toksik_5_2014_toksik_1_2_2013.qxd 26.01.2015 15:27 Page 57

УДК 612.345; 615.277.4

ВІДНОВЛЕННЯ СТАНУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНОГО МАЛЕІМІДУ ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗІ ТОВСТОЇ КИШКИ

І.В. Харчук, кандидат біол. наук, Г.В. Островська, доктор біол. наук,
Ю.М. Воловенко, доктор хім. наук, В.К. Рибальченко, доктор біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ

РЕЗЮМЕ. *Похідне малеіміду 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF_3-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон (МІ-1) не викликає істотних змін у структурі підшлункової залози, однак спричиняє розлади у системі кровопостачання. За умов канцерогенезу товстої кишки, викликаного 1,2-диметилгідразином, МІ-1 сприяє відновленню структурно-функціонального стану екзокринної паренхіми підшлункової залози після 20 тижнів введення, а після 26 тижнів лише при застосуванні у дозі, що відповідає концентрації в крові 10^{-4} моль/л.*
Ключові слова: підшлункова залоза, похідне малеіміду, канцерогенез товсої кишки.

Серед злоякісних новоутворень органів травлення найбільш поширеним є рак товстої кишки. В Європі на цю патологію припадає 52%, а в Україні 45% усіх пухлин органів травлення. Щорічний приріст захворюваності становить 1,5-2,0%, і в 30% випадків хвороба виявляється в прогресуючій формі [1]. Метастазування злоякісних пухлин товстої кишки є причиною суттєвого погіршення якості життя пацієнтів та негативного прогнозу перебігу захворювання, особливо при ураженнях підшлункової залози. Рак товстої кишки може бути асоційованим з різними патологіями підшлункової залози, наприклад, з діабетом 2 типу [2]. Сама залоза досить часто зазнає негативного впливу з боку протипухлинних препаратів [3].

Вивчення механізмів виникнення та метастазування раку товстої кишки проводять з використанням специфічних канцерогенів, одним з яких є 1,2-диметилгідразин (ДМГ) [4]. При тривалому застосуванні цієї речовини пухлини виникають і в інших відділах кишечнику, зокрема у 12-палій кишці, а також можуть метастазувати або ж виникати de novo в таких органах як лімфатичні вузли, печінка та інші [5]. В нирках щурів ДМГ викликає гіперплазію канальцевого епітелію коркової зони [6].

Встановлення ключової ролі протеїнкіназ у механізмах виникнення раку та відкриття їх інгібіторів, на основі яких створені препарати цільової дії, зумовили значні успіхи у терапії злоякісних новоутворень, дозволили покращити якість та продовжити життя пацієнтів [7]. Перевагою препаратів нового покоління є не лише висока протипухлинна активність, а й низька токсичність порівняно з традиційними лікарськими засобами. Так, похідному малеіміду 1-(4-Cl-бензил)-3-хлор-4- (CF_3-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону (МІ-1), що є АТФ-конкурентним інгібітором протеїнкіназ [7], притаманна антипроліферативна активність на культурах трансформованих та ракових клітин людини in vitro [8, 9]. В той же час МІ-1 проявляє низьку токсичність щодо нормальних тканин з високою проліферативною активністю слизової оболонки кишечнику [10], сперматогенного епітелію сім'яників [11], а також до печінки та нирок [12, 13], що є важливим показником цільової дії МІ-1.

Метою роботи було вивчення морфофункціонального стану підшлункової залози за умов застосування потенційного протипухлинного препарату МІ-1 при ДМГ-індукованому канцерогенезі товстої кишки.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 90 білих щурах-самцях вагою 150-200 г. ДМГ (виробництво Sigma-Aldrich, Німеччина) у дозі 20 мг/ кг вводили в 0,1 мл фізіологічного розчину підшкірно один раз на тиждень протягом 20 тижнів. Цей термін є достатнім для індукції та подальшого розвитку пухлин у товстій кишці [4]. Контрольним щурам підшкірно вводили 0,1 мл фізіологічного розчину (контроль 1). МІ-1 у дозах 0,027 та 2,7 мг/кг (що приблизно відповідає концентрації у крові 10^{-4} та 10^{-6} моль/л) вводили інтрагастрально щодня у 0,1 мл олії протягом 20 та 26 тижнів. Контрольні групи (20 та 26 тижнів) отримували щоденно 0,1 мл олії інтрагастрально (контроль 2). Дві групи щурів зазнавали одночасного впливу ДМГ та МІ-1 в одній з двох доз 20 тижнів за вищезазначеною схемою. Інші дві групи отримували ДМГ (20 тижнів) та МІ-1 в одній з двох доз 26 тижнів, тобто ще 6 тижнів після відміни ДМГ. У такий спосіб досліджували ефекти МІ-1, як профілактичного та лікувального засобу, на фоні індукції раку товстої кишки хімічним канцерогеном ДМГ. Контролями для цих експериментальних груп слугували групи

toksik_5_2014_toksik_1_2_2013.qxd 26.01.2015 15:27 Page 58

щурів із щотижневим введенням фізіологічного розчину (20 тижнів) та щоденним введенням олії 20 або 26 тижнів (контроль 3).

Тварин декапітували після ефірного наркозу наприкінці 20-го та 26-го тижня експерименту. Підшлункову залозу фіксували у рідині Буена та заливали у парафін. Парафінові зрізи товщиною 5-6 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином із дофарбовуванням оранжем. Морфометричні дослідження проводили за допомогою світлового мікроскопу Olympus BX-41 та програми ImageJ. На зрізах підшлункової залози вимірювали площу ядер ациноцитів та інсулоцитів, що розміщуються в центрі панкреатичних острівців (В-клітин). Підраховували також співвідношення двоядерних та одноядерних ациноцитів. Статистична обробка проводилась із використанням t-критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

В обох серіях експерименту (20 і 26 тижнів) підшлункові залози щурів трьох контрольних груп не відрізнялися між собою як за результатами мікроскопічного аналізу, так і за даними морфометричних досліджень. Паренхіма має часточкову будову і складається із ацинусів та вивідних протоків різного діаметру. Ацинуси в часточках мають чіткі межі. В сполучній тканині міжацинарних просторів виявляються вузькі капіляри, що не містять формених елементів. Більші кровоносні судини помірно кровонаповнені. Ациноцити (екзокриноцити) конічної форми, у них чітко простежується зональність цитоплазми: базофілія в більш гомогенній базальній і навколоядерній частині та ацидофілія в апікальній. Протоки, утворені центроацинозними клітинами, мають вузький просвіт. Протоки більших калібрів містять секрет. Ендокринна частина розміщена всередині зовнішньосекреторної і представлена острівцями Лангерганса округлої форми. Більш базофільні В-клітини займають центральне положення в острівцях, А-клітини розміщені по периферії останніх. У всіх контрольних групах середня площа ядер екзокриноцитів становить близько 31-33 мкм^2, базофільних інсулоцитів, розміщених у центрі острівців (надалі, інсулоцитів) — 20-21 мкм^2 (табл. 1).

У щурів, що зазнавали впливу ДМГ протягом 20 тижнів, а також у тих, що були в експерименті ще протягом 6 тижнів після припинення введення ДМГ, були проаналізовані кількість, локалізація та морфологія пухлин у різних відділах товстої кишки [14]. Було виявлено зменшення кількості та розмірів пухлин у груп тварин, які одночасно сумісно ДМГ і МІ-1, порівняно з такими, яким вводили лише ДМГ. У груп щурів з введенням МІ-1 переважали аденоми, що локалізувались переважно в дистальному і проксимальному відділах товстої кишки, а у щурів групи з ДМГ більшість пухлин належали до аденокарцином і знаходились у дистальному відділі та в прямій кишці [14]. Наприкінці 20 тижня експерименту рівень маркера окисних пошкоджень ДНК 8-оксогуаніну в сечі тварин перевищував контроль у 8 разів, а введення МІ-1 на фоні ДМГ знижувало цей показник вдвічі [15].

За умов ДМГ-індукованого раку товстої кишки як після 20, так і після 26 тижнів експерименту, у підшлунковій залозі щурів не виявлено ознак злоякісного переродження тканин, однак виявлено істотні структурні зміни, що свідчать про порушення функціонального стану екзокринної паренхіми органу. З'являються значні ділянки дискомплексації секреторних ацинусів, а також зони з дистрофічними змінами ацинарної тканини. В деяких ділянках набухання клітин і міжацинарний набряк викликає деструкцію як окремих ациноцитів, так і цілих ацинусів. Зональності цитоплазми в ациноцитах ділянок із порушеною структурою не відмічається. Натомість цитоплазма таких клітин збільшена в об'ємі, світла, заповнена пінистим вмістом або ж вакуолізована, що є ознакою вакуольної (гідропічної) дистрофії. Міжацинарні просвіти заповнені фрагментами цитоплазми зруйнованих клітин. У клітинах з ознаками дистрофії ядра втрачають базальне положення та відтісняються вакуолями до плазматичної мембрани. Спостерігається пікноз значної частини ядер ациноцитів. Ці зміни більш виражені у другій серії експерименту при його тривалості 26 тижнів.

У паренхімі, що зберегла свою ацинарну структуру, ДМГ викликає достовірне зменшення середнього значення площі ядер ациноцитів (табл. 1). Ці зміни обумовлені збільшенням частки клітин з дрібними (менше 25 мкм^2) ядрами — близько 27 % від загальної кількості ядер (у контролі близько 6 %) після 20 тижнів (рис.1, а), та близько 17% від загальної кількості ядер (у контролі близько 8%) після 26 тижнів (рис. 1, б). Площа ядер переважної більшості клітин в обох серіях досліду коливається в межах від 22 мкм^2 до 37 мкм^2 (в контролі 25-40 мкм^2), а пік на графіку розподілу ядер за розмірами зсувається з 31 мкм^2 в контролі до 28 мкм^2 під дією ДМГ у першій серії і до 25 мкм^2 у другій серії (рис. 1, а, б). Важливо, що під впливом ДМГ з'являються клітини з великими поліплоїдними ядрами (близько 60 мкм^2 і більше), які на зрізах межують із дрібноядерними (16-20 мкм^2) клітинами. Такі дрібні ядра переважно відмічаються у двоядерних клітин, кількість яких суттєво зростає,

toksik_5_2014_toksik_1_2_2013.qxd 26.01.2015 15:27 Page 59

особливо у тривалішому експерименті. Результат підрахунку співвідношення двоядерних клітин та одноядерних після 26 тижнів експерименту представлено в табл. 2. Кількість двоядерних клітин з 6 % у контролі під впливом ДМГ зросла до 10 %.

Як відомо, біологічна доцільність багатоядерності і поліплоїдизації соматичних клітин полягає у збільшенні продуктивності диференційованих клітин на термінальних стадіях їх розвитку. Отже, ДМГ викликає не лише функціональні порушення зовнішньосекреторної тканини підшлункової залози, але й активацію компенсаторних механізмів у ній.

ДМГ викликає зміни у кровоносній системі підшлункової залози. В екзокринній паренхімі відмічається стаз, а подекуди виражений тромбоз судин невеликого діаметру. Синусоїдні гемокапіляри панкреатичних острівців розширені, в окремих з них є мікротромби. У сполучній тканині має місце набряк міжацинарних просторів. Навколо судин, протоків та острівців Лангерганса виявляється лейкоцитарна інфільтрація. Ендокринний апарат підшлункової залози проявляє резистентність до дії ДМГ в обох серіях досліду. Клітини панкреатичних острівців морфологічно не відрізняються від контролю. Площа ядер інсулоцитів центральної частини панкреатичних острівців також близька до контрольних значень (табл. 1).

Під впливом МІ-1 помітних змін у структурі екзокринної паренхіми підшлункової залози не виявлено. За умов 20-тижневого щоденного введення МІ-1 в дозі 0,027 мг/кг середні розміри ядер ациноцитів і характер їх розподілу за площею не відрізняються від контрольної групи (табл. 1, рис. 2, а). МІ-1 в дозі 2,7 мг/кг викликає збільшення середнього значення площ ядер ациноцитів приблизно на 8 %, що вказує на функціональні зміни в них (табл. 1). Пік кривої варіабельності площ ядер ациноцитів зміщується праворуч. Частка клітин з площею ядер понад 40 мкм^2 сягає 31 % на відміну від 16 % у відповідному контролі.

Таблиця 1

Площі ядер ацино- та інсулоцитів підшлункової залози щурів після 20 та 26 тижнів експерименту

Група, доза, мг/кг	Площа ядер ациноцитів, мкм^2		Площа ядер інсулоцитів, мкм^2	
	20 тижнів	26 тижнів	20 тижнів	26 тижнів
Контроль 1	33,16±0,24	32,06±0,76	21,21±0,49	20,10±0,69
ДМГ	30,92±0,51*	28,61±1,31*	20,93±0,34	20,69±1,24
Контроль 2	33,16±0,24	32,25±2,76	21,21±0,49	19,77±0,93
МІ-1, 0,027	33,73±0,32	32,63±1,64	23,59±0,64	21,08±1,17
МІ-1, 2,7	35,77±0,69*	32,48±1,55	22,60±0,21	21,34±0,96
Контроль 3	33,01±0,21	32,9±0,7	22,22±0,61	20,12±0,84
ДМГ+МІ-1, 0,027	33,89±0,83	27,58±1,37*	21,14±0,21	20,96±1,72
ДМГ+МІ-1, 2,7	33,05±0,80	31,55±1,13	20,36±0,32	19,78±1,14

* — $p \leq 0,05$ порівняно з відповідним контролем

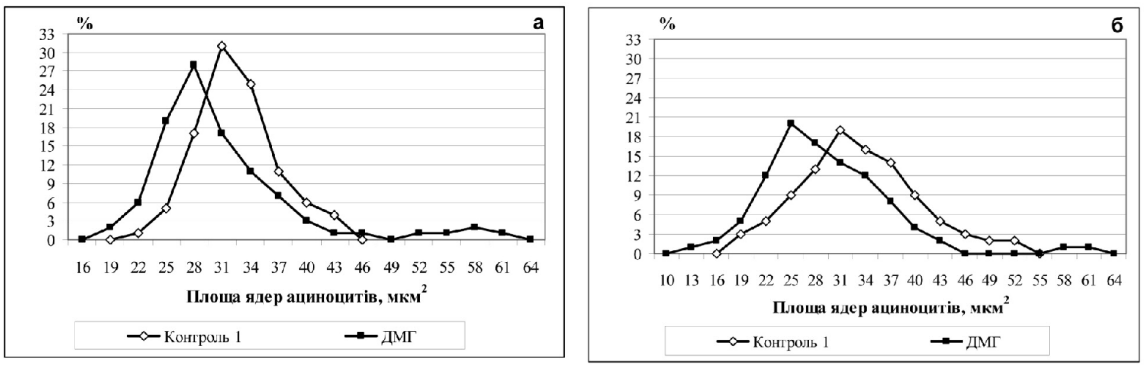

Рис. 1. Розподіл ядер ациноцитів за розмірами у підшлунковій залозі щурів після щотижневого введення ДМГ (20 мг/кг) протягом 20 тижнів (а) та через 6 тижнів після його відміни (б) по відношенню до контролю 1.

toksik_5_2014_toksik_1_2_2013.qxd 26.01.2015 15:27 Page 60

Таблиця 2

Співвідношення двоядерних та одноядерних ациноцитів після 26 тижнів експерименту

Група, доза, мг/кг	Відношення двоядерних клітин до одноядерних
Контроль 1	0,06±0,01
ДМГ	0,1±0,01*
Контроль 2	0,06±0,01
МІ-1; 0,027	0,05±0,002
МІ-1; 2,7	0,05±0,01
Контроль 3	0,06±0,02
ДМГ+МІ-1, 0,027	0,11±0,01*
ДМГ+МІ-1, 2,7	0,06±0,02

* — $p \leq 0,05$ порівняно з відповідним контролем

За умов 26-тижневого введення МІ-1 у обох дозах не відмічено достовірних змін площі ядер ациноцитів (табл. 1), розподіл ядер за розміром при дії МІ-1 в обох дозах близький до розподілу ядер у контролі (рис. 2, б). Під впливом МІ-1 у підшлунковій залозі відмічено стаз крові у дрібних судинах, потовщення та набряк стінок кровоносних судин середнього калібру. Подібні розлади системи кровопостачання під впливом МІ-1 спостерігались як в підшлунковій залозі при меншому терміні впливу [16], так і в інших органах [11, 12]. Ендокринна частина не зазнає суттєвих змін при дії МІ-1, оскільки площа інсулоцитів вірогідно не відрізняється від контролю в обох серіях експерименту (табл. 1).

За умов ДМГ-індукованого канцерогенезу товстої кишки у груп тварин, що отримували МІ-1 в обох досліджуваних дозах, переважна частина клітин екзокринної паренхіми має нормальну будову, хоча подекуди відзначаються ділянки з ознаками дистрофії ацинусів та ациноцити із вираженою вакуолізацією цитоплазми. Цитоплазма більшості клітин має чіткі розмежування на базофільну та ацидофільну зони, ядра округлої форми. Середні розміри ядер екзокриноцитів після 20 тижнів експерименту майже не відрізняються від контролю (табл. 1). Криві варіабельності площ ядер ациноцитів після дії МІ-1 в обох дозах на фоні ДМГ майже співпадають між собою і з контролем (рис. 3, а). Значення площ ядер коливаються в межах від 19 до 49 мкм^2. На відміну від дії одного ДМГ (рис.1, а) не виявляються клітини, що містять менші ядра, та клітини з великими поліплоїдними ядрами.

При використанні МІ-1 у дозі 0,027 мг/кг ще 6 тижнів після відміни ДМГ (26-тижневий

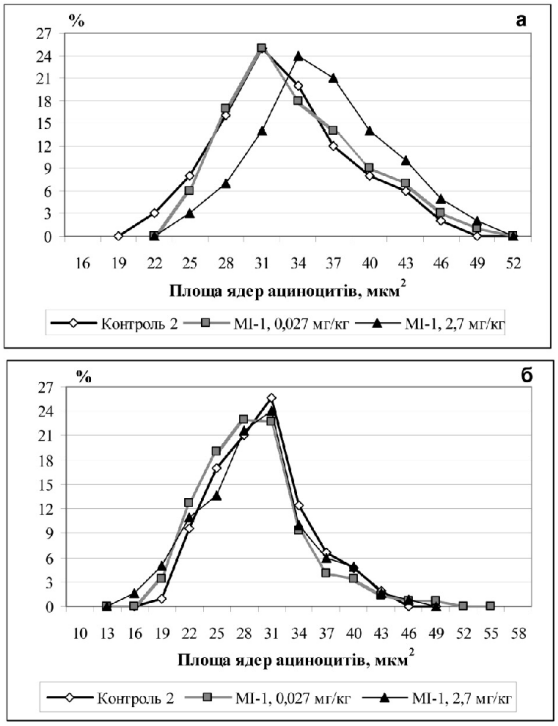

Рис. 2. Розподіл ядер ациноцитів за розмірами у підшлунковій залозі щурів після щоденного введення МІ-1 (0,027 мг/кг та 2,7 мг/кг) протягом 20 тижнів (а) та 26 тижнів (б) по відношенню до контролю 2.

експеримент) ядра ациноцитів зазнають змін подібних до тих, що викликає індивідуальний вплив ДМГ: середнє значення площі ядер екзокриноцитів вірогідно зменшене (табл. 1), а кількість двоядерних клітин збільшена (табл. 2). При введенні МІ-1 у дозі 2,7 мг/кг за тих же умов середній розмір ядер ациноцитів не відрізняється вірогідно від контролю. Однак графіки розподілу ядер ациноцитів за розмірами після дії МІ-1 в обох дозах на фоні та після впливу ДМГ вказують на підвищену частку клітин із меншою площею. При застосуванні дози 0,027 мг/кг це проявляється у зміщенні піку кривої розподілу ядер з 31 мкм^2 до 25 мкм^2. При введенні дози 2,7 мг/кг пік співпадає з контролем, однак частка ядер розміром 20-30 мкм^2 залишається збільшеною (рис. 3, б). На відміну від індивідуального впливу ДМГ (рис. 1, б), при введенні МІ-1 не виявляються клітини із великими поліплоїдними ядрами площею понад 60 мкм^2. Інсулоцити значно меншою мірою, ніж ациноцити, реагують на одночасну дію ДМГ та МІ-1. Морфометричні дослідження інсулоцитів не виявили вірогідних відмінностей за площею їх ядер в жодній з дослідних груп (табл. 1).

Таким чином, результати дослідження показали, що 20-тижнева дія ДМГ як специфічного канцерогену, що викликає рак товс-

toksik_5_2014_toksik_1_2_2013.qxd 26.01.2015 15:27 Page 61

тої кишки, не спричиняє малігнізації у підшлунковій залозі щурів як відразу після закінчення терміну введення, так і через 6 тижнів після відміни канцерогену. Однак ділянки із втратою ацинарної структури паренхіми, ознаками вакуольної дистрофії та ядрами зі зміненою структурою свідчать про ушкоджуючий вплив канцерогену та його метаболітів на екзокринний апарат підшлункової залози. Зміна структури ядер при цьому може бути пов'язана з метилюванням ДНК, модифікацією гістонів та ДНК-зв'язаних білків активними метаболітами ДМГ [4]. Наявність клітин із великими поліплоїдними ядрами, що межують із дрібноядерними ациноцитами, а також збільшення кількості двоядерних клітин вказує на те, що під впливом ДМГ в екзокринній паренхімі поряд з дистрофічними відбуваються компенсаторні процеси.

Щоденний вплив МІ-1 протягом 20-ти тижнів викликає зростання частки ациноцитів із збільшеними ядрами, що може бути результатом активації компенсаторно-пристосувальних процесів у підшлунковій залозі. Подібна реакція спостерігалась і за умов впливу МІ-1 на підшлункову залозу протягом 5 тижнів [16]. Однак продовження терміну введення МІ-1 до 26 тижнів не викликає вірогідних змін розміру ядер ациноцитів.

За умов ДМГ-індукованого канцерогенезу введення МІ-1 протягом 20 тижнів запобігає ушкоджуючому впливу канцерогену та його метаболітів на клітини екзокринної паренхіми, що виражається у збереженні їх структури, а також розмірів їх ядер на рівні контрольних значень. Це вказує на ефективність МІ-1 в обох досліджуваних дозах як профілактичного засобу за умов впливу даного канцерогену. Продовження введення МІ-1 протягом 6 тижнів після відміни ДМГ також частково запобігає негативним наслідкам його застосування в екзокринній паренхімі. Однак за цих умов доза 0,027 мг/кг є малоефективною і лише доза 2,7 мг/кг викликає відновлення площі ядер ациноцитів до значень контролю.

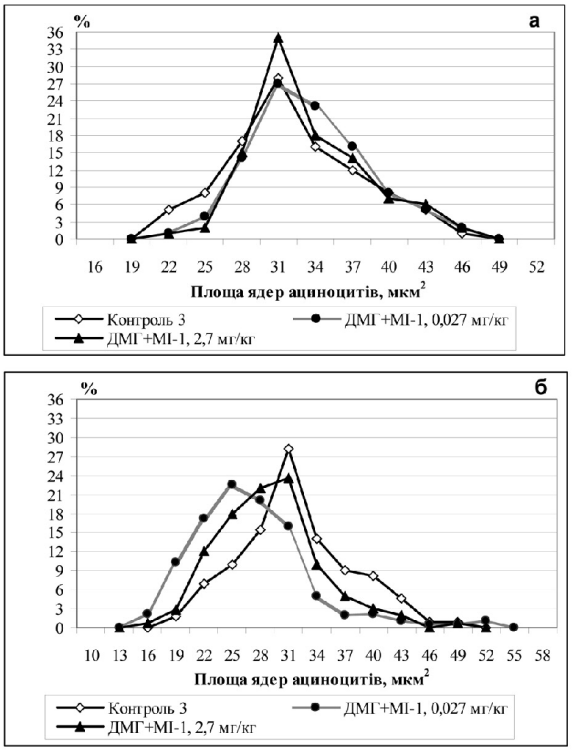

Рис. 3. Розподіл ядер ациноцитів за розмірами у підшлунковій залозі щурів після щоденного введення МІ-1 (0,027 мг/кг та 2,7 мг/кг) на фоні щотижневого введення ДМГ (20 мг/кг) протягом 20 тижнів (а) та ще 6 тижнів після його відміни (б) по відношенню до контролю 3.

Висновки

1. За умов ДМГ-індукованого канцерогенезу товстої кишки (після дії канцерогену протягом 20-ти тижнів та через 6 тижнів після його відміни) у підшлунковій залозі щурів не відмічається ознак малігнізації тканин, однак суттєвих змін зазнає екзокринна паренхіма.
2. Щоденне введення МІ-1 протягом 20 тижнів викликає у підшлунковій залозі зростання частки ациноцитів із збільшеними розмірами, що свідчить про активацію зовнішньосекреторної функції органу. Подібна реакція відсутня після 26 тижнів впливу МІ-1.
3. МІ-1 в обох дозах виявляє захисну дію щодо ациноцитів підшлункової залози при одночасному застосуванні із ДМГ протягом 20 тижнів.
4. Продовження застосування МІ-1 після відміни ДМГ (до 26 тижнів) відновлює структурно-функціональний стан ациноцитів підшлункової залози лише при введенні у дозі 2,7 мг/кг, що відповідає концентрації в крові 10-4 моль/л.

ЛІТЕРАТУРА

1. Beauchemin N. Metastasis of colorectal cancer / N. Beauchemin, J. Huot — New York: Springer, 2010. — 416 p.
2. Cannata D. Type 2 diabetes and cancer: what is the connection? / D. Cannata, Y. Fierz, A. Vijayakumar, D. Le Roith // Mt. Sinai J. Med. — 2010. — V. 77(2). — P. 197—213.
3. Arias J.L. Drug targeting strategies in cancer treatment: an overview / J.L. Arias // Mini Rev. Med. Chem. — 2011. — V. 11(1). — P. 1—17.
4. Perse M. The dimethylhydrazine induced colorectal tumours in rat experimental colorectal carcinogenesis / M. Perse, A. Cerar // Radiol. Oncol. — 2005. — Vol.39, №1. — P. 61—70.
5. Swenberg J.A. 1,2 Dimethylhydrazine induced methylation of DNA bases in various rat organs and the effects of pre-treatment with disulfiram / J.A. Swenberg, H.K. Cooper, J. Bucheler, P. Kleihues // Cancer Res. — 1979. — V.39. — P. 465—467.

toksik_5_2014_toksik_1_2_2013.qxd 26.01.2015 15:27 Page 62

6. Kharchuk I. Preventive action of maleimide derivative 1-(4-Cl-benzil)-3-Cl-4-(CF_3-fenilamino)-1H-pyrrol-2,5-dio n on rat's renal system in 1,2-dimethylhydrasine-induced colon carcinogenesis / I. Kharchuk, O. Filinska, S. Yablonska, V. Rybalchenko // An. Univ. Mariae Curie-Sklodowska. Lublin — Polonia. — Sectio DDD. Pharmacia. — 2010. V.23, № 2. — P. 191—195.
7. Zhang J. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors / J. Zhang, P. L. Yang, N. S. Gray // Nature Review Cancer. — 2009. — V.9, № 11. — P. 28—39.
8. Дубініна Г.Г. Антипроліферативна дія нових похідних 1-(4-R-бензил)-3-R1-4-(R2-феніламіно)- 1H-пірол-2,5-діону / Г.Г. Дубініна, С.М. Головач, В.О. Козловський та ін. // Журн. орган. та фармацевт. хімії. — 2007. — Т.5, №1. — С. 39—49.
9. Островська Г.В. Цитостатична дія похідних малеіміду на клітинах лінії НЕК 293 / Г.В. Островська, К.О. Ніжерадзе, Г.Г. Дубініна, В.К. Рибальченко // Збірн. тез 2 з'їзду Україн. тов-ва кл. біології 23-26 жовтня 2007 р. — К.: Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, 2007. — С. 126.
10. Вплив похідного малеіміду з цитостатичними властивостями на стан слизової оболонки товстої кишки щурів / О.В. Линчак, І.В. Харчук, Н.О. Карпезо [та ін.] // Вісник морфології. — 2010. — Т.16, №1. — С. 10—13.
11. Морфо-функціональні зміни в сім'яниках щурів під впливом нового антинеопластичного препарату, похідного малеіміду / І.В. Харчук, Н.О. Карпезо, Г.В. Островська [та ін.] // Совр. пробл. токсикол. — 2008. — №1. — С.61—65.
12. Особливості морфо-функціонального стану нирок під впливом різних доз та тривалості дії потенційного цитостатика похідного малеіміду 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF_3-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону / І.В. Харчук, Н.О. Карпезо, Г.В. Островська [та ін.] // Доп. НАН України. — 2009. — №10. — С. 185—188.
13. Яблонська С.В. Оцінка гепатотоксичності нового похідного малеіміду з цитостатичною активністю і його вплив на перекисне окислення та антиоксидантну систему печінки / С.В. Яблонська, О.М. Філінська, Г.В. Островська, В.К. Рибальченко // Укр. біохім. журн. — 2009. — Т.81, №3. — С. 83—92.
14. Lynchak O. Effects of new maleimide derivate on the 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats / O. Lynchak, G. Ostrovska, V. Rybalchenko // Gut "GASTRO 2009 UEGW/WCOG, London". — 2009. — V. 58 (Suppl. II). — P. A334.
15. Lynchak O. State of colon mucosal under the effects of new protein-tyrosine kinases inhibitor maleimide derivate / O. Lynchak, G. Ostrovska, A. Burlaka, V. Rybalchenko, N. Karpezo. 18th UEGW Barcelona. Gut. — 2010. — V.59 (Suppl. III) — P. A133.
16. Морфологічні зміни у підшлунковій залозі щурів під впливом 1-(4-Cl-бензил)-3-хлор-4- (CF_3-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону / І.В. Харчук, О.В. Линчак, Н.О. Карпезо [та ін.] // Совр. пробл. токсикол. — 2008. — №4. — С. 16—19.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО МАЛЕИМИДА ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Харчук И.В., Островская Г.В., Воловенко Ю.М., Рыбальченко В.К.

РЕЗЮМЕ. *Производное малеимида (1-(4-Cl-бензил)-3-хлор-4-(CF_3-фениламино)-1H-пиррол-2,5-дион (МИ-1) не вызывает существенных изменений в структуре поджелудочной железы, однако вызывает нарушения в системе кровоснабжения. В условиях канцерогенеза толстой кишки, вызванного 1,2-диметилгидразином, МИ-1 способствует восстановлению структурно-функционального состояния экзокринной паренхимы поджелудочной железы после 20 недель введения, а после 26 недель - только при использовании в дозе, которая соответствует концентрации в крови 10^{-4} моль/л.*

Ключевые слова: поджелудочная железа, производное малеимида, канцерогенез толстой кишки.

THE RECOVERY OF PANCREAS STATUS AFTER THE MALEIMIDE DERIVATE ADMINISTRATION UNDER THE CONDITIONS OF COLON CARCINOGENESIS

Kharchuk I., Ostrovska G., Rybalchenk V., Volovenko Yu.

SUMMARY. *Maleimide derivate 1-(4-Cl-benzil)-3-Cl-4-(CF_3-fenilamino)-1H-pyrrole-2,5-dion (MI-1) does not cause significant changes in structure of pancreas, however it provokes disorders in vascular supply. Under the conditions of colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine MI-1 forwards restoration of structure functional status of pancreas exocrine parenchyma after 20 weeks of administration, and after 26 weeks only in dose which corresponds concentration in blood 10^{-4} mol/l.*

Key words: pancreas, maleimide derivate, colon carcinogenesis.

Надійшла до редакції 29.04.2011 р.