

ПОИСК ИСТОЧНИКОВ ПЕНТОЗОФОСФАТА ДЛЯ АКТИВАЦИИ 5-ФТОРУРАЦИЛА В ТКАНИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ И СМЕЖНОЙ ТКАНИ ЖЕЛУДКА

Зяблицев С.В., Хомутов Е.В., Сташкевич М.А.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Для активации 5-фторурацила под действием ферментов запасного пути синтеза пиримидиновых нуклеотидов – тимидинфосфорилазы и уридинфосфорилазы необходимы различные субстраты – источники пентозофосфата.

Цель: поиск природных нуклеозидов, выступающих в качестве донора пентозофосфата для активации 5-фторурацила в аденокарциноме и смежной с ней тканью желудка.

Материалы и методы. Использовали модельные системы *in vitro*, содержащие нуклеозиды (тимидин, уридин и инозин) в качестве доноров пентозы, 5-фторурацил и гомогенаты аденокарциномы и смежной ткани желудка. До и после инкубации проб с гомогенатом ткани определяли концентрацию субстратов и продуктов реакции обмена рибозой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. В модельной системе в тимидином реакция обмена дезоксирибозой протекает сравнительно интенсивно: отмечалось как достоверное (при $p < 0,05$) снижение концентрации исходных веществ, так и эквимолярное накопление продуктов реакции – 5-фтор-2'-дезоксифосфата и тимина. В среднем убыль концентрации тимидина составляла 97% от дельты 5-фторурацила, для тимина этот показатель составлял 76 %, для 5-фтор-2'-дезоксифосфата – 78 %. В модельных системах с уридином и инозином реакция обмена рибозой не протекала – накопления продуктов не отмечалось, несмотря на достоверное (при $p < 0,05$) снижение концентрации субстратов реакции.

Выводы. Установлено, что превращение 5-фторурацила в нуклеозид ферментными системами аденокарциномы и смежной с ней ткани желудка осуществляется за счет присоединения дезоксирибозы тимидина, а не рибозы уридина и инозина.

Ключевые слова: 5-фторурацил, пентозофосфат, аденокарцинома желудка, тимидин, уридин, инозин

В терапии онкологических заболеваний уже более 50 лет находит широкое применение цитостатик пиримидинового ряда 5-фторурацил (5-ФУ). Несмотря на внедрение в практику большого количества его аналогов, препарат продолжает использоваться в составе схем моно- и полихимиотерапии, а теоретическая база, которая лежит в основе поиска новых путей повышения эффективности 5-ФУ, продолжает расширяться [1]. Как известно, 5-ФУ не является действующим веществом, а лишь предшественником активных метаболитов. Одним из важнейших путей активации 5-ФУ является присоединение остатка пентозы под действием пиримидиннуклеозидфосфорилаз: тимидинфосфорилазы (ТФ) и уридинфосфорилазы (УФ) [4, 10].

Исследования последних лет фокусируются на механизмах резистентности клеток к действию 5-ФУ, при этом акцент поставлен на изучение ферментативной составляющей метаболизма препарата как предиктора его эффективности и безопасности [6, 7]. Однако для реализации эффектов 5-ФУ необходимым условием является наличие в клетках не только ферментов его активации, но и достаточное количество метаболитов – субстратов данных ферментов. При активации 5-ФУ с помощью ТФ или УФ таким субстратом является пентозо-1-фосфат.

Изомеризация рибозо-5-фосфата в рибозо-1-фосфат в клетках человека практически не происходит [9], следовательно, пентозо-фосфатный цикл не является основным источником рибозильного остатка для превращения 5-ФУ в нуклеозид под действием ТФ или УФ. В таком случае источником пентозо-1-фосфата для активации 5-ФУ могут быть нуклеозиды как природного, так и синтетического происхождения.

Фармакологическая модуляция метаболизма 5-ФУ за счет стимуляции присоединения пентозы обеспечивает повышение его клинической эффективности. Так, одним из методов потенцирования эффектов 5-ФУ является его применение совместно с различными синтетическими нуклеозидами, выступающими в качестве источников рибозильного остатка для усиления активации 5-ФУ [5]. В то же время, 5-ФУ, используемый без каких-либо модуляторов активности, превращается в активные метаболиты за счет природных ко-субстратов, содержащихся в физиологических концентрациях в клетках, в том числе за счет нуклеозидов – доноров пентозы.

Целью настоящего исследования был поиск природных нуклеозидов, выступающих в качестве донора пентозофосфата для активации 5-ФУ в аденокарциноме и смежной с ней тканью желудка.

Рецензент: проф. Гайова Л.В.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании в качестве источников пентозы для активации 5-ФУ рассматривали инозин, уридин и тимидин. Для достижения поставленной задачи использовали модельные системы *in vitro*, состоящие из вещества – источника пентозы и 5-ФУ – в эквимольных концентрациях, а также гомогената опухоли и смежной ткани желудка, содержащего необходимый набор ферментов для процесса активации 5-ФУ. Использовали ткани, иссеченные во время операции по удалению опухоли у пациентов с аденокарциномой желудка (n=10). Эксперимент повторяли в триплетах. В системе 1 в качестве источника пентозы использовали тимидин, в системе 2 – уридин, в системе 3 – инозин. Сразу после добавления гомогената к реакционной смеси, содержащей 5-ФУ и нуклеозид (в эквимольных концентрациях, растворитель – фосфатный буфер с pH=7,4, содержащий 1 мМ меркаптоэтанол), а также через 45 минут инкубации при 37°C реакцию останавливали путем добавления ацетонитрила. Смесь центрифугировали при 12000 g в течение 15 минут для осаждения белка, отбирали надосадочный слой и экстрагировали ацетонитрил хлороформом. В полученной смеси определяли концентрации метаболитов: 5-ФУ, тимидина, инозина, уридина, 5-фторуридина (5-ФУд), 5-фтор-2'-дезоксидуридина (5-ФдУд), тимина, гипоксантина и урацила методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе *Konikrom* (Испания) с обратнофазовой колонкой (250x4.6 mm, *YMC Europe GmbH*, Германия). В качестве элюента использовали 20 мМ раствор аммония хлорида с 2 % ацетонитрила. Концентрацию метаболитов рассчитывали по калибровочным графикам, построенным ранее по стандартным растворам этих веществ после вышеописанной пробоподготовки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 представлена диаграмма, типичная для всех использованных образцов ткани в системе 1 (5-ФУ+тимидин), которая отображала изменение концентрации метаболитов после инкубации с гомогенатами тканей пациента А. (45-я минута) по сравнению с начальным моментом наблюдения.

В обеих тканях имело место взаимодействие между 5-ФУ и тимидином по обмену дезоксирибозой с образованием эквимольного количества продуктов реакции – тимина и 5-ФдУд. В пробах с гомогенатами тканей других пациентов тенденция падения/прироста была аналогичной, отличались только абсолютные значения концентрации метаболитов.

Под действием ферментов опухолевой ткани у пациента А. концентрация 5-ФУ снизилась на $164,3 \pm 4,9$ мкмоль, при этом концентрация тимидина упала на $132,3 \pm 6,1$ мкмоль – изменения концентрации были близки к эквимольным. Прирост концентрации тимина и 5-ФдУд также был практически одинаков и составлял, соответственно, $100,6 \pm 3,7$ мкмоль и $108,6 \pm 4,6$ мкмоль.

В смежной ткани пациента А. снижение концентрации 5-ФУ составило $61,3 \pm 2,1$ мкмоль, уровень тимидина снизился на $34,5 \pm 3,8$ мкмоль. Отмечался близкий к эквимольному прирост концентрации тимина и 5-ФдУд – $22,1 \pm 1,7$ мкмоль и $23,3 \pm 2,3$ мкмоль, соответственно.

Для систем 2 и 3 тенденция изменения концентрации метаболитов во всех исследуемых образцах ткани также была одинаковой, отличались лишь абсолютные величины падения/прироста концентрации метаболитов между пациентами и величины прироста/падения концентрации метаболитов между типами тканей – опухолевой и смежной.

На рисунке 2 представлена диаграмма, отображающая изменение концентрации метаболитов в систе-

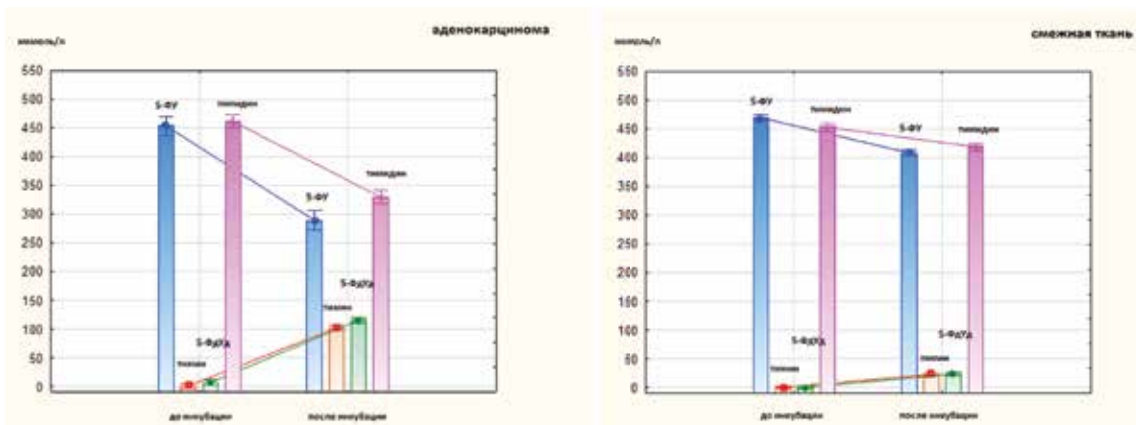


Рис. 1. Изменение концентрации метаболитов системы 1 при инкубации с гомогенатами аденокарциномы и смежной ткани желудка пациента А.

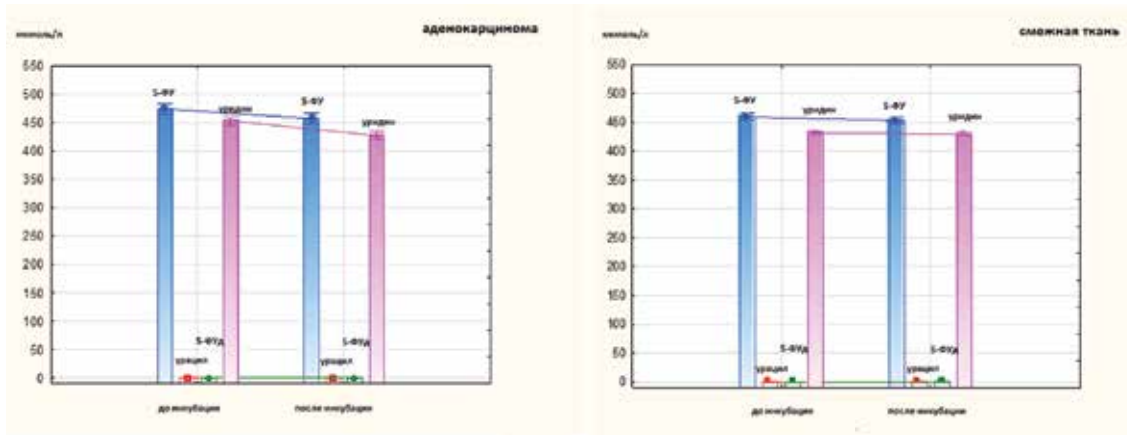


Рис. 2. Изменение концентрации метаболитов системы 2 при инкубации с гомогенатами опухолевой и смежной ткани желудка пациента А.

ме 2 (5-ФУ + уридин) при инкубации с гомогенатами тканей пациента А.

В присутствии уридина практически не происходило образования 5-ФУд из 5-ФУ в системах с гомогенатами аденокарциномы желудка и смежной ткани всех пациентов. Так, изменение концентрации 5-ФУд и урацила, если и происходило, то было не выше статистической погрешности используемого метода. В то же время отмечалось статистически значимое (при $p < 0,05$) снижение уровня исходных метаболитов – 5-ФУ и уридина во всех пробах.

На рисунке 3 представлена диаграмма, отображающая изменение концентрации метаболитов в системе 3 (5-ФУ + инозин) при инкубации с гомогенатами тканей пациента А.

В присутствии инозина практически не происходило образования 5-ФУд из 5-ФУ в системах с гомогенатами аденокарциномы желудка и смежной ткани всех пациентов. Так, во всех пробах отмечалось статистически значимое (при $p < 0,05$) снижение содержания 5-ФУ на 45-й минуте, однако прирост

продукта обмена рибозой – 5-ФУд – не определялся в пределах чувствительности используемого метода. В то же время, инозин расходовался как в системе с опухолевой, так и со смежной тканью желудка, с образованием продукта – гипоксантина. Падение концентрации 5-ФУ не превышало 25 % от падения уровня инозина.

Механизм реакций, протекающих в вышеописанных системах для пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов, отличается по количеству этапов и по участвующим в этих процессах ферментах. Пуриновые нуклеозиды расщепляет фермент пуринонуклеозидфосфоорилаза, под действием которого в системе с инозином образовывался гипоксантин и свободный рибозо-1-фосфат. Затем присоединение свободного рибозо-1-фосфата к 5-ФУ осуществляет фермент УФ, а также обладающая меньшей, нежели УФ, активностью в отношении рибозо-1-фосфата – ТФ [9].

В системах, содержащих пиримидиновые нуклеозиды, обе реакции – и расщепление нуклео-

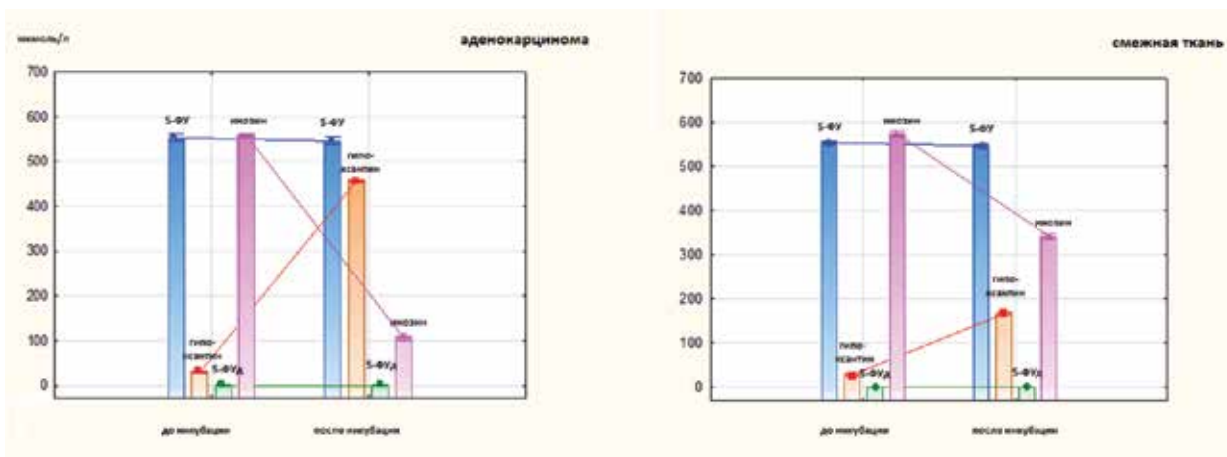


Рис. 3. Изменение концентрации метаболитов системы 3 при инкубации с гомогенатами опухолевой и смежной ткани желудка пациента А.

зида, и присоединение пентозо-1-фосфата к 5-ФУ – осуществляют пиримидиннуклеозидфосфорилазы – ТФ и УФ [9]. При этом ТФ обладает большей субстратной специфичностью к производным дезоксирибозы, а УФ, соответственно, – рибозы, хотя доказано [3], что оба фермента могут участвовать и в расщеплении тимидина, и в расщеплении уридина.

Система 1 содержала тимидин, который, в отличие от других используемых в данном исследовании нуклеозидов, является источником дезоксирибозо-1-фосфата. В этой системе реакция образования активной формы 5-ФУ протекала с заметной интенсивностью. При этом снижение концентрации исходных веществ (5-ФУ и тимидина), так же, как и прирост продуктов (5-ФдУд и тимина), был эквимолярным, а значит дезоксирибозо-1-фосфат, отщепляемый от тимидина, в полной мере присоединялся к 5-ФУ. Примечательно, что после инкубации с тимидином расход 5-ФУ на несколько порядков превышал таковой в присутствии уридина.

Поскольку отщепление дезоксирибозо-1-фосфата от тимидина катализирует преимущественно ТФ, то наблюдаемое в данном эксперименте явление активации 5-ФУ в присутствии тимидина обеспечивалось каталитической активностью этого фермента. Это, очевидно, связано с тем, что тимидинфосфорилаза обладает не только фосфорилазной, а и трансферазной активностью, то есть способностью переносить дезоксирибозильный остаток с одного пиримидинового основания на другое. Для ТФ характерна гиперэкспрессия в опухоли в сравнении со здоровой тканью [2], с чем связана большая скорость реакции обмена дезоксирибозой между двумя пиримидиновыми азотистыми основаниями в опухоли, чем в злокачественно нетрансформированной ткани. В данном эксперименте было показано, что в системе 3 накопление продуктов – тимина и 5-дФУд – в опухоли было в среднем на 30 % ($p < 0,05$) выше, чем в смежной ткани.

Таким образом, активация 5-ФУ за счет дезоксирибозы тимидина в аденокарциноме желудка происходит существенно эффективнее, чем в здоровых тканях. Следовательно, 5-ФУ уменьшает запасы тимидина в клетке, причем в опухолевой ткани этот процесс происходит быстрее, чем в смежной – падение тимидина в системе с гомогенатом смежной ткани составляло в среднем 25 % от этого показателя для аденокарциномы.

Как известно, тимидин используется клетками для запасного пути синтеза тимидиловых нуклеотидов, причем именно интенсивно пролиферирующие ткани преимущественно используют такой «короткий» путь для синтеза компонентов ДНК [2]. Соответственно, снижение уровня тимидина в клетке будет приводить к уменьшению концентрации дТМФ, дТДФ и дТТФ.

Традиционным является представление о 5-ФУ как о предшественнике активных метаболитов, которые угнетают клеточный рост за счет нескольких эффектов: конкурентного ингибирования тимидилатсинтазы, путем инкорпорирования в ДНК или встраивания в РНК [8]. На основании вышеизложенных результатов можно утверждать, что при поступлении 5-ФУ в опухолевую клетку в количестве, значительно превышающем физиологические концентрации нуклеозидов, он непосредственно взаимодействует с тимидином, превращаясь в свою активную форму, и, побочно, истощает пул дТТФ, необходимого для синтеза ДНК. Такое влияние 5-ФУ является альтернативным общепризнанным механизмам действия этого препарата, которое он оказывает напрямую, без дополнительной биотрансформации в активные метаболиты. С точки зрения химиотерапии 5-ФУ, описанные явления «полезны» по двум причинам: в опухолевой клетке более интенсивно, чем в нормальных клетках, образуются активные метаболиты 5-ФУ, а также нарушается клеточный цикл из-за отсутствия необходимого субстрата для синтеза ДНК.

В системе 2, где в качестве источника рибозо-1-фосфата использовали уридин, не наблюдалось накопления ни 5-ФУд, ни урацила. При этом и в системе 2, и в системе 3 после периода инкубации незначительное снижение концентрации исходных метаболитов (5-ФУ, уридина, инозина) имело место, по-видимому, за счет действия других ферментов обмена этих веществ, продукты которых используемый метод регистрировать не позволял.

Реакцию обмена рибозой между 5-ФУ и уридином катализирует уридинфосфорилаза. В ксенографтных модельных экспериментах было показано, что активность этого фермента является одним из определяющих факторов скорости включения метаболитов 5-ФУ в структуру нуклеиновых кислот [4]. В данном исследовании в системе 2 реакция не протекала в среде с избытком субстратов реакции, следовательно, активность УФ и в опухоли, и в смежной ткани желудка была низкая, практически отсутствовала. Известно [5], что экспрессия УФ как в опухолевой, так и нормальной тканях при раке различной локализации ниже экспрессии ТФ. Результаты данного исследования свидетельствуют также и о существенном, составляющем несколько порядков, различии в трансферазной активности этих двух ферментов. Соответственно, ожидаемой активации 5-ФУ за счет переноса рибозы с уридина происходить не будет.

Описанный выше эффект 5-ФУ по истощению уровня тимидина при введении 5-ФУ в случае с уридином вряд ли имел бы место, а, значит, 5-ФУ не должен изменять профиль уридиловых нуклеотидов по этому механизму.

Подобное явление отмечалось и в системе 3, со-

державної 5-ФУ і инозин. Пуринові нуклеозиди можуть служити джерелами рибози для перетворення 5-ФУ [9]. Однак, як відзначалося вище, шлях активації 5-ФУ в присутності пуринових нуклеозидів складніше, ніж в разі з пиримідинами і включає декілька етапів. Так, аденозин може вступити на цей метаболічний шлях лише після перетворення в инозин під дією фермента аденозиндезамінази. Далі відбувається відщеплення рибозо-1-фосфату від инозину з допомогою пуриноклеозидфосфорилази з утворенням гіпоксантина. Очевидно, що в системі 3 ця реакція протікала – це підтверджено накопленням гіпоксантина. Факт накоплення гіпоксантина дає підстави утверджувати, що в системі 3 відбувається розщеплення инозину з утворенням вільного рибозо-1-фосфату. Однак приєднання пентозофосфату до 5-ФУ не відбувалося, оскільки прироста продукту 5-ФУ не спостерігали при тому, що субстратів для цієї реакції було надлишок. Звідси випливає, що присутні в тканині аденокарциноми і сусідній тканині шлунка ферментні системи не можуть забезпечити активацію 5-ФУ за рахунок вільного рибозо-1-фосфату. Ймовірно, це пов'язано з відсутністю або малою активністю УФ, що узгодилося з результатами по обміну рибозою в системі 2.

ВИВОДИ

Встановлено, що перетворення 5-ФУ в нуклеозид ферментними системами аденокарциноми і сусідній з нею тканині шлунка здійснюється за рахунок приєднання дезоксирибози тимідину, а не рибози уридину і инозину. Це явище призводить до виснаження внутрішньоклітинного пула тимідилових нуклеотидів, що вносить свій внесок в загальний цитотоксичний ефект 5-ФУ. Отримані результати свідчать про те, що тимідин здатний потенціювати ефект 5-ФУ, тому перспективним напрямком є розробка нових лікарських форм, що містять синтетичні аналоги тимідину в комбінації з 5-ФУ.

Конфлікт інтересів. Авторі заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aguado C. Should capecitabine replace 5-fluorouracil in the first-line treatment of metastatic colorectal

cancer? [Text] / C. Aguado, B. Garcia-Paredes, M.J. Soltelo // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, No. 20. – P. 6092-6101.

2. Bronckaers A. The dual role of thymidine phosphorylase in cancer development and chemotherapy [Text] / A. Bronckaers, F. Gago, J. Balzarini [et al.] // Med Res Rev. – 2009. – Vol. 29, No. 6. – P. 903-953.
3. Cao D. Differential expression of uridine phosphorylase in tumors contributes to an improved fluoropyrimidine therapeutic activity [Text] / D. Cao, A. Ziemba, J. McCabe [et al.] // Mol Cancer Ther. – 2011. – Vol. 10, No. 12. – P. 2330-2339.
4. Kobayashi Y. Enzymatic activities of uridine phosphorylase and thymidine phosphorylase in normal and cancerous uterine cervical tissues [Text] / Kobayashi Y., Wada Y., Ohare F. [et al.] // Hum. Cell – 2007. – Vol. 20 No. 4. – P. 107-110.
5. Matsumoto Y. Synergistic enhancement of 5-fluorouracil cytotoxicity by deoxyuridine analogs in cancer cells [Text] / Y. Matsumoto, V. Rodriguez, T.A. Whitford [et al.] // Oncoscience. – 2015. – Vol. 2, No. 3. – P. 272-284.
6. Scartozzi M. 5-Fluorouracil pharmacogenomics: still rocking after all these years? [Text] / M. Scartozzi, E. Maccaroni, R. Giampieri // Pharmacogenomics. – 2011. – Vol. 12, No. 2. – P. 251-265.
7. Shiqueta K. Evaluation of 5-fluorouracil metabolic enzymes as predictors of response to adjuvant chemotherapy outcomes in patients with stage II/III colorectal cancer: a decision-curve analysis [Text] / K. Shiqueta, Y. Ishii, H. Hasegawa [et al.] // World J Surg. – 2014. – Vol. 38, No. 12. – P. 3248-3256.
8. Thorn C. PharmGKB summary: fluoropyrimidine pathways [Text] / C. Thorn, S. Marsh, M. Carrillo [et al.] // Pharmacogenet. Genomics – 2011. – Vol. 21, No. 4. – P. 237-242.
9. Tozzi M. G. Pentose phosphates in nucleoside interconversion and catabolism [Text] / M. G. Tozzi, M. Camici, L. Mascia, F. [et al.] // FEBS J. – 2006. – Vol. 273, No. 6. – P. 1089-1101.
10. Wang W. B. Recent studies of 5-fluorouracil resistance in pancreatic cancer [Text] / W. B. Wang, Y. Yang, Y. P. Zhao [et al.] // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, No. 42. – P. 15682-15690.

Отримано: 5.03.15.

ПОШУК ДЖЕРЕЛ ПЕНТОЗОФОСФАТУ ДЛЯ АКТИВАЦІЇ 5-ФТОРУРАЦИЛУ В АДЕНОКАРЦИНОМІ ТА СУМІЖНІЙ ТКАНИНІ ШЛУНКА

Зяблицев С.В., Хомутов Є.В., Сташкевич М.А.

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ, Україна

Актуальність. Для активації 5-фторурацилу під впливом ферментів запасного шляху синтезу піримідинових нуклеотидів – тимідинфосфорилази та уридинфосфорилази необхідними є різні ко-субстрати – джерела пентозофосфату.

Мета: пошук природних нуклеозидів, що є донорами пентозофосфату для активації 5-фторурацилу в аденокарциномі та суміжній з нею тканині шлунка.

Матеріали і методи. Було використано модельні системи *in vitro*, що містили нуклеозиди (тимідин, уридин та інозин) в якості донорів пентози, 5-фторурацил та гомогенати аденокарциноми та суміжної тканини шлунка. До і після інкубації проб з гомогенатом тканини визначали концентрацію субстратів і продуктів реакції обміну рибозою методом вискоєфективної рідинної хроматографії.

Результати. У модельній системі реакція обміну дезоксирибозою перебігає відносно інтенсивно: відмічається статистично значиме (при $p < 0,05$) зниження концентрації вихідних речовин, а також еквімолярне накопичення продуктів реакції – 5-фтор-2'-деоксиуридину та тиміну. У середньому дельта концентрації тимідину складала 97% від дельти 5-фторурацилу, для тиміну цей показник складав 76%, для 5-фтор-2'-деоксиуридину – 78%. У модельних системах з уридином та інозином реакції обміну рибозою не відбувалися – накопичення продуктів не відмічалось, незважаючи на статистично значиме (при $p < 0,05$) зниження концентрації субстратів реакції.

Висновки. Встановлено, що перетворення 5-ФУ на нуклеозид при дії ферментних систем аденокарциноми та суміжної з нею тканини шлунка здійснюється за рахунок приєднання дезоксирибози тимідину, а не рибози уридину та інозину.

Ключові слова: 5-фторурацил, пентозофосфат, аденокарцинома шлунка, тимідин, уридин, інозин

THE SEARCH OF PENTOSEPHOSPHATES DONORS FOR THE ACTIVATION OF 5-FLUOROURACIL IN THE GASTRIC ADENOCARCINOMA AND NORMAL ADJACENT TISSUE

Ziablitsev S., Khomutov E., Stashkevych M.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. The co-substrates – donors of pentosephosphates are essential for the activation of 5-fluorouracil under the action of enzymes of nucleotides “salvage” pathway – thymidine phosphorylase and uridine phosphorylase.

The **aim** of the present study was to find which of the natural occurring nucleosides may serve as pentosephosphate donors for the activation of 5-fluorouracil in the gastric adenocarcinoma and normal adjacent tissue.

Material and methods: the *in vitro* model systems containing nucleosides (thymidine, uridine, inosine) as pentose donors, 5-fluorouracil and homogenates of adenocarcinoma and adjacent tissue were used. The concentration of substrates and products of ribose ex-change reaction was determined using high performance liquid chromatography before and after the incubation of the samples with the abovementioned model systems.

Results: in the model system with thymidine there was both significant ($p < 0,05$) decrease of the initial substances concentration and equimolar accumulation of the reaction products (5-fluoro-2'-deoxyuridine and thymine) observed. In the model systems with uridine no ribose ex-change reaction was evidenced – there was no accumulation of products despite the significant ($p < 0,05$) decrease of the substrates concentration. The mean decrease of thymidine concentration was 97% of 5-fluorouracil loss, for thymine this value was 76 %, for 5-fluoro-2'-deoxyuridine – 78 %.

Conclusion. It was stated that the transformation of 5-fluorouracil to the nucleoside with the help of enzymatic systems of gastric adenocarcinoma and normal adjacent tissue occurs due to the addition of 2'-deoxyribose of thymidine but not ribose of uridine and inosine. This leads to the depletion of the intracellular pool of thymidilate that may contribute to the general cytotoxic effect of 5-fluorouracil.

Keywords: 5-fluorouracil, pentosephosphate, gastric adenocarcinoma, thymidine, uridine, inosine