



УДК 616.018: 612.325+57.044

## СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ЩУРІВ ЗА ДІЇ ЦИТОСТАТИКІВ: ПОХІДНОГО ДИГІДРОПІРОЛУ, 5-ФТОРУРАЦИЛУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ

Г. М. Кузнєцова<sup>1</sup>, В. К. Луженецька<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
вул. Володимирська, 64/13, Київ 01601, Україна  
e-mail: [biophyz@gmail.com](mailto:biophyz@gmail.com)

<sup>2</sup>Державна наукова установа “Науково-практичний центр профілактичної  
та клінічної медицини” Державного управління справами  
вул. Верхня, 5, Київ 01133, Україна

Встановлено, що похідне дигідропіролу 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3*H*-пірол-3-он (Д1) у разі перорального введення щурам протягом 7 тижнів спричиняє зміни у слизовій оболонці шлунка у вигляді невеликих ділянок десквамації епітелію поверхневих відділів шлункових залоз, вогнищеву лімфо-гістіоцитарну інфільтрацію підслизової основи слизової оболонки, а також стимулює компенсаторно-приспосувальні процеси. Натомість 5-фторурацил (5-ФУ) викликає виражене пошкодження слизової оболонки у вигляді значної десквамації епітелію, поверхневої деструкції залоз і появи нашарувань на поверхні епітелію, подекуди дистрофії епітеліальних клітин з осередками некрозу, пригнічення функціональної активності слизової. За сумісної дії досліджуваних сполук Д1 частково нівелює запалення та деструктивні зміни, спричинені 5-ФУ, а також сприяє наближенню до норми морфофункціонального стану слизової оболонки. Структурні елементи слизової оболонки шлунка на дію досліджуваних сполук реагують узгоджено.

**Ключові слова:** похідне дигідропіролу, 5-фторурацил, слизова оболонка шлунка.

### ВСТУП

Онкологічні захворювання є однією з головних і, на жаль, далеких від вирішення проблем сучасної медицини. Найбільш поширеним методом лікування неоплазій є хіміотерапія, яка, однак, не позбавлена суттєвих недоліків. Так, препарати, які застосовуються у медичній практиці, характеризуються високою частотою побічних ефектів, що часто є визначальним у виборі протипухлинної терапії та значною мірою впливає на її ефективність [16]. Сьогодні поширеними протипухлинними агентами є антиметаболіти, зокрема структурні аналоги нуклеотидів, які порушують синтез ДНК і таким чином пригнічують поділ клітин. Тому найбільш частими побічними ефектами такої терапії є ускладнення з боку системи кровотворення

і шлунково-кишкового тракту внаслідок високої проліферативної активності, притаманної їх клітинам [19]. Тому актуальним є пошук нових препаратів, які би поєднували високу активність щодо ракових клітин і низьку токсичність для організму.

Останнім часом привертають до себе увагу інгібітори протеїнкіназ як специфічні інгібітори проліферативної активності [7]. Але інформація щодо їх системного впливу є суперечливою [3, 13], що потребує детальних досліджень у кожному конкретному випадку. Особливо це стосується низькомолекулярних інгібіторів протеїнкіназ, що є перспективними через такі їх особливості як помірна специфічність, що зумовлює широкий спектр злоякісних “мішеней” [2], зручність у плані застосування (можливість перорального введення) [3] та менша вартість порівняно з препаратами – моноклональними антитілами [14]. Перспективними сполуками як такі агенти є похідні дигідропіролу, синтезовані методом *in silico* дизайну Науково-виробничим хіміко-біологічним центром Київського національного університету імені Тараса Шевченка як структурні аналоги таргетних інгібіторів протеїнкіназ [17]. Висока цитостатична активність *in vitro* та *in vivo* була встановлена для сполуки 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3*H*-пірол-3-ону (надалі Д1) [5, 11, 17]. Також було показано відносну безпечність даної сполуки для кишечника у разі перорального застосування [15].

У разі перорального введення лікарських препаратів першими органами, що з ними контактують, є ротова порожнина і шлунок. Оцінка токсичності діючої речовини за таких умов є важливим критерієм можливості подальшої розробки препарату на її основі. Тому метою роботи було дослідити вплив похідного дигідропіролу на слизову оболонку шлунка щурів за тривалого перорального введення та порівняти його дію з традиційним протипухлинним препаратом. Як такий було обрано 5-фторурацил (5-Фтор-2,4-(1*H*,3*H*)-піримідиндіон, далі 5-ФУ), що вже багато років є основою хіміотерапевтичних схем для лікування колоректального раку людини [16]. Також було досліджено сумісний вплив даних сполук на слизову оболонку шлунка.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені відповідно до принципів біоетики, законодавчих норм і положень “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей” (Страсбург, 1986) і “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Дослідження проводили на 50 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях з початковою масою тіла 120–130 г. Щурів утримували в умовах віварію на стандартному харчовому раціоні за природного освітлення. Експеримент тривав сім тижнів. Д1 вводили *per os* щоденно натще у дозі 2,3 мг/кг маси тіла (що за умов повного всмоктування створює концентрацію його в крові  $10^{-4}$ М) розчиненим у соняшникової олії, що містить 15 % ДМСО (всього 0,1 мл). 5-ФУ (Дарниця, Україна, 5 % розчин) вводили внутрішньоочередово щотижнево в дозі 45 мг/кг (1/5 LD<sub>50</sub>) маси тіла нерозведеним (0,32–0,34 мл залежно від маси тіла тварини) [5]. Контрольні тварини отримували відповідні розчинники в еквівалентних об'ємах такими ж способами протягом тих же термінів. Щури були розподілені на чотири групи: 1 – контроль, 2 – група Д1, 3 – група 5-ФУ, 4 – група Д1+5-ФУ. Окрема група тварин слугувала інтактним контролем.

Через 1 добу після останнього введення тварин виводили з експерименту під інгаляційним ефірним наркозом, органи для дослідження вилучали негайно. Для гістологічних досліджень брали зрізи з дна шлунка, які фіксували в рідині Буена протягом 14 діб. Виготовлення постійних препаратів для світлової мікроскопії та їх забарвлення гематоксилін-еозин-оранжем здійснювали за стандартною методикою [12]. Препарати аналізували на світлооптичному рівні за допомогою мікроскопа Axioskop 40 (Carl Zeiss Group, Німеччина), кольорові мікрофотографії отримували за допомогою цифрової фотокамери AxioCamCamMRc5 (Carl Zeiss Group, Німеччина). Оцінювали загальний стан слизової оболонки шлунка [10], морфометричні дослідження проводили за допомогою програми WCIF ImageJ [8]. Вимірювали: товщину слизової оболонки, глибину шлункових ямок, довжину шлункових залоз, площу поперечного перерізу парієтальних і головних клітин, з урахуванням площі перерізу їх ядер.

Обробку даних здійснювали методами варіаційної статистики [18]: міжгрупові порівняння здійснювали методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з використанням для апостеріорних множинних порівнянь ЗТ тесту Даннета. Різниця між середніми значеннями показників, що порівнювалися, вважалася вірогідною при  $p < 0,05$ . Для виявлення зв'язків між морфометричними показниками слизової оболонки шлунка визначали коефіцієнти кореляції Пірсона ( $\rho$ ), отримані дані вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

У тварин контрольної групи слизова оболонка фундального відділу шлунка має типову гістологічну структуру без ознак патологічних процесів (рис. 1, А).

У групі Д1 морфологічні зміни строми шлункової стінки представлені помірним набряком підслизової оболонки та власної пластинки слизової оболонки, поодинокими зонами з ознаками запалення у вигляді лімфо-гістіоцитарної інфільтрації. Подекуди спостерігаються ділянки поверхневої десквамації епітелію залоз, їх поверхневої деструкції (рис. 1, Б).

Майже всі вимірювані показники (товщина слизової оболонки, глибина шлункових ямок, довжина шлункових залоз, площі перерізу парієтальних та головних клітин і площа перерізу ядер парієтальних клітин) збільшуються на 6–13 % (табл. 1, рис. 2), що може бути свідченням [9] компенсаторно-приспосувальних процесів у слизовій оболонці, зокрема посилення її секреції. Збільшення площі перерізу парієтальних клітин та їх ядер може бути ознакою посилення секреції соляної кислоти, що є одним із патогенетичних чинників, який спричиняє розвиток деструктивних (у тому числі запальних) процесів у слизовій оболонці шлунка [1, 4].

У тварин групи 5-ФУ морфологічні зміни слизової оболонки шлунка більш виражені (рис. 1, В): має місце помірний набряк підслизової оболонки, часті зони з ознаками запалення у вигляді вогнищевої лімфо-гістіоцитарної інфільтрації, поширені пошкодження поверхневого епітелію, що варіюють від пошкодження апікальної частини епітеліоцитів на верхівках шлункових залоз до ділянок повної десквамації епітелію залоз. На значній поверхні має місце поверхнева деструкція залоз, у зоні головних клітин у невеликій кількості формуються ділянки по типу кист, вистелених циліндричним епітелієм, місцями на межі переходу зони парієтальних клітин у зону головних клітин спостерігається дистрофія епітеліальних клітин з осередками некрозу. Значення всіх вимірюваних показників слизової оболонки зменшуються на 11–17 % (табл. 1, рис. 2), що є свідченням пригнічення функціональної активності останньої та її дистрофічних змін [6].

Таблиця 1. Стан слизової оболонки шлунка щурів, що отримували Д1, 5-ФУ та їх комбінацію ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Table 1. The state of gastric mucosa in D1-, 5FU- and D1+5FU-treated rats ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Показники	Контроль	Д1	5-ФУ	Д1+5ФУ
Товщина слизової оболонки, мкм	512,77±2,1	572,38±2,35***	424,13±2,39***	468,53±1,64***
Глибина шлункових ямок, мкм	50,03±1,13	56,48±0,49***	44,37±0,89***	48,17±0,8
Довжина шлункових залоз, мкм	395,51±2,86	426,57±2,94***	342,16±1,71***	378,42±3,21***
Площа перерізу парієтальних клітин, мкм	121,43±1,91	138,05±1,4***	106,71±1,49***	116,94±1,95*
Площа перерізу ядер парієтальних клітин, мкм	17,03±0,54	18,12±0,29*	14,12±0,54***	15,25±0,3**
Площа перерізу головних клітин, мкм	46,97±1,13	50,25±0,51**	39,11±0,77***	44,09±0,35**
Площа перерізу ядер головних клітин, мкм	10,02±0,37	10,02±0,35	8,45±0,32***	9,00±0,1**

Примітки: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  порівняно з контролем.

Comments: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  compared with control.

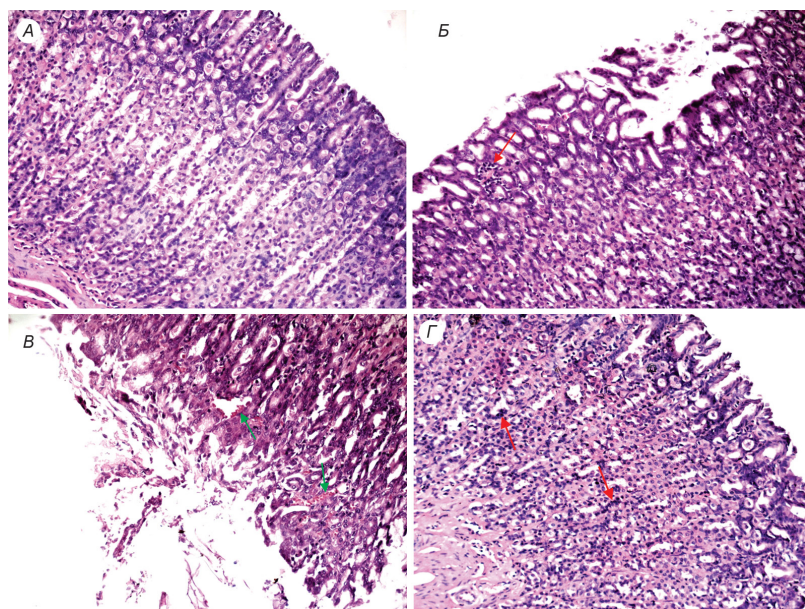
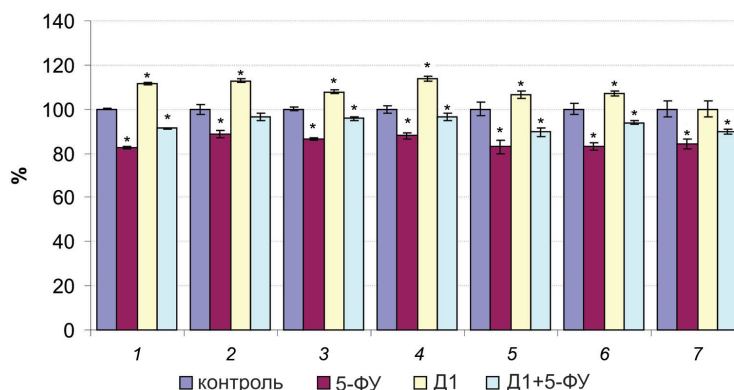


Рис. 1. Мікрофотографії зрізів слизової оболонки шлунка щурів, що зазнали впливу Д1, 5-фторурацилу та їх комбінації: А – контроль; Б – група Д1, ознаки запалення у вигляді лімфо-гістіоцитарної інфільтрації та поверхневої деструкції шлункових залоз; В – група 5-ФУ, деструкція залоз і нашарування на поверхні епітелію, крововиливи; Г – група Д1+5-ФУ, набряк підслизової оболонки з зонами лімфо-гістіоцитарної інфільтрації. Забарвлення гематоксилін-еозин-оранж, збільшення 200; червоні стрілки – скупчення лімфоцитів, зелені стрілки – крововиливи

Fig. 1. Microphotographs of fundal stomach of D1-, 5FU- and D1+5FU-treated rats: A – control group; B – D1 group, mucosa inflammation manifested by lympho-histiocytary infiltration and surface gland destruction; V – 5FU group, gland destruction and surface epithelium stratification; Г – D1+5FU group, submucosa oedema with focal lympho-histiocytary infiltration. Hematoxylin-eosine-orange staining; magnification 200X; red arrows – lymphocyte accumulations, green arrows – hemorrhages

У слизовій оболонці шлунка щурів групи Д1+5-ФУ спостерігаються зміни, характерні як для групи Д1, так і для групи 5-ФУ. Ознаки запальних процесів (набряк та осередки лімфо-гістіоцитарної інфільтрації у підслизовій оболонці та власній пластинці слизової оболонки) виражені помірно (рис. 1, Г). Пошкодження поверхневого епітелію, представлені ділянками поверхневої десквамації епітелію залоз та їх поверхневої деструкції, за інтенсивністю подібні до таких у групі Д1. Натомість дистрофічні зміни головних клітин епітеліальної вистилки за сумісної дії досліджуваних сполук більш виражені порівняно з групою 5-ФУ: спостерігаються досить часто, іноді мають значну площу та подекуди захоплюють зону парієтальних клітин, супроводжуються ознаками некрозу. В той же час у половини тварин слизова оболонка шлунка вказаних патологічних змін не має. Значення морфометричних показників зменшуються порівняно з контролем (на 3–10 %), але значно меншою мірою, ніж при дії 5-ФУ окремо, що свідчить про часткову нормалізацію стану слизової оболонки під дією Д1 на тлі 5-ФУ (табл. 1, рис. 2).



**Рис. 2.** Стан слизової оболонки фундального відділу шлунка щурів, що зазнавали впливу Д1, 5-ФУ та їх комбінації: 1 – товщина слизової оболонки; 2 – глибина шлункових ямок; 3 – довжина шлункових залоз; 4 – площа перерізу парієтальних клітин; 5 – площа перерізу ядер парієтальних клітин; 6 – площа перерізу головних клітин; 7 – площа перерізу ядер головних клітин

**Fig. 2.** The state of fundal gastric mucosa of D1-, 5FU- and D1+5FU-treated rats: 1 – mucosa thickness; 2 – gastric pit depth; 3 – gastric gland length; 4 – parietal cell area; 5 – parietal cell nuclei area; 6 – chief cell area; 7 – chief cell nuclei area

Під час аналізу корелятивних зв'язків між показниками морфофункціонального стану слизової оболонки шлунка встановлено, що товщина слизової оболонки помірно ( $p > 0,5$ ) та сильно ( $p > 0,7$ ) [18] корелює з глибиною шлункових ямок, довжиною залоз і площами поперечного перерізу головних та парієтальних клітин, тоді як з площами перерізу ядер клітин корелює слабо ( $p < 0,5$ ) [18]. Глибина шлункових ямок помірно корелює з довжиною залоз і слабо – з параметрами клітин. Довжина шлункових залоз помірно корелює з площами перерізу головних і парієтальних клітин та слабо – з площами перерізу їх ядер. Параметри клітин між собою корелюють слабо (табл. 2). Отримані дані дають змогу зробити висновок про узгоджену реакцію структурних елементів слизової оболонки шлунка на дію досліджуваних цитостатиків. У той же час зміни синтетичної активності клітин (морфологічним виразником якої є площа перерізу ядер клітин) і їх секреторної активності (морфологічним виразником якої є площа перерізу клітин) є відносно самостійними процесами.

Таблиця 2. Коефіцієнти кореляції Пірсона ( $\rho$ )\* між показниками слизової оболонки шлунка щурів, що отримували Д1, 5-ФУ та їх комбінаціюTable 2. Pearson correlation coefficients ( $\rho$ )\* between gastric mucosa parameters of D1-, 5FU- and D1+5FU-treated rats ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Показники	Глибина шлункових ямок	Довжина шлункових залоз	Площа перерізу парієтальних клітин	Площа перерізу ядер парієтальних клітин	Площа перерізу головних клітин	Площа перерізу ядер головних клітин
Товщина слизової оболонки	0,576	0,793	0,594	0,483	0,600	0,293
Глибина шлункових ямок	1	0,514	0,389	0,271	0,366	0,221
Довжина шлункових залоз		1	0,540	0,403	0,525	0,299
Площа перерізу парієтальних клітин			1	0,320	0,387	0,196
Площа перерізу ядер парієтальних клітин				1	0,339	0,214
Площа перерізу головних клітин					1	0,191

Примітка: \* наведені дані є статистично вірогідними з  $p < 0,001$

Comment: \* data are statistically significant,  $p < 0.001$

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що Д1 впливає на слизову оболонку шлунка щурів, спричиняючи появу невеликих ділянок десквамації епітелію поверхневих відділів шлункових залоз і вогнищеву лімфо-гістіоцитарну інфільтрацію підслизової основи слизової оболонки, а також стимулюючи компенсаторно-приспосувальні процеси.
2. 5-фторурацил викликає виражене пошкодження слизової оболонки у вигляді поширеної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації підслизової основи, значної десквамації епітелію, поверхневої деструкції залоз і появи нашарувань на поверхні епітелію, подекуди дистрофії епітеліальних клітин з осередками некрозу та формування мікрокист, пригнічення функціональної активності слизової.
3. Д1 за дії сумісно з 5-ФУ частково нівелює запалення та деструктивні зміни, спричинені 5-ФУ, а також сприяє наближенню до норми морфофункціонального стану слизової оболонки. Проте дистрофічні зміни епітелію порівняно з реакцією на одинарний вплив 5-ФУ поглиблюються, що свідчить про зростання ризику побічних ефектів з боку шлунка за сумісного застосування Д1 і сполук фторпіримідинового ряду.
4. Показано узгодженість реакції структурних елементів слизової оболонки шлунка на дію досліджуваних цитостатиків.

Отже, ми встановили, що Д1 за перорального введення значно менше впливає на слизову оболонку шлунка щурів порівняно з традиційним цитостатиком 5-фторурацилом, а також частково компенсує негативні наслідки впливу останнього у разі сумісного введення. Отримані результати можуть бути підґрунтям для створення протипухлинних препаратів на основі похідних дигідропіролу.

1. Al Asmari A.K., Al Omani S., Elfaki I. et al. Gastric antisecretory and antiulcer activity of bovine hemoglobin. **World J. Gastroenterol**, 2013; 19(21): 3291–3299.
2. Broekman F., Giovannetti E., Peters G.J. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? **World J. Clin. Oncol**, 2011; 2: 80–93.
3. Elez E., Macarulla T., Taberero J. Handling side-effects of targeted therapies: safety of targeted therapies in solid tumours. **Annals of Oncology**, 2008; 19(Suppl.7): vii146–vii152.
4. Jankowski J.A., Goodlad R.A., Wright N.A. Maintenance of normal intestinal mucosa: function, structure, and adaptation. **Gut**, 1994; Suppl1: S1–S4.
5. Kuznietsova H.M., Ogloblya O.V., Rybalchenko V.K. Impact of dihydropyrrrol derivative in the normal colonic mucosa of DMH-induced colon cancer rats compared with 5-fluorouracil. **Experimental Oncology**, 2013; 5(1): 25–29.
6. Lu Y., Germano P., Ohning G.V. et al. PAC1 Deficiency in a Murine Model Induces Gastric Mucosa Hypertrophy and Higher Basal Gastric Acid Output. **J. Mol. Neurosci**, 2011; 43(1): 76–84.
7. Singer C.F. Principles and method of action of targeted therapies. **Wien Med. Wochenschr**, 2010; 160(19–20): 501–505.
8. Автандилов Г.Г. **Медицинская морфометрия**: руководство. Москва: Медицина, 1990. 384 с.
9. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. **Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника**. Москва, 1998. 496 с.
10. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. **Гистология**. М.: Медицина, 2003. 737с.
11. Гарманчук Л. В., Сенчило Н.В., Нікуліна В.В. та ін. Цитотоксичний вплив на пухлинні клітини *in vitro* агентів з протипухлинним та антиметастатичним ефектом. **Фізика живо-го**, 2011; 19(2): 51–53.
12. Горальський Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І. **Основи гістологічної техніки і морфо-функціональні методи досліджень у нормі та при патології**: навч. посібник. Жито-мир: Полісся, 2005. 288 с.
13. Жуков Н.В., Тюляндин С.А. Целевая терапия в лечении солидных опухолей: практика противоречит теории. **Биохимия**, 2008; 73 (5): 751–768.
14. Имянитов Е.Н. Общие представления о таргетной терапии. **Практ. онкология**, 2010; 11(3): 123–130.
15. Кузнєцова Г.М., Островська Г.В., Рибальченко В.К. Порівняння впливу цитостатичних сполук похідного дигідропіролу і 5-фторурацилу на слизову оболонку кишечника щурів. **Современные проблемы токсикологии**, 2011; 1–2: 47–51.
16. Олійниченко П.И., Булкина З.П., Синиборода Т.И. **Справочник по полихимиотерапии опухолей**. Киев: Здоровье, 2000. 301 с.
17. Пат. 22204 (UA), АБ1К31/40. **Сполука 1,4-заміщених 5-аміно-1,2-дигідропірол-3-онів, що має протиракову активність**. Дубініна Г.Г., Воловенко Ю.М. Опубл. 25.04.2007, Бюлл. № 5.
18. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. **Математическая статистика в клинических исследованиях**. Москва: ГЭОТАР Медицина, 2006. 304 с.
19. Телетаева Г.М. Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея). **Практическая онкология**, 2009; 10(3): 158–167.

## THE STATE OF RAT GASTRIC MUCOSA UNDER THE INFLUENCE OF CYTOSTATICS: DIHYDROPYRROL DERIVATIVE, 5-FLUOROURACIL AND THEIR COMBINATION

H. M. Kuznietsova<sup>1</sup>, V. K. Luzhenetska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Taras Shevchenko National University, 64/13, Volodymyrska St., Kyiv 01601, Ukraine  
e-mail: biophys@gmail.com

<sup>2</sup>The State Scientific Institution “Scientific-Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine”  
the State Administration, 5, Verkhnya St., Kyiv 01133, Ukraine

*In vivo* studies of dihydropyrrol derivative 5-amino-4-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(3-methoxyphenyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (D1) impact on rat gastric mucosa compared with 5-fluorouracil were performed. D1 causes the local desquamation of surface epithelium and focal submucosa lympho-histiocytary infiltration and stimulates the compensatory-adaptive processes. In contrast, 5-fluorouracil causes significant desquamation of epithelium, gastric gland destruction and surface stratification, sometimes epithelium dystrophy with necrotic foci, and inhibits the mucosa functional activity. D1 under concomitant action with 5-fluorouracil reduces the toxic effect of 5-fluorouracil on gastric mucosa, resulting in less expressed inflammation and destructive changes and partial recovery of gastric mucosa morpho-functional state. Coordinated response of gastric mucosa structural elements to the action of investigated compounds was observed.

**Keywords:** dihydropyrrol derivative, 5-fluorouracil, gastric mucosa.

## СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЦИТОСТАТИКОВ: ПРОИЗВОДНОГО ДИГИДРОПИРРОЛА, 5-ФТОРУРАЦИЛА И ИХ КОМБИНАЦИИ

Г. Н. Кузнецова<sup>1</sup>, В. К. Луженецька<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко  
ул. Владимирская, 64/13, Киев 01601, Украина  
e-mail: biophys@gmail.com

<sup>2</sup>Государственное научное учреждение "Научно-практический центр профилактической и клинической медицины" Государственного управления делами  
ул. Верхняя, 5, Киев 01133, Украина

Установлено, что производное дигидропиррола 5-амино-4-(1,3-бензотиазол-2-ил)-1-(3-метоксифенил)-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-он (Д1) при пероральном введении крысам в течение 7 недель вызывает изменения в слизистой оболочке желудка в виде небольших участков десквамации эпителия поверхностных отделов желудочных желез, очаговой лимфо-гистиоцитарной инфильтрации подслизистой основы слизистой оболочки, а также стимулирует компенсаторно-приспособительные процессы. Напротив, 5-фторурацил (5-ФУ) вызывает выраженное повреждение слизистой оболочки в виде значительной десквамации эпителия, поверхностной деструкции желез и наслоений на поверхности эпителия, местами дистрофии эпителиальных клеток с очагами некроза, угнетение функциональной активности слизистой. При совместном действии исследуемых соединений Д1 частично нивелирует воспаление и деструктивные изменения, вызванные 5-ФУ, а также способствует приближению к норме морфофункционального состояния слизистой оболочки. Структурные элементы слизистой оболочки желудка на воздействие исследуемых соединений реагируют согласованно.

**Ключевые слова:** производное дигидропиррола, 5-фторурацил, слизистая оболочка желудка.

Одержано: 04.11.2013