993.
- (40) Nowicky J.W., Nowicky W., Liepins A. *Cytostatic and cytotoxic effects of Ukrain on malignant cells*. VIII Mediterranean Congress of Chemotherapy, 24-29 May 1992, Athens, Greece, *Journal of Chemotherapy*, Supplement n. 1, Volume 5, 797, 1993.
- (41) Nowicky J.W. *Ukrain Antineoplastic Immunostimulant*. E09/029, NSC-631570, NSC-B238865, UKSR-222, W122, *Drugs of the Future*, Prous Science Publishers, Copyright Prous Science, 18 (11), 1015, November 1993.
- (42) Kamyshtsev M.V., Voltchek I.V., Btailovskaya I.V., Leschev A.L., Lavinsky Y.C. and Nowicky J. W. *Testing Ukrain as an Anti-Influenza Remedy*. *Recent Advances in Chemotherapy*, American Society for Microbiology, Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy, Stockholm, Sweden, June 27-July 2, 645, 1993.
- (43) Liepins A., Sotomayor E. M., Lopez D. M. and J.W. Nowicky. *Biological Response-Modifying Properties of the Alkaloid Derivative Ukrain (NSC 631570)*. *Recent Advances in Chemotherapy*, American Society for Microbiology, Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy, Stockholm, Sweden, June 27-July 2, 783, 1993.

- (44) Nowicky J. W., Manolakis G., Meijer D., Vatanasapt V., Brzosko W.J. and Lohninger A. *Immunological and Tumorcidal Properties of Ukrain*. Recent Advances in Chemotherapy, American Society for Microbiology, Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy, Stockholm, Sweden, June 27-July 2, 793, 1993.
- (45) Lohninger A., Musianowyc J., Judmaier F., Manfreda D., Spängler P., Albrecht H., Hoffmann J. and Mejer D. *Results of Phase II Clinical Studies with Ukrain*. Recent Advances in Chemotherapy, American Society for Microbiology, Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy, Stockholm, Sweden, June 27-July 2, 794, 1993.
- (46) Voltchek I.V., Nowicky J.W., Zolotukhin N.N., Kamyshentsev M.V., Miroshnichenko A.G., Leshev A.L. and Belskikh A.N. *Some Immunohematological Effects of Ukrain*. Recent Advances in Chemotherapy, American Society for Microbiology, Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy, Stockholm, Sweden, June 27-July 2, 798, 1993.
- (47) Nowicky Jaroslaw W., Markowska Janina and Brzosko Witold J. *Ukrain and Natural Killer Cells*. Recent Advances in Chemotherapy, American Society for Microbiology, Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy, Stockholm, Sweden, June 27-July 2, 863, 1993.
- (48) Zemskov V.S., Yaremchuk O.Ya., Susak Ya.M., Deneka E.R., Kravchenko O.V. and Kamenets L.Ya. *Experience of the Application of Ukrain in Oncological Practice in Ukraine*. Recent Advances in Chemotherapy, American Society for Microbiology, Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy, Stockholm, Sweden, June 27-July 2, 870, 1993.
- (49) Nowicky J.W., Cisak E., Liepins A., Susak Ja.M., Semschow W. *Stimulation of phagocytic activity in vitro, in vivo and in the clinic by Ukrain*. 11th Future Trends in Chemotherapy, Interdisciplinary World Congress on Antimicrobial and Anticancer Drugs, 24-27 April 1994, Palexpo Geneva (Switzerland), Abstracts: abs. 68, April 1994.
- (50) Kurik M.V., Susak Y.M., Kravchenko O.V. *Some biophysical properties of Ukrain*. 11th Future Trends in Chemotherapy, Interdisciplinary World Congress on Antimicrobial and Anticancer Drugs, 24-27 April 1994, Palexpo Geneva (Switzerland), Abstracts: abs. 79, April 1994.
- (51) Lisnyak O.I., Lozjuk R. M. *Biological activity of some thiophosphamide derivatives of alkaloids with respect to influenza virus*. 11th Future Trends in Chemotherapy, Interdisciplinary World Congress on Antimicrobial and Anticancer Drugs, 24-27 April 1994, Palexpo Geneva (Switzerland), Abstracts: abs. 96, April 1994.
- (52) Lozjuk R.M., Lisnyak O.I., Lozjuk L.V. *Theoretical grounds and experimental confirmation of antiviral effect of the preparation Ukrain*. 11th Future Trends in Chemotherapy, Interdisciplinary World Congress on Antimicrobial and Anticancer Drugs, 24-27 April 1994, Palexpo Geneva (Switzerland), Abstracts: abs. 95, April 1994.
- (53) Brzosko W.J., Graczyk A., Konarski J., Nowicky J.W. *Synergic influence of Ukrain and protoporphyrine amino conjugates on human malignant cell lines*. 11th Future Trends in Chemotherapy, Interdisciplinary World Congress on Antimicrobial and Anticancer Drugs, 24-27 April 1994, Palexpo Geneva (Switzerland), Abstracts: abs. 110, April 1994.
- (54) Brzosko W.J., Uglianica K., Fomin K., Nowicky J.W. *Influence of Ukrain on breast cancers*. 11th Future Trends in Chemotherapy, Interdisciplinary World Congress on Antimicrobial and Anticancer Drugs, 24-27 April 1994, Palexpo Geneva (Switzerland), Abstracts: abs. 109, April 1994.

- (55) Zemskov V.S., Susak Ya.M., Zemskov S.V. *Ukrain monotherapy for treatment of colorectal cancer*. 11th Future Trends in Chemotherapy, Interdisciplinary World Congress on Antimicrobial and Anticancer Drugs, 24-27 April 1994, Palexpo Geneva (Switzerland), Abstracts: abs. 78, April 1994.
- (56) Liepins A., Nowicky J.W. *Selective induction of programmed cell death (apoptosis) in malignant cells by the alkaloid derivative Ukrain (NSC-613570)*. 11th Future Trends in Chemotherapy, Interdisciplinary World Congress on Antimicrobial and Anticancer Drugs, 24-27 April 1994, Palexpo Geneva (Switzerland), Abstracts: abs. 93, April 1994.
- (57) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Nowicky J., Hodkowska A., Feldo M., Matuszek B., Jablonska M., Gorzelak M. *Effect of six month treatment with Ukrain on early osteoporosis induced by ovariectomy in rats*. 11th Future Trends in Chemotherapy, Interdisciplinary World Congress on Antimicrobial and Anticancer Drugs, 24-27 April 1994, Palexpo Geneva (Switzerland), Abstracts: abs. 49, April 1994.
- (58) Nowicky J.W., Wladyslawa Nowicky, Hiesmayr W., Potopalsky A.. *Alterations of DNA; RNA and protein synthesis in malignant cells under the influence of Ukrain*. XVI International Cancer Congress 1994, 30 October - 5 November 1994, New Delhi, India, abs. PSB 15 -17, 319.
- (59) Voltchek I. *Ukrain - Drug of the Future in the Cancer Treatment?* Terra Medica, Nr. 1, 1995, 24 - 25 (in Russian).
- (60) Ciebiada I., Korczak E., Denys A., Nowicky J. W. *Effect of Ukrain preparation on immune response in mice affected by influenza virus*. Journal of Chemotherapy, Vol. 7 (Suppl.), n. 4, 1995 101-104.
- (61) Voltchek I., Kamyshentsev M., Lavinsky Y., Nowicky J., Medvedev Y., Litvinchuk L. *Comparative Study of the Cytostatic Effects of Oliphen and Ukrain*. Journal of Chemotherapy, Vol. 8 - n. 2, 1996, 144-146.
- (62) Liepins A., Nowicky J.W., Bustamante J.O., Lam E. *Induction of Bimodal Programmed Cell Death in Malignant Cells by the Derivative Ukrain (NSC-631570)*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 1 - 7.
- (63) Nowicky JW, Hiesmayr W, Nowicky W, Liepins A. *Influence of Ukrain on DNA, RNA and Protein Synthesis in Malignant Cells*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXII (Suppl.), 1996, 9-19.
- (64) Nowicky J.W., Hiesmayr W., *Influence of Ukrain on Human Xenografts in vitro*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 21 - 25.
- (65) Jin Y.M., Nowicky J.W., Liepins A. *Mitogenic Properties of Ukrain (NSC-631570) on Human Peripheral Blood Monocytes: Clinical Implications*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 27 - 30.
- (66) Liepins A., Nowicky J.W. *Modulation of Immune Effector Cell Cytolytic Activity and Tumour Growth Inhibition in vivo by Ukrain (NSC-631570)*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 31 - 42.
- (67) Susak Y.M., Zemskov V.S., Yaremchuk O.Y., Kravchenko O.B., Yatsyk I.M., Korsh O.B. *Comparison of Chemotherapy and X-ray Therapy with Ukrain Monotherapy for Colorectal Cancer*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 43 - 50.
- (68) Uglanica K.N., Fomin K.A., Nefyodov L.I., Nowicky J.W., Brzosko W.J., Jankowski A. *Influence of Ukrain on Patients with Surgically Treated Breast Cancer (Introductory Remarks)*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 51 - 54.

- (69) Brzosko W.J, Uglanica K.N., Fomin K.A., Nowicky J.W. *Influence of Ukrain on Breast Cancer*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 55 - 62.
- (70) Uglanica K.N., Fomin K.A., Nefyodov L.I., Nowicky J.W., Brzosko W.J., Jankowski A. *Influence of Ukrain on Patients with Surgically Treated Breast Cancer. Part I. Clinical and Laboratory Parameters*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 63 - 66.
- (71) Uglanica K.N., Fomin K.A., Nefyodov L.I., Vilkiewich T.W., Nowicky J.W., Brzosko W.J., Jankowski A. *Influence of Ukrain on Patients with Surgically Treated Breast Cancer. Part II. Hormonal Profile*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 67 - 70.
- (72) Uglanica K.N., Fomin K.A., Nefyodov L.I., Djurd T.I., Nowicky J.W., Brzosko W.J., Jankowski A. *Influence of Ukrain on Patients with Surgically Treated Breast Cancer. Part III. The Immune System*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 71 -74.
- (73) Uglanica K.N., Maciuk J.R., Fomin K.A., Nefyodov L.I., Kravchuk R.I., Vinogradova L. M., Nowicky J.W., Brzosko W.J. *Influence of Ukrain on Patients with Surgically Treated Breast Cancer. Part IV. Electromicroscopic and Cytochemical Evaluation*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 75 - 82.
- (74) Nefyodov L.I., Uglanica K.N., Smirnov V.Y., Doroshenko Y.M., Fomin K.A., Nowicky J.W., Brzosko W.J. *Amino Acids and Their Derivatives in Blood Plasma of Patients with Breast Cancer Treated with Ukrain. Part V*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 83 - 86.
- (75) Nefyodov L.I., Uglanica K.N., Smirnov V.Y., Doroshenko Y.M., Fomin K.A., Nowicky J.W., Brzosko W.J. *Amino Acids and Their Derivatives in Tumour Tissue from Patients with Breast Cancer Treated with Ukrain. Part VI*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 87 - 90.
- (76) Nowicky J.W., Hiesmayr W., Liepins A. *Influence of Ukrain on Immunological Blood Parameters in vitro and in vivo*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 91 - 94.
- (77) Boyko V.N., Voltchek I.V., Petrov A.S., Bubnov V.P. *Action of Ukrain, a Cytostatic and Immunomodulating Drug, on Effects of Irradiation*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 95 - 100.
- (78) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Nowicky J.W., Jablonski M., Gorzelak M., Chodkowska A., Feldo M., Matuszek B. *Effect of Six-Month Treatment with Ukrain on Early Osteoporosis Induced by Ovariectomy in Rats. Part I: Preliminary Studies of Bone Parameters*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 101- 104.
- (79) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Nowicky J.W., Chodkowska A., Feldo M., Surmaczynska B., Gorzelak M., Jablonski M. *Effect of Six-Month Treatment with Ukrain on Early Osteoporosis Induced by Ovariectomy in Rats. Part II: Preliminary Studies of Peripheral Blood Parameters*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 105-108.
- (80) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Nowicky J.W., Baran E. *Effect of Six-Month Treatment with Ukrain on Early Osteoporosis Induced by Ovariectomy in Rats. Part III: Preliminary Studies of Some Hormone Levels*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXII (Suppl.), 1996, 109-113.
- (81) Susak Y.M., Kurik M.V., Kravchenko O.V., Zemskov S.V. *Certain Biophysical Properties of Ukrain*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 113 - 116.
- (82) Zhalilo LI, Susak YM, Zemskov SV, Susak IA. *Influence of Ukrain on the Redox Processes of Hepatocytes*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 117-120.
- (83) Brzosko W.J., Graczyk A., Konarski J., Nowicky J.W. *Synergic Influence of Ukrain and protoporphyrin Amino Acids Conjugates on Human Malignant Cell Lines*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 121 - 122.

- (84) Wyczółkowska J., Michon T., Nowicky J.W. *Inhibitory Effect of Thiophosphoric Acid Alkaloid Derivatives from Chelidonium majus L. (Ukrain) on Ovalbumin Antigenicity and Antiovalbumin IgE Antibody Response in Mice*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 123 - 128.
- (85) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Chodkowska A., Nowicky J.W., Piper H., Kubiowski T. *Antinociceptive Effect of Ten Day Administration of Ukrain in Mice and Interaction of the Treatment with Morphine*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 129 - 132.
- (86) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Nowicky J.W., Chodkowska A., Kubiowski T., Piper H. *Interaction Between Ukrain and Morphine in Their Ten-Day Treatment in Mice in the Writhing Syndrome Test*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 133 - 134.
- (87) Ciebiada I., Korczak E., Nowicky JW, Denys A. *Does the Ukrain Preparation Protect Mice Against Lethal Doses of Bacteria?* *Drugs Exptl Clin Res*, XXII (Suppl), 1996, 135-140.
- (88) Lozjuk R.M., Lisnyak O.I., Lozjuk L.V. *Theoretical Grounds and Experimental Confirmation of the Antiviral Effect of the Preparation Ukrain*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 141 - 146.
- (89) Ciebiada I., Korczak E., Nowicky J.W., Denys A. *Estimation of Direct Influence of Ukrain Preparation on Influenza Viruses and the Bacteria E. coli and S. aureus*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 147 - 152.
- (90) Lisnyak OI, Lozjuk RM. *Biological Activity of Some Thiophosphamide Derivatives of Alkaloids with Respect to Influenza Virus*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXII (Suppl.), 1996, 153-156.
- (91) Stabuc B., Benedicic D. *Ukrain with Chemotherapy in Malignant Melanoma (Case Report)*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 159-162.
- (92) Hamler F., Hiesmayr W., Korsh O.B., Melnyk A. *Ukrain Monotherapy in Malignant Melanoma (Case Report)*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 163 - 166.
- (93) Kotsay B., Lisnyak O., Myndiuk O., Romanyshyn J., Fabri O. *Ukrain Treatment of Rhabdomyosarcoma (Case Report)*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 167 - 170.
- (94) Kadan P., Korsh OB, Melnyk A. *Ukrain Therapy of Recurrent Breast Cancer with Lung Metastases (Case Report)*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 171-174.
- (95) Nowicky J.W., Schramm E., Godysh Y. *Biophysical Effects of Ukrain Therapy in a Patient with Breast Cancer (Case Report)*. *Drugs Exptl Clin Res.*, Vol XXII (Suppl), 1996, 175-182.
- (96) Kroiss T., Melnyk A., Korsh O.B. *Ukrain Treatment in Carcinoma of the Cervix (Case Report)*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 183 - 186.
- (97) Lohninger A, Korsh OB, Melnyk A. *Combined Therapy with Ukrain and Chemotherapy in Ovarian Cancer (Case Report)*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 187 - 190.
- (98) Sakalo V.S., Korsh O.B., Melnyk A. *Ukrain Treatment in a Patient with Non-Seminomatous Germ-Cell Tumour of Testis (Case Report)*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 191 - 194.
- (99) Vyas J.J., Jain V.K. *Ukrain Treatment in Carcinoma of the Oesophagus (Case Report)*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 195 - 198.
- (100) Kadan P., Korsh O.B., Hiesmayr W. *Ukrain in the Treatment of Urethral Recurrent Carcinoma (Case Report)*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, Vol. XXII (Suppl.), 1996, 199 - 202.

- (101) Steinacker J., Kroiss T., Korsh O.B., Melnyk A. *Ukrain Treatment in a Frontal Anaplastic Grade III Astrocytoma (Case Report)*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 203-206.
- (102) Steinacker J., Korsh O.B., Melnyk A. *Ukrain Therapy of a Recurrent Astrocytoma of the Optic Nerve (Case Report)*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 207 - 210.
- (103) Voltchek I.V., Liepins A., Nowicky J.W., Brzosko W.J. *Potential Therapeutic Efficacy of Ukrain (NSC 631570) in AIDs Patients with Caposi's Sarcoma*. Drugs Exptl. Clin. Res., Vol. XXII (Suppl.), 1996, 211 - 214.
- (104) Thakur M.L., De Fulvio J., Tong. J., John E., McDevitt M.R. and Damjanov I. *Evaluation of biological response modifiers in the enhancement of tumor uptake of technetium-99m labeled macromolecules*. Journal of Immunological Methods, 152 (1992), 209 – 216.
- (105) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Chodkowska A., Misztal G., Jagiello G. *Preliminary pharmacokinetic studies of Ukrain in rats*.
- (106) Zemskov V.S., Yaremchuk O.Y., Susak Y.M., Deneka E.R., Kravchenko O.V., Yatsyk I.M. *The first experience in the using of the Ukrain preparation in the treatment of oncological patients in Ukraine*. Likarska Sprava, 1-2, (1024), 1996, 158 – 161.
- (107) Zemskov S.V., Susak Y.M., Todor I.N., Khasanova L.T., Mosienko V.S. *Antimetastatic effect of Ukrain and its influence on the oxygen and energy metabolism of mice with melanoma B-16*. Experimental Oncology, Vol. 18 (1996), 4, 405 – 408.
- (108) Zemskov V.S., Yaremchuk O.Y., Susak Y.M., Kravchenko O.V., Yatsyk I.M., Voltchek I.V. *Ukrain – noviy effektivniy preparat dla lecheniya raka tolstoy i pryamoy kishki*. In: Actualniye Voprosy Oncologii, St. Petersburg, 1996, 175 – 177 (in Russian).
- (109) Nefyodov L.I., Uglanica K.N., Smirnov V.Y., Doroshenko Y.M., Fomin K.A., Nowicky J.W., Brzosko W.J. *Swobodnie aminokisloty i ich proizvodnie v plasme krovi i opuholevoy tkani bolnih rakom molochnoy zhelezi na fone lecheniya novym protivopuholevim preparatom Ukrain*. In: Actualniye Voprosy Oncologii, St. Petersburg, 1996, 212 – 214 (in Russian).
- (110) Uglanica K.N., Fomin K.A., Nefyodov L.I., Nowicky J.W., Brzosko W.J. *Electronmicroscopicheskiy i morphohistohimicheskiy analis vosdeystvia Ukrain na opuholevuyu tkan molochnoy zhelezy*. In: Actualniye Voprosy Oncologii, St. Petersburg, 1996, 175 – 177 (in Russian).
- (111) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Urbanska E.M. *Ukrain (NSC-631570) in experimental and clinical studies: A review*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXIV (5/6), 1998, 213 - 219.
- (112) Bondar G.V., Borota A.V., Yakovets Y.I., Zolotukhin S.E. *Comparative evaluation of the complex treatment of rectal cancer patients (chemotherapy and X-ray therapy, Ukrain monotherapy)*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXIV (5/6), 1998, 221-226.
- (113) Uglianitsa K.N., Nechiporenko N.A., Nefyodov L.I., Brzosko W.J. *Ukrain therapy of stage T1N0M0 bladder cancer patients*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXIV (5/6), 1998, 227-230.
- (114) Uglianitsa K.N., Nefyodov L.I., Brzosko W. *Evaluation of the efficacy of Ukrain in the treatment of breast cancer: Clinical and laboratory studies*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXIV (5/6), 1998, 231-239.
- (115) Aschhoff B. *Ukrain and hyperthermia treatment in a patient with Ewing's sarcoma (case report)*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXIV (5/6), 1998, 241-242.
- (116) Aschhoff B. *Ukrain treatment in a patient with stage IV neuroblastoma. A case report*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXIV (5/6), 1998, 243-245.

- (117) Todor I.N., Kazmin S.D., Susak Ya.M., Ztmskov S.V. The influence of glucose, succinate, pH of the medium and higher temperature on the cytotoxic activity of the preparation Ukrain. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 247-252.
- (118) Korolenko T.A, Svechnikova I.G, Filjushina E.E, Kaledin V.I., Vakulin G.M., Usynin I.F., Tsyrendordjiev D.D. Macrophage stimulation and antitumor effect of Ukrain. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 253-260.
- (119) Svechnikova I.G., Korolenko T.A., Stashko J.F., Kaledin V.I., Nikolin V.P., Nowicky J.W. *The influence of Ukrain on the growth of HA-1 tumor in mice: The role of cysteine proteinases as markers of tumor malignancy.* *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 261-269.
- (120) Korolenko T.A., Kaledin V.I., Svechnikova I.G., Li X.V., Stashko J.F., Ilnitskaya S.I., Nikolin V.P. *Study of the antitumor effect of ukrain: The role of macrophage secretion of α -1-proteinase inhibitor.* *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 271-276.
- (121) Kulik G.I. *Comparative in vitro study of the effects of the new antitumor drug Ukrain and several cytostatic agents on the thiol groups in the tissue of Guerin carcinoma and its resistance to cisplatin variant.* *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 277-280.
- (122) Deneka E.R. *Morphometric and kinetic analysis of the growth of experimental sarcoma-45 in the presence of Ukrain.* *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 281-285.
- (123) Kulik GI, Deneka ER, Todor IN, Karmozina LG. Study of acute toxicity of Ukrain in rats after intravenous injection. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 287-293.
- (124) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Feldo M., Chodkowska A., Szponar J., Urbanska E.M. Six-week treatment with Ukrain in rabbits. Part 1: Morphological parameters. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 295-299.
- (125) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Feldo M., Chodkowska A., Szklarczyk V., Urbanska E.M. *Six-week treatment with Ukrain in rabbits. Part II: Serum levels of gonadal hormones.* *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 301-304.
- (126) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z. Feldo M., Chodkowska A., Szklarczyk V., Urbanska E.M. Six-week treatment with Ukrain in rabbits. Part III: Serum levels of thyroid hormones. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 305-308.
- (127) Jagiello-Wojtowicz E, Kleinrok Z, Chodkowska A, Misztal G., Jagiello G. *Preliminary pharmacokinetic studies of Ukrain in rats.* *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 309-311.
- (128) Gorzelak M., Jablonski M., Patyra M., Jagiello-Wojtowicz E. Effect of intermittent three month treatment with different doses of Ukrain on subregional femoral bone mineral density of sexually mature female rats. *Drugs Exptl Clin Res*, XXIV (5/6), 1998, 313-316.
- (129) Jablonski M., Gorzelak M., Patyra M., Jagiello-Wojtowicz E. Effect of intermittent three-month treatment with different doses of Ukrain on subregional bone mineral density of the femur of ovariectomized rats. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 317-320.
- (130) Jagiello-Wojtowicz E, Kleinrok Z, Chodkowska A, Szkodziak A, Siembida E, Gustaw K, Urbanska E. *Modification of antinociceptive action of Ukrain by endogenous nitric oxide in the writhing syndrome test in mice.* *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 321-325.
- (131) Jagiello-Wojtowicz E., Kleinrok Z., Gustaw K. Interaction between Ukrain and Naltrexone in the writhing syndrome test in mice. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 327-330.
- (132) Boyko V.N., Zholus R.B. *A comparative evaluation of the influence of the complex drug Ukrain and its components on the effects of radiation.* *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXIV (5/6), 1998, 331-333.

- (133) Boyko V.N., Belskiy S.N. *The influence of the novel drug Ukrain on hemo-and immunopoiesis at the time of its maximum radioprotective effect.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXIV (5/6), 1998, 335-337.
- (134) Boyko V.N., Levshina Ye.V. *A study of the influence of a novel drug Ukrain on in vivo effects of low-dose ionizing radiation.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXIV (5/6), 1998, 339-341.
- (135) Boyko V.N., Zholus R.B., Legeza V.I. *A study of the influence of different types of radioprotectors on the survival of mice treated with ionizing radiation over a wide dose range.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXIV (5/6), 1998, 343-347.
- (136) Koshelnick Y., Moskvina E., Binder B.R., Nowicky J.W. *Ukrain (NSC-631570) inhibits angiogenic differentiation of human endothelial cells in vitro.* 17th International Cancer Congress, Rio de Janeiro, August 24-28, 1998, Monduzzi Editore, 91-95.
- (137) Uglyanitsa K.N., Nefyodov L.I., Nowicky J.W., Brzosko W.J. *The effect of Ukrain on cancer of the urinary bladder.* 17th International Cancer Congress, Rio de Janeiro, August 24-28, 1998, Monduzzi Editore, 1065-1068.
- (138) Voltchek I., Sologub T., Gontcharova L., Pokrovskaya L., Belozyorova L., Lamanova E. *Choice of Ukrain and interferon-alpha doses for the cancer patients therapy.*
- (139) Panzer A, Seegers JC. *Ukrain, a semisynthetic alkaloid of Chelidonium majus, is selectively toxic to malignant cells by causing a methapase block which results in apoptosis.* Proceedings of the American Association for Cancer Research, vol. 39, March 1998, New Orleans, LA, USA.
- (140) Panzer A., Joubert AM, Bianchi PC, Seegers JC. *The antimetabolic effects of Ukrain™, a Chelidonium majus alkaloid derivative, are reversible in vitro.* Cancer Letters 150 (2000), 85-92.
- (141) Nowicky W., Koshelnick Y., Binder B.R. *Ukrain – ein nicht toxisches hochwirksames Anti-Krebs-Arzneimittel.* In: Ganzheitliche Krebstherapie. 5. Wiener Dialog über Ganzheitsmedizin, Facultas-Universitätsverlag, 2000, 205-208 (in German).
- (142) Aschhoff B. *Erfahrungsbericht über Behandlungen mit einem Alkaloidderivat aus Chelidonium majus (Ukrain).* In: Ganzheitliche Krebstherapie. 5. Wiener Dialog über Ganzheitsmedizin, Facultas-Universitätsverlag, 2000, 209-214 (in German).
- (143) Ramadani M., Gansauge S., Braumüller H., Schlosser S., Beger H.G., Gansauge F. *Selective induction of apoptosis in pancreatic cancer cell lines by NSC-631570.* In: Chirurgisches Forum 2000 für experimentelle und klinische Forschung. 117. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Berlin, 02.05.-06.05.2000, 79-83 (in German).
- (144) Aschhoff B. *Kombinationstherapie mit dem Alkaloidderivat aus Chelidonium majus plus regionaler Tiefenhyperthermie.* medizin 2000 plus, 4/2000, 74-76 (in German).
- (145) Panzer A, Joubert AM, Eloff JN, Albrecht CF, Erasmus E, Seegers JC. *Chemical analyses of ukrain, a semi-synthetic chelidonium majus alkaloid derivative, fail to confirm its trimeric structure.* Cancer Lett. 2000 Nov 28;160(2):237-41.
- (146) Panzer A, Hamel E, Joubert AM, Bianchi PC, Seegers JC. *Ukrain™, a semisynthetic chelidonium majus alkaloid derivative, acts by inhibition of tubulin polymerization in normal and malignant cell lines.* Cancer Lett., 2000 Nov 28;160(2):149-57.
- (147) Roublevskaia IN, Polevoda BV, Ludlow JW, Haake AR. *Induced G2/M arrest and apoptosis in human epidermoid carcinoma cell lines by semisynthetic drug Ukrain.* Anticancer Res. 2000 Sep-Oct;20(5A):3163-7.

- (148) Kazmin SD, Todor IN. *The effect of antitumor drug Ukrain on malignant proliferating cells being at different stages of cell cycle*. Intl J Med Biol Environ 28(1), 57-64 (2000).
- (149) Roublevskaia I.N., Haake A.R., Ludlow J.W., Polevoda B.V. *Induced apoptosis in human prostate cancer cell line LNCaP by Ukrain*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 141-147.
- (150) Roublevskaia I.N., Haake A.R., Polevoda B.V. *BCL-2 overexpression protects human keratinocyte cells from Ukrain induced apoptosis but not from G2/M arrest* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 149-155.
- (151) Hruby R. *Ukrain: Acute toxicity after intravenous, intramuscular and oral administration in rats*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 157-161.
- (152) Doroshenko Y.M., Hodysh Y.Y., Uglyanitsa K.N., Nefyodov L.I. *A method for determination of Ukrain in blood plasma for monitoring and pharmacokinetic study*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 163-170.
- (153) Doroshenko Y.M., Karavay A.V., Hodysh Y.Y., Uglyanitsa K.N., Nowicky W.M., Nefyodov L.I. *The dynamics of concentration of the main fluorescent component of Ukrain in the tissues and blood plasma of rats with W-256 tumor after a single intravenous injection*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 171-177.
- (154) Zemskov V.S., Procopchuk O.L., Susak Y.M., Zemskov S.V., Hodysh Y.Y., Zemskova M.V. *Ukrain (NSC 631570) in the treatment of pancreas cancer*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 179-190.
- (155) Uglyanitsa K.N., Nechiporenko N.A., Nefyodov L.I., Doroshenko Y.M., Brzosko W., Nowicky W. *Results of Ukrain monotherapy of prostate cancer*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 191-193.
- (156) Nefyodov L.I., Uglyanitsa K.N., Nechiporenko N.A., Smirnov V.Y., Brzosko W., Karavay N.L. *New biochemical mechanisms of the anticancer effect of Ukrain in the treatment of cancer of the urinary bladder*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 195-199.
- (157) Uglyanitsa K.N., Nefyodov L.I., Doroshenko Y.M., Brzosko W.J. *Comparison of the efficacy of different doses of Ukrain in the combined treatment of breast cancer*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 201-221.
- (158) Uglyanitsa K.N., Nefyodov L.I., Brzosko V. *Comparative evaluation of the efficiency of various Ukrain doses in the combined treatment of breast cancer Report 1 Clinical aspects of Ukrain application*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 223-230.
- (159) Nefyodov L.I., Uglyanitsa K.N., Smirnov V.Y., Karavay A.V., Brzosko W. *Comparative evaluation of blood plasma and tumor tissue amino acid pool in radiation or neoadjuvant preoperative therapies of breast cancer with the antitumor drug Ukrain*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 231-237.
- (160) Uglyanitsa K.N., Nefyodov L.I., Karayedova L.M., Nowicky J.W., Brzosko W. *Clinical aspects of cancer treatment and new biochemical mechanisms of the drug Ukrain*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 239-247.
- (161) Aschhoff B. *Retrospective study of Ukrain treatment in 203 patients with advanced-stage tumors*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI(2000), 249-252.
- (162) Zemskov S.V., Prokopchuk O.L., Susak Y.M. *Ukrain treatment in a patient with breast carcinoma. Case report*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 253-254.
- (163) Prokopchuk O.L., Zemskov S.V., Susak Y.M. *Ukrain treatment of a patient with retroperitoneal synovial sarcoma. Case report*. Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 255-256.

- (164) Prokopchuk O.L., Zemskov S.V., Susak Y.M. *Ukrain treatment in a patient with metastatic renal cell carcinoma extending to the vena cava inferior. Case report.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 257-259.
- (165) Voltchek I., Sologub T., Nowicky J.W., Grigoryeva T., Belozyorova L., Belopolskaya M., Semenyako N., Lamanova E. *Preliminary results of individual therapy of chronic hepatitis C by Ukrain and interferon- α .* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 261-266.
- (166) Votrin I.I., Voltchek I.V., Kurochkin S.N., Kolobkov S.L. *Effects of Ukrain on the activities of DNA-nicking enzymes.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 267-273.
- (167) Kurochkin S.N., Kolobkov S.L., Votrin I.I., Voltchek I.V. *Induction of apoptosis in cultured Chinese hamster ovary cells by Ukrain and its synergistic action with etoposide.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 275-278.
- (168) Korolenko T.A., Djanayeva S.J., Falameyeva O.V., Wevers R.A., Filjushina E.E., Buzueva I.I., Kaledin V.I., Sandula J., Nowicky J. *Chitotriosidase as a new marker of macrophage stimulation in a tumor model treated with cyclophosphamide and Ukrain.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 279-283.
- (169) Korolenko T.A., Poteryaeva O.N., Djanayeva S.J., Svechnikova I.G., Kaledin V.I., Timofeyeva O.A., Filipenko M.L., Nowicky J. *Cystatin C in LS lymphosarcoma and HA-1 hepatoma treated with Ukrain and cyclophosphamide and involvement of apoptosis.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 285-292.
- (170) Djanayeva S.J., Korolenko T.A., Svechnikova I.G., Falameyeva O.V., Korolenko E., Kaledin V.I., Nowicky J. *Influence of Ukrain and cyclophosphamide administration on HA-1 murine hepatoma and LS lymphoma on aspartic proteinase cathepsin D.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 293-299.
- (171) Poteryaeva O.N., Falameyeva O.V., Korolenko T.A., Kaledin V.I., Djanayeva S.J., Nowicky J.W., Sandula J. *Cysteine proteinase inhibitor level in tumor and normal tissues in control and cured mice.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 301-306.
- (172) Luksa-Lichtenthaler G.L., Ladutko E.I., Nowicky J.W. *Influence of Ukrain on the nuclear thyroid hormone receptors after short-term γ -irradiation.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 307-310.
- (173) Luksa-Lichtenthaler G.L., Ladutko E.I., Nowicky J.W. *Radiomodification effects of Ukrain, a cytostatic and immunomodulating drug, on intracellular glucocorticoid reception during short-term γ -irradiation.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 311-315.
- (174) Jablonski M. *Ukrain (NSC 631570) influences on bone status: A review.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 317-320.
- (175) Jablonski M., Gorzelak M., Patyra M., Jagiello-Wojtowicz E. *Intermittent three-month treatment with Ukrain in intact and ovariectomized rats. Part I: Effect on selected biomechanical parameters of the femur.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 321-325.
- (176) Jablonski M., Gorzelak M., Patyra M., Jagiello Wojtowicz E. *Intermittent three-month treatment with Ukrain in intact and ovariectomized rats. Part II: Effect on bone mineral density of the femur.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 327-331.
- (177) Jablonski M., Korczak W., Gorzelak M., Jagiello-Wojtowicz E. *Intermittent three-month treatment with Ukrain in intact and ovariectomized rats. Part III: Effect on the native electron paramagnetic resonance signal intensity of the femur.* Drugs Exptl. Clin. Res., XXVI (5/6), 2000, 333-336.

- (178) Jagiello-Wojtowicz E., Dudka J., Dawidek-Pietryka K. *Effect of Ukrain on human liver alcohol dehydrogenase activity in vitro*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXVI (5/6), 2000, 337-339.
- (179) Uglyanitsa K.N., Nefyodov L.I., Doroshenko Y.M., Nowicky J.W., Volchek I.V., Brzosko W.J., Hodysh Y.J. *Ukrain: A novel antitumor drug*. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXVI (5/6), 2000, 341-356.
- (180) Grinevich Yu.A., Bendyug G.D., Khranovska N.M., Martinenko S.V., Kadkalenko G.G., Novicky J.W. *Investigation of immunotropic activity of Ukrain in experiments*. *Imunolohiya ta Alerholohiya*, 1, 2001, 22-26 (in Ukrainian).
- (181) Gansauge F, Ramadani M, Gansauge S, Pressmar J, Muehling B, Strecker K, Cammerer G, Leder G, Beger HG. *Pancreatic Cancer and chemotherapy. New developments from bench to bedside. Progress in Pancreatology and GI-Tract Surgery. Gastrointestinal Surgery Today – the Ulm Surgical School*. September 2001.
- (182) Gansauge F, Ramadani M, Pressmar J, Gansauge S, Muehling B, Stecker B, Cammerer G, Leder G, Beger HG. *NSC-631570 (Ukrain) in the palliative treatment of pancreatic cancer. Results of a phase II trial*. *Langenbeck's Archives of Surgery* (2002), 386:570-574
- (183) Andrievski OM, Smalukh NV, Nowicky WM, Krivitski AK. *Vyvchennia vplyvu preparatu "Ukrain" na proyav actyvnosti trypsynopodobnyh proteasami in vitro*. *Odeskyi Medychnyi Journal*, 1 (69), 2002:6-9
- (184) Cordes N, Plasswilm L, Bamber M, Rodemann HP. *Ukrain[®], an alkaloid thiophosphoric acid derivative of Chelidonium majus L. protects human fibroblasts but not human tumour cells in vitro against ionizing radiation*. *Int J Radiat Biol* 2002, vol. 78, No. 1, 17-27.
- (185) Zemskov V, Prokopchuk O, Susak Y, Zemskov S, Tkachenko O, Hodysh Y, Nowicky W. *Efficacy of Ukrain in the treatment of pancreatic cancer*. *Langenbeck's Archives of Surgery* (2002) 387:84-89.
- (186) Gansauge F., Ramadani M., Beger H.G. *Ukrain beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom*. *Ars Medici* 2002, 22, 1056-1062.
- (187) Gansauge F. *Ukrain in Pancreatic cancer: Study Final Report*. University Ulm, 2002.
- (188) Aschhoff B. *Using UKRAIN in cancer patients: a clinical experience* (in print).
- (189) European Organization for Research and Treatment of Cancer. New Drug Development Office. *Ukrain (E90/029, W122, UKSR-222, NSC B238865): Screening results – human tumor xenografts in vitro*.
- (190) National Cancer Institute, National Institute of Health: Developmental Therapeutics Program. *NSC 631570: results of the Human Cell Line Screen*. Available at www.dtp.nci.nih.gov.
- (191) Aschhoff B. *Tumor-Arten*. www.villamedica.de.
- (192) Izdebska M, Jagiello Wojtowicz E. *Protective effects of thiophosphoric acid alkaloid from Chelidonium majus L. in rats intoxicated by methanol*. *Pol J Eur*, 2003, submitted.
- (193) Jagiello-Wojtowicz E, Maciejewska-Kozak H, Chodkowska A, Radej R. *The influence of chelidonine and Ukrain on the β 2-microglobulin concentration in the serum of lead-poisoned rats*. *Herba Polonica*, 2003, submitted.
- (194) Wielosz-Tokarzewska E, Jagiello-Wojtowicz E. *The effect of Ukrain on the serum VIP level in diabetic mice*. *International Journal of Immunotherapy*, XIX (2-4), 2003, 189-191.
- (195) Jagiello-Wojtowicz E, Kleinrok A, Jurek D. *Effects of Ukrain in acute intoxication with streptozotocin in rats*. *International Journal of Immunotherapy*, XIX (2-4), 2003, 193-196.

- (196) Jagiello-Wojtowicz E, Izdebska M, Piatkowska-Chmiel I. *The effect of Ukrain on selected biochemical parameters in the serum of methanol intoxicated rats*. International Journal of Immunotherapy, XIX (2-4), 2003, 197-200.
- (197) Yagodina OV, Nikolskaya EB, Faddejeva MD. *Inhibition of liver mitochondrial monoamine oxidase activity by alkaloids isolated from Chelidonium Majus and Macleaya and by derivative drugs "Ukrain" and "Sanguirythrine"*. Tsitologiya. 2003;45(10):1032-7. [Article in Russian].
- (198) Cordes N, Blaese MA, Plasswilm L, Rodemann HP, Van Beuningen D. *Fibronectin and laminin increase resistance to ionizing radiation and the cytotoxic drug Ukrain in human tumour and normal cells in vitro*. Int J Radiat Biol. 2003 Sep;79(9):709-720.
- (199) Poteriaeva ON, Korolenko TA, Svechnikova IG, Zhanaeva Sla, Falameeva OV, Kaledin VI, Nowicky W. *[Cysteine proteinases and their inhibitors in the development of mouse HA-1 hepatoma and antineoplastic therapy]*. Biomed Khim 2004 Mar-Apr;50(2):172-9. Russian.
- (200) Zhanaeva SY, Korolenko TA, Shilov AG, Halikova TA, Guthova IV, Margulis BA, Yarygina ES. *Effect of Ukrain on human lymphoma cell growth with different expressions of heat shock protein 70 (hsp70)*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 33-39.
- (201) Aschhoff B. *Ukrain in the treatment of prostate cancer patients*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 41-45.
- (202) Zahrychuk O. *Ukrain, a thiophosphoric acid derivative of alkaloids of Chelidonium majus L., is effective in the treatment of recurrent bronchopulmonary pathology in children from areas contaminated after the Chernobyl accident*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 47-53.
- (203) Sologub TV, Voltchek IV, Kivisepp NA, Grigoryeva T. *Efficacy and safety of the drug Ukrain in chronic hepatitis C patients*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 55-59.
- (204) Usova TA, Poteryaeva ON, Pospelova TI, Korolenko TA. *Serum cystatin C in patients with hemoblastosis*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 61-65.
- (205) Gansauge F. *Treatment of pancreatic cancer patients with Ukrain: four case reports*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 67-71.
- (206) Susak Y. *Ukrain stimulates fibrotic and sclerotic transformations of pancreatic cancer tissue: comparative description of six cases*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 73-80.
- (207) Aschhoff B. *Retrospective study of Ukrain treatment in 28 patients with unresectable pancreatic cancer*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 81-85.
- (208) Kleef R. *Ukrain (NSC 631570) in combination with locoregional hyperthermia in the treatment of pancreatic cancer with liver metastases: a case report*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 87-90.
- (209) Kroiss T. *Ukrain in the therapy of advanced metastatic pancreatic cancer: a case report*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 91-94.
- (210) Nowicki G, Zahrychuk O. *Ukrain treatment of astrocytomas in girl with tuberous sclerosis: a case report*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 95-97.
- (211) Langer A, Zahrychuk O, Hodysh Y. *Treatment of generalized lymphangiomatosis with Ukrain: a case report*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 99-103.
- (212) Aschhoff B. *Clinical improvement of a patient with xeroderma pigmentosum after treatment with Ukrain*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): a case report. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 105-108.

- (213) Nefyodov LI, Doroshenko YM, Smirnov VY, Uglyanitsa KN, Nowicky W. *Metabolic control and treatment of malignant growth: tumor development, patterns of amino acid imbalance and Ukrain*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 109-114.
- (214) Melnichenko N, Sundikovich E, Makarchikov A, Zverinsky I. *Antioxidative status and lipid peroxidation in rats after administration of Ukrain*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 115-119.
- (215) Zverinsky I, Maximchuk Y, Melnichenko N, Zaloga I. *Effect of Ukrain on hepatic drug-metabolizing enzymes in rats: pilot studies*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 121-124.
- (216) Egorov A., Belanovskaya E, Rudyak T, Melnichenko N, Zverinsky I. *Assessment of the functional state and morphological structure of the liver of rats after administration of the drug Ukrain*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 125-128.
- (217) Levina OA, Goncharova IA, Filatova TG, Nadeev AP, Nowicky W, Sukhenko TG, Kolesnikova OP, Korolenko TA. *Protective effect of Ukrain against acute acetaminophen-induced hepatitis in rats*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 129-134.
- (218) Usova TA, Poteryaeva ON, Falameyeva OV, Zhanaeva SY, Levina OA, Yarygina ES, Korolenko TA, Nowicky W. *Serum cystatin C in murine tumors treated by combinations of cyclophosphamide with Ukrain or glucans*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 135-140.
- (219) Zhanaeva SJ, Falameyeva OV, Filatova TG, Goncharova IA, Sukhenko TG, Kolesnikova OP, Kaledin VI, Korolenko TA, Nowicky WM. *Effect of different biological response modifiers on growth and metastazing of murine Lewis adenocarcinoma*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 141-150.
- (220) Korolenko TA, Falameyeva OV, Poteryaeva OM, Zhanaeva SY, Levina OA, Nowicky W. *Cysteine protease inhibitor stefin A in murine tumors during treatment by Ukrain and/or cyclophosphamide*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 151-157.
- (221) Todor I. *The effect of the antineoplastic drug Ukrain on the electrokinetic potential of malignant and normal cells*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 159-167.
- (222) Andrievsky A, Smalyukh N, Krivitsky A, Zahriychuk O. *In vitro effects of Ukrain on the activity of trypsin-like proteases*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 169-175.
- (223) Jablonski M. *Selected calciotropic hormones in serum of sexually mature female rats treated with Ukrain*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 177-182.
- (224) Jablonski M. *Serum levels of corticosterone, progesterone, parathyroid hormone and calcitonin in ovariectomized rats after 3-month treatment with Ukrain*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 183-188.
- (225) Wielosz-Tokarewska E, Jagiello-Wojtowicz E. *The effect of Ukrain on the serum vasoactive intestinal polypeptide level in diabetic mice*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 189-191.
- (226) Jagiello-Wojtowicz E, Kleinrok A, Jurek D. *Effects of Ukrain in acute intoxication with streptozotocin in rats*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 193-196.
- (227) Jagiello-Wojtowicz E, Izdebska M, Piatkowska-Chmiel I. *Effect of Ukrain on selected biochemical parameters in the serum of methanol-intoxicated rats*. Int J Immunother 2003, XIX(2-4): 197-200.
- (228) Jagiello-Wojtowicz E., Izdebska M.: *Effect of CNS-631570 (Ukrain) on selected biochemical parameters indicating liver dysfunction in acute methanol intoxication of rats*. Pol. J. Environ., 2004 w druku

- (229) Jagiello-Wojtowicz E., Piatkowska-Chmiel I.: Effects of chelidonine on some biochemical parameters in the serum of rats subacutely intoxicated by copper. *Herba Polonica*, 2004, Vol. 50, No 3/4, 2004
- (230) Zemskov S.V. Efficacy of adjuvant treatment with combination of Ukrain (NSC-631570) and Gemcitabin in cases of pancreas cancer. *Ukrainian Chemotherapeutic Journal* 2005, #1-2
- (231) Mozhenok T.P., Belyaeva T.N., Leontieva E.A., Faddejewa M.D. Modulation of vesicular membrane fusion and of actin cytoskeleton in mouse macrophages inducing by alkaloid sanguinarine and a derivative drug Ukrain. *Cytology* 2005, #10. Institute of Cytology, RAS, St. Petersburg, Russia.
- (232) Tomaszewski M., Olchowik M. Influence of Ukrain on some parameters in pelvis bone tissue of rats exposed to subacute microwave radiation. *Krajowe Sympozjum Studenckich Kół Naukowych Akademii Medycznych, Lublin*, 15 stycznia 2005.
- (233) Olchowik M., Tomaszewski M. Effect of Ukrain on biochemical parameters of rats subjected to subacute microwave radiation (mW). *Krajowe Sympozjum Studenckich Kół Naukowych Akademii Medycznych, Lublin*, 15 stycznia 2005.
- (234) Piątkowska-Chmiel I. Porównanie działania chelidoniny i leku Ukrain w ostrych zatruciach miedzią i cyną u szczurów. *Krajowe Sympozjum Studenckich Kół Naukowych Akademii Medycznych, Lublin*, 15 stycznia 2005.
- (235) Izdebska M., Jagiełło-Wójtowicz E. Protective effects of NSC-631570 in rats acutely intoxicated by ethylene glycol. VII Sympozjum „Postępy Toksykologii Klinicznej i Sądowej”, Kraków, 2-4 czerwca 2005, *Przegl. Lek.*, 2005, t. 62, 6, s. 638.
- (236) Piątkowska-Chmiel I., Jagiełło-Wójtowicz E. Comparison of actions of Chelidonine and Ukrain in acute copper chloride intoxication in rats. VII Sympozjum „Postępy Toksykologii Klinicznej i Sądowej”, Kraków, 2-4 czerwca 2005, *Przegl. Lek.*, 2005, t. 62, 6, s. 638.
- (237) Izdebska M., Jagiełło-Wójtowicz E. Effect of single or 10-day treatment with Ukrain on some biochemical parameters in the serum of rats acutely intoxicated with alcohols. 42nd Congress of Toxicology, EUROTOX, Kraków, 11-14 September 2005, Vol. 158, Suppl. 1, s. 56-57.
- (238) Ernst E, Schmidt K: Ukrain – a new cancer cure? A systematic review of randomised clinical trials. *BMC Cancer*. 2005; 5: 69. doi: 10.1186/1471-2407-5-69.
- (239) Kleinrok A., Jagiełło-Wójtowicz E. Effects of Ukrain on some biochemical parameters In mice pretreated with streptozotocin. IV Lwowsko-Lubelska Konferencja Biochemii Eksperymentalnej i Klinicznej, Lublin, 11-13 maja 2006.
- (240) Izdebska M., Jagiełło-Wójtowicz E. Effect of thiophosphoric acid alkaloid derivatives from *Chelidonium majus* L. on some biochemical parameters in the serum of rats acutely intoxicated by ethylene glycol. 5th International Symposium on Chromatography of Natural Products (ISCNP). The Application of Chromatographic Methods in Phytochemical & Biomedical analysis, Lublin -Kazimierz Dolny, June 19-22, 2006, P-58, s. 110.
- (241) Jagiełło-Wójtowicz E., Piątkowska-Chmiel I. Protective effects of chelidonine and Ukrain in rats acutely intoxicated with tin chloride. 5th International Symposium on Chromatography of Natural Products (ISCNP). The Application of Chromatographic Methods in Phytochemical & Biomedical analysis, Lublin -Kazimierz Dolny, June 19-22, 2006, P-60, s. 112.
- (242) Jagiełło-Wójtowicz E., Chodkowska A. Estimation of biochemical parameters in blood serum of rats subjected to 10-day treatment with alkaloid thiophosphoric acid derivative of *Chelidonium majus* L. (Ukrain) with simultaneous exposition to ionizing radiation. 5th

International Symposium on Chromatography of Natural Products (ISCNP). The Application of Chromatographic Methods in Phytochemical & Biomedical analysis, Lublin - Kazimierz Dolny, June 19-22, 2006, P-61, s. 113.

- (243) Lanvers-Kaminsky C, Nolting DM, Köster J, Schröder A, Sandkötter J, Boos J (2006): In-vitro toxicity of Ukrain against human Ewing tumor cell lines. *Anticancer Drugs* 17(9): 1025-1030
- (244) Ernst E. Why there will never be an alternative cancer cure. *Anti-Cancer Drugs* 2006, 17: 1023-1024
- (245) Gagliano N, Moscheni C, Torri C, Magnani I, Bertelli AAE, Nowicky W and Gioia M (2006): Effect of Ukrain on matrix metalloproteinase-2 and Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC) expression in human glioblastoma cells. *Anti-Cancer Drugs* 17:189-194.
- (246) Habermehl D, Kammerer B, Handrick R, Eldh T, Gruber C, Cordes N, Daniel PT, Plasswilm L, Bamberg M, Belka C, Jendrossek V: Proapoptotic activity of Ukrain is based on *Chelidonium majus* L. alkaloids and mediated via a mitochondrial death pathway. *BMC Cancer* 2006; 6:14, <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/6/14>.
- (247) Gansauge F, Ramadani M, Schwarz M, Beger HG, Lotspeich E, Poch B: The Clinical Efficacy of Adjuvant Systemic Chemotherapy with Gemcitabine and NSC-631570 in Advanced Pancreatic Cancer. *Hepato-Gastroenterology* 2007; 54:917-920
- (248) Jagiełło-Wójtowicz E., Izdebska M.: Effect of thiophosphoric acid alkaloids derivative from *Chelidonium majus* (L.) on antioxidant status in alcohol -intoxicated rats. *J. Ethnopharmacol.*, 2007 - submitted
- (249) Jagiełło-Wójtowicz E., Chodkowska A., Jabłoński M., Olchowik G.: Serum RANKL in rats treated with Ukrain and simultaneous exposition to ionizing radiation. *J. Ethnopharmacol.*, 2007 - submitted
- (250) Gagliano N, Moscheni C, Torri C, Donetti E, Magnani I, Costa F, Nowicky W and Gioia M (2007): Ukrain modulates glial fibrillary acidic protein, but not connexin 43 expression, and induces apoptosis in human cultured glioblastoma cells. *Anti-Cancer Drugs* 2007, 18: 669-676.
- (251) Rebscher H: Off-label use in oncology. Quackery or progress? *MMW Fortschr Med.* 2002 Oct 10; 144(41): 25-6. German.
- (252) Kuznetsova LP, Sochilina EE, Faddeeva MD, Iagodina OV: Effect of some isoquinoline alkaloids on enzymatic activity of acetylcholinesterase and monoamine oxidase. *Ukr Biokhim Zh.* 2005 Mar-Apr; 77(2): 147-53. Russian
- (253) Dudka J, Burdan F, Szumilo J, Tokarska E, Korobowicz A, Klepacz R, Gieroba R, Madej B, Korobowicz E: Effect of selected alcohol dehydrogenase inhibitors on human hepatic lactate dehydrogenase activity – an in vitro study. *J Appl Toxicol.* 2005 Nov-Dec; 25 (6): 549-53.
- (254) Grinevich Y, Shalimov S, Bendyuh G, Zahriychuk O, Hodysh Y: Effect of Ukrain on the growth and metastasizing of Lewis carcinoma in C57BL/6 mice. *Drugs Exp Clin Res.* 2005; 31(2): 59-70.
- (255) Mendoza J., Zamora R., Gallardo J., Ceballos G., Aldana A., Espinosa M., Maldonado V., Melendez-Zajgla: NF-kappaB Does Not Influence the Induction of Apoptosis by Ukrain. *Cancer Biology & Therapy* 5:7, July 2006: 788-793.
- (256) Izdebska M, Jagiello-Wojtowicz E. Evaluation of antioxidative activity of Ukrain in alcohol-intoxicated rats. *Ann Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, Vol. XX No.2*, 22.

- (257) Izdebska M, Piatkowska-Chmiel I, Jagiello-Wojtowicz E. Effect of Ukrain on selected biochemical parameters indicating kidney functioning of rats pretreated with ethanol. *Farm Przegł Nauk*, 2008, 11-12: 42-44.
- (258) Shvets Yu, Yemskov S, Skachkova O, Ravis O, Khranovska N. Anticancer drug „ukrain“ stimulates dendritic cells maturation in vitro. *Immunology & Allergology* 4:2008, 24-27.
- (259) Wolanska E, Bachanek T, Jarmolinska K, Jagiello-Wojtowicz E, Radzki S. Influence of Ukrain and strontium on the rat tooth intertubular dentine. I. XRF microprobe study. *Bull Vets Inst Pulawy* 52, 655-657, 2008.
- (260) Wolanska E, Bachanek T, Jarmolinska K, Jagiello-Wojtowicz E, Radzki S. Influence of Ukrain and strontium on the rat tooth intertubular dentine. II. Atomic force microscopy study. *Bull Vets Inst Pulawy* 52, 659-665, 2008.