



УДК 616.018: 612.335+57.044

ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНОГО ДИГІДРОПІРОЛУ НА МОДЕЛІ РАКУ ТОВСТОЇ КИШКИ ЩУРІВ, ІНДУКОВАНОГО ДИМЕТИЛГІДРАЗІНОМ

Г. М. Кузнєцова

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка
вул. Володимирська, 64/13, Київ 01601, Україна
e-mail: biophys@gmail.com*

Встановлено, що похідне дигідропіролу 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3H-пірол-3-он (Д1) виявляє протипухлинну активність *in vivo* на моделі раку товстої кишки щурів, індукованого 1,2-диметилгідразіном. При цьому зменшується кількість пухлин, а їх площа зменшується на 41%, що вірогідно не відрізняється від ефекту відомого антинеопластичного препарату 5-фторурацилу (зменшення кількості пухлин і їх загальної площі на 50 та 43% відповідно). Порівняно з 5-фторурацилом Д1 впливає більш м'яко на умовно здорову (без пухлин) слизову оболонку кишечника щурів: зменшує мікрovasкулярні порушення та вияв ознак запалення, спричинені канцерогеном, не пригнічує проліферацію клітин крипт, сприяє частковій нормалізації морфофункціонального стану слизової оболонки ободової та прямої кишок. Натомість 5-фторурацил призводить до посилення мікрovasкулярних змін і запального процесу, пригнічує проліферацію нормальних клітин крипт на 31–45%. За сумісної дії з 5-фторурацилом Д1 зменшує токсичний вплив останнього на слизову оболонку кишечника: запальні явища є менш вираженими, спостерігається часткове відновлення морфофункціонального стану слизової оболонки ободової кишки. Протипухлинні ефекти вказаних сполук не сумуються (зменшення кількості пухлин на 46% і їх загальної площі на 54%).

Ключові слова: похідне дигідропіролу, 5-фторурацил, порожня кишка, ободова кишка, пряма кишка, канцерогенез товстої кишки.

ВСТУП

Незважаючи на значні досягнення медицини, онкологічні захворювання залишаються однією з головних причин смертності людей у світі. Одним із основних методів лікування злоякісних новоутворень є хіміотерапія, але вона теж має низку суттєвих недоліків. Протипухлинні препарати, що застосовуються сьогодні у медичній практиці, характеризуються низькою вибірковістю дії та високою токсичністю щодо нормальних тканин організму, що є однією з причин низької ефективності хіміотерапії [21, 23]. Органи шлунково-кишкового тракту першими зазнають впливу речовин екзогенного походження, у тому числі лікарських препаратів. Більшість побічних ефектів протипухлинної терапії проявляються саме на травну систему,

що пов'язано з підвищеною чутливістю епітелію шлунково-кишкового тракту до дії цитостатиків унаслідок його високої проліферативної активності [23].

Останнім часом дедалі більшої актуальності набуває проблема пошуку нових засобів таргетної терапії раку, дія яких специфічно спрямована на злоякісні клітини. З цього погляду привертають до себе увагу інгібітори протеїнкіназ [2], що характеризуються високою протипухлинною активністю і меншою токсичністю порівняно з класичними хіміотерапевтичними препаратами [3, 11]. Найбільш поширеними (і клінічно апробованими) на сьогодні є інгібітори рецепторів з тирозинкіназною активністю (РТК). Це моноклональні антитіла до рецепторів EGFR, VEGFR, PDGFR (авастин, трастузумаб, цетуксимаб) [8], а також низькомолекулярні синтетичні речовини – конкурентні зворотні інгібітори АТФ-зв'язуючого сайту РТК (гефітініб, сунітініб, тарцева) [3].

Низькомолекулярні інгібітори РТК є перспективними завдяки таким їх особливостям, як помірна специфічність, що зумовлює широкий спектр злоякісних „мішеней” [1], а також зручність у плані застосування (можливість перорального введення) [3]. Але та незначна кількість препаратів, які на сьогодні апробовані [12, 18], на жаль, має низку недоліків, серед яких індивідуальна гіперчутливість, виникнення резистентності, органоспецифічна токсичність, зумовлена функціонуванням рецептора-мішені у здорових тканинах організму [3, 5, 18].

У зв'язку з тим, що низькомолекулярні інгібітори протеїнкіназ мають високий терапевтичний потенціал, а наявні препарати зазначеного класу не задовольняють потреби сучасної онкології, подальші пошуки і розробки в цьому напрямі залишаються актуальними.

Перспективними сполуками у цьому плані є похідні дигідропіролу, які завдяки просторовій структурі молекул можуть взаємодіяти з АТФ-зв'язуючим центром протеїнкіназ і ефективно їх блокувати [22]. Науково-виробничим хіміко-біологічним центром Київського національного університету імені Тараса Шевченка було синтезоване похідне дигідропіролу (Д1, 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3Н-пірол-3-он) (рис. 1), що має виражену антипроліферативну активність *in vitro* (лінії НСТ-15 та СОЛО-205 (колоректальний рак), НЕК297, МСF-7) [15,22] та є малотоксичним для слизової оболонки кишечника [19]. Тому для вивчення активності зазначеної сполуки *in vivo* було обрано модель індукованого 1,2-диметилгідразином (ДМГ) раку товстої кишки щурів, що є адекватною моделлю колоректального раку людини [7].

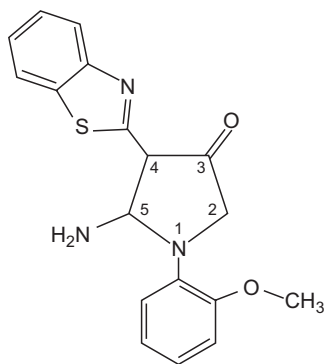


Рис. 1. Структурна формула похідного дигідропіролу 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3Н-пірол-3-он (Д1)

Fig. 1. Chemical structure of 5-amino-4-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(3-methoxyphenyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one dihydropyrrol derivative (D1)

Метою даної роботи було вивчити протипухлинну активність похідного дигідропіролу Д1 та його вплив на умовно здорові тканини кишечника при хімічно-індукованому канцерогенезі товстої кишки щурів. Як препарат порівняння було використано 5-фторурацил (2,4-диокси-5-фторпіримідин), що вже багато років є основою хіміотерапевтичних схем при лікуванні колоректального раку людини [14].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводили на 60 білих безпородних щурах-самцях із початковою масою тіла 120–130 г, яких утримували у стандартних умовах віварію. Усі роботи проведено 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).

Пухлини індукували згідно з методикою [7, 24]: 1,2-диметилгідразин (ДМГ) (Acros Organics, USA), що є специфічним колоректальним канцерогеном, розчиняли у фізіологічному розчині (0,9% NaCl) з нейтральним рН (усього 0,1 мл) і вводили підшкірно в ділянку карку щотижнево протягом перших 20 тижнів експерименту в дозі 20 мг/кг маси тіла. Цитостатичні речовини вводили протягом 7 тижнів після відміни канцерогену: Д1 розчиняли в соняшниковій олії, що містить 15% ДМСО (всього 0,1 мл) і вводили *per os* щоденно у дозі, що за умов повного всмоктування створює концентрацію діючої речовини в крові 10^{-4} моль/л (близько 2,3 мг/кг маси тіла) [20]; 5-фторурацил (5-ФУ) („Дарниця” Україна, концентрація діючої речовини 50 мг/мл) вводили внутрішньоочередово щотижнево в дозі 45 мг/кг маси тіла [10]. Контрольні тварини отримували відповідні розчинники в еквівалентних об’ємах тими ж способами протягом таких же термінів.

Тварини були розподілені на п’ять дослідних груп: 1) контроль; 2) група ДМГ; 3) група ДМГ+Д1; 4) група ДМГ+5-ФУ; 5) група ДМГ+Д1+5-ФУ. Окрема група тварин слугувала інтактним контролем.

Через 1 добу після останнього введення препаратів тварин декапітували під інгаляційним ефірним наркозом. Для оцінки протипухлинної активності досліджуваних сполук товсту кишку видаляли, розтинали по лінії прикріплення очеревини по всій її довжині, промивали у фізіологічному розчині й аналізували внутрішню поверхню слизової оболонки. Підраховували кількість пухлин у кожній тварині, вимірювали площу кожної пухлини (у мм^2) та підраховували загальну площу пухлинного ураження товстої кишки тварини як суму площ усіх пухлин у даної тварини [9].

Для гістологічних досліджень брали сегменти тонкої (порожня кишка) і товстої (ободова та пряма кишки) кишок без видимих ознак пухлинного ураження, які фіксували у 10% нейтральному сольовому формаліні. Виготовлення постійних препаратів для світлової мікроскопії та їх забарвлення гематоксилін-еозин-оранжем здійснювали за стандартною методикою [16]. Препарати аналізували на світлооптичному рівні за допомогою мікроскопа Olympus BX-41 (Olympus Europe GmbH, Японія), кольорові мікрофотографії отримували за допомогою цифрової фотокамери Olympus C-5050 Zoom (Olympus Europe GmbH, Японія) та мікроскопа Olympus BX-41 (Olympus Europe GmbH, Японія). Оцінювали загальний стан слизової оболонки порожньої, ободової та прямої кишок, підраховували мітотичний індекс клітин у криптах. Морфометричні дослідження проводили за допомогою програми WCIF ImageJ.

Обробку експериментальних даних здійснювали методами варіаційної статистики [17]: міжгрупові порівняння здійснювали методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з використанням для апостеріорних множинних порівнянь F-критерію Фішера, а також за допомогою U-тесту Манна-Вітні. Різниця між середніми значеннями показників, що порівнювалися, вважалась вірогідною при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ І ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Протипухлинна активність Д1 при ДМГ-індукованому канцерогенезі товстої кишки. У разі введення ДМГ у щурів виникають пухлини в основному в низхідному відділі ободової кишки. Ці новоутворення характеризуються переважно екзофітним типом росту, що узгоджується з літературними даними [6]. Д1 у групі щурів з індукованими пухлинами зменшує кількість пухлин і загальну площу пухлинного ураження на 41% (рис. 2), що відповідає вимогам до ефективності досліджуваної сполуки як потенційного протиракового препарату на стадії доклінічних досліджень [19]. Протипухлинна активність Д1 вірогідно не відрізняється від активності 5-ФУ (зменшення кількості пухлин на 50% і їх загальної площі на 43%), що свідчить про ефективність Д1 як антинеопластичного препарату. За сумісної дії Д1 і 5-ФУ протипухлинні ефекти даних сполук не сумуються (зменшення кількості пухлин на 46% і їх загальної площі на 54%), що може свідчити про різні шляхи впливу обох речовин на процеси канцерогенезу.

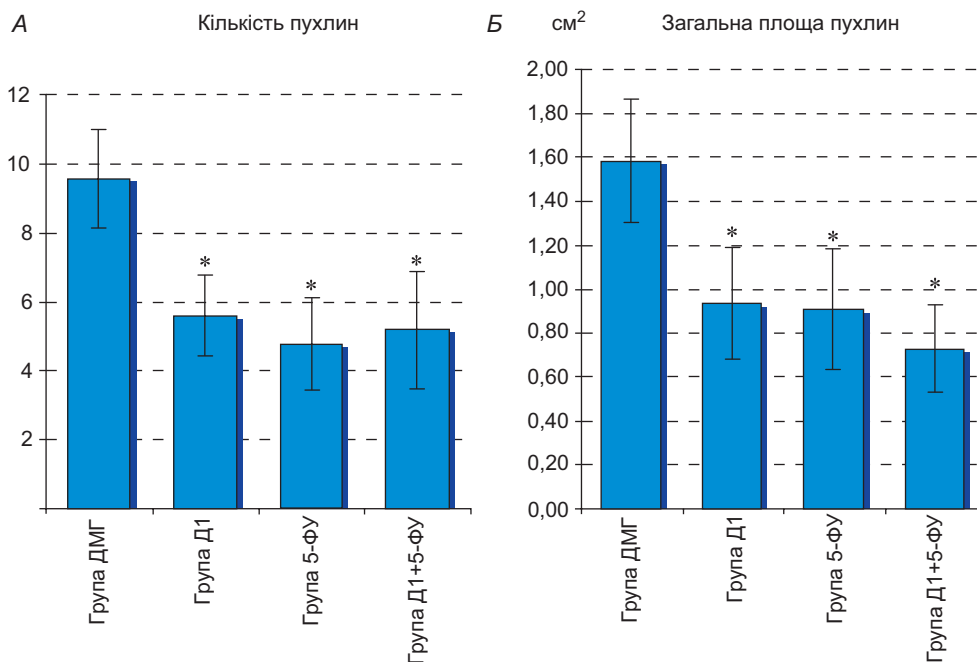


Рис. 2. Кількість пухлин (А) та їхня загальна площа (Б) у товстій кишці щурів, що зазнали впливу Д1 і 5-фторурацилу за умов ДМГ-індукованого раку товстої кишки ($p \leq 0,05$ порівняно з групою ДМГ)

Fig. 2. Tumor number (A) and tumor total area (B) in bowel mucosa of D1-, 5FU- and D1+5FU-treated rats under DMH-induced colon cancer ($p \leq 0,05$ compared to DMH)

Вплив Д1 на морфофункціональний стан кишечника щурів при ДМГ-індукованому канцерогенезі товстої кишки. У щурів контрольних груп слизова оболонка всіх відділів кишечника має типову гістологічну структуру, характерну для даного виду тварин, без ознак патологічних процесів [4] (рис. 3, А–В).

Крім розвитку колоректальних пухлин, ДМГ порушує капілярний крово- і лімфотік в умовно здоровій, тобто без пухлин, слизовій оболонці кишечника, а також призводить до розвитку запальних процесів, особливо виражених у прямій кишці (рис. 3, Г–Е). Спостерігається зменшення площі перерізу ядер епітеліоцитів (на 13%) у порожній кишці (табл. 1) і зменшення висоти епітеліоцитів (на 16%) у прямій кишці (табл. 3), що свідчить про пригнічення функціональної активності слизової оболонки у цих відділах кишечника без зміни її проліферації. В ободовій кишці спостерігаються збільшення висоти і площі перерізу ядер епітеліоцитів (на 25%), що є ознаками посилення їх функціональної активності (табл. 2). Дані зміни можна розцінювати як первинні прояви розвитку патологічних процесів [13].

Таблиця 1. Стан слизової оболонки порожньої кишки щурів, що отримували Д1, 5-ФУ та Д1 і 5-ФУ одночасно на тлі ДМГ-індукованого канцерогенезу (M±m, n=10)

Table 1. Morpho-functional state of jejunum mucosa of D1-, 5FU- and D1+5FU-treated rats under DMH-induced colon cancer (M±m, n=10)

	Контроль	ДМГ	ДМГ+5-ФУ	ДМГ+Д1	ДМГ+Д1+5-ФУ
Товщина слизової оболонки, мкм	636,92±23,15	627,75±20,65	636,70±35,05	756,73±24,67**	773,11±32,46**
Висота епітеліоцитів, мкм	23,20±1,11	23,20±0,90	23,33±1,30	25,60±0,94**	24,80±1,2 [#]
Площа ядер епітеліоцитів, мкм ²	25,68±2,27	22,45±1,6*	19,09±1,03**	19,05±1,04**	22,57±1,04*
Площа келихоподібних клітин, мкм ²	112,24±8,48	106,24±6,36	97,40±5,62*	100,24±6,73*	105,20±5,84
Відносна кількість келихоподібних клітин, %	15,99±2,61	17,53±0,87	14,48±1,33 [#]	16,30±1,64	14,71±2,01 [#]
Мітотичний індекс, %	4,40±0,90	5,38±0,96	3,72±0,73 [#]	5,21±0,8	4,48±0,77

Примітки: * p<0,05 порівняно з контролем; # p<0,05 порівняно з групою ДМГ.

Comments: * p<0.05 compared with control; # p<0.05 compared with DMH-treated rats.

Д1 при дії за умов канцерогенезу зменшує мікроваскулярні порушення та вияв ознак запалення у слизовій оболонці всіх відділів кишечника (рис. 3, Ж–І). У порожній кишці збільшення висоти абсорбційних епітеліоцитів (на 10%) у разі зменшення площі перерізу їх ядер (на 15%), зменшення площі перерізу келихоподібних клітин (табл. 1) свідчать про пригнічення функціональної активності слизової оболонки порівняно з „нелікованими” тваринами. Свідченням компенсаторно-приспосовувальних процесів у слизовій оболонці є зростання її товщини, яке не супроводжується набряком підслизової [4, 16]. Товщина слизової оболонки, висота епітеліоцитів і площа перетину їх ядер в ободовій кишці та товщина слизової оболонки у прямій кишці наближаються до контрольних значень (табл. 2, 3), що є свідченням часткової нормалізації морфофункціонального стану слизової.

5-ФУ, на відміну від Д1, викликає у слизовій оболонці всіх відділів кишечника посилення мікроваскулярних змін, запальні явища (рис. 3, К–М). 5-ФУ призводить до зменшення відносної кількості келихоподібних клітин (на 17–23%) у порожній і ободовій кишках, що свідчить про пригнічення слизоутворення, а також до зменшення

площі перерізу ядер епітеліоцитів (на 15%) порожньої кишки, що вказує на пригнічення абсорбції. Також при дії 5-ФУ спостерігається зниження мітотичного індексу (на 31–45%) в порожній і ободовій кишках, що є ознакою пригнічення регенерації слизової оболонки (табл. 1–3). Зростання товщини слизової оболонки ободової та прямої кишок може бути наслідком як компенсаторно-приспосувальних процесів, так і набряку підслизової [4].

Таблиця 2. Стан слизової оболонки ободової кишки щурів, що отримували Д1, 5-ФУ та Д1 і 5-ФУ одночасно на тлі ДМГ-індукованого канцерогенезу (M±m, n=10)

Table 2. Morpho-functional state of colon mucosa of D1-, 5FU- and D1+5FU-treated rats under DMH-induced colon cancer (M±m, n=10)

Характеристика	Контроль	ДМГ	ДМГ+5-ФУ	ДМГ+Д1	ДМГ+Д1+5-ФУ
Товщина слизової оболонки, мкм	210,64±9,62	238,56±11,64*	282,65±12,95**	209,48±9,35#	239,93±11,44*
Висота епітеліоцитів, мкм	16,75±0,87	20,93±1,18*	18,47±0,7**	19,05±0,84*	17,91±0,64**
Площа ядер епітеліоцитів, мкм ²	14,93±1,22	18,59±1,03*	18,08±1,11*	15,80±0,81#	15,40±1,53#
Площа келихоподібних клітин, мкм ²	107,08±11,30	108,01±9,27	100,91±6,78	99,96±6,72	97,12±6,17
Відносна кількість келихоподібних клітин, %	29,28±3,05	31,07±2,63	23,92±2,69**	29,64±2,67	23,76±1,7**
Мітотичний індекс, %	4,25±0,82	4,47±0,98	2,45±0,39**	3,44±0,65	3,06±0,61#

Примітки: * p<0,05 порівняно з контролем; # p<0,05 порівняно з групою ДМГ.

Comments: * p<0.05 compared with control; # p<0.05 compared with DMH-treated rats.

Таблиця 3. Стан слизової оболонки прямої кишки щурів, що отримували Д1, 5-ФУ та Д1 і 5-ФУ одночасно на тлі ДМГ-індукованого канцерогенезу (M±m, n=10)

Table 3. Morpho-functional state of rectum mucosa of D1-, 5FU- and D1+5FU-treated rats under DMH-induced colon cancer (M±m, n=10)

Характеристика	Контроль	ДМГ	ДМГ+5-ФУ	ДМГ+Д1	ДМГ+Д1+5-ФУ
Товщина слизової оболонки, мкм	272,80±9,70	328,80±18,94*	346,77±14,87**	292,21±7,82**	323,63±9,08*
Висота епітеліоцитів, мкм	21,19±0,69	17,88±0,66*	20,77±1,35#	17,92±0,75*	19,53±1,31*
Площа ядер епітеліоцитів, мкм ²	14,60±0,74	16,60±1,47	17,83±1,06**	16,68±1,23*	15,77±0,95
Площа келихоподібних клітин, мкм ²	117,19±7,95	124,84±8,19	128,93±10,67	114,41±9,77#	110,39±7,7#
Відносна кількість келихоподібних клітин, %	28,06±2,35	27,05±2,06	25,47±1,88	27,17±2,87	26,42±1,34
Мітотичний індекс, %	2,84±0,48	2,70±0,61	2,80±0,68	3,39±0,68	3,89±0,73

Примітки: * p<0,05 порівняно з контролем; # p<0,05 порівняно з групою ДМГ.

Comments: * p<0.05 compared with control; # p<0.05 compared with DMH-treated rats.

За сумісної дії Д1 і 5-ФУ має місце посилення капілярних порушень у слизовій оболонці всіх відділів кишечника, запальні явища у прямій кишці, але ці зміни є менш вираженими порівняно з ефектами одного 5-ФУ за тих же умов (рис. 3, Н–П). Висота абсорбційних епітеліоцитів слизової оболонки порожньої та прямої кишок і площа перерізу їх ядер залишаються практично на рівні таких у „нелікованих” тварин (табл. 1, 3). У слизовій оболонці ободової кишки висота епітеліоцитів і площа

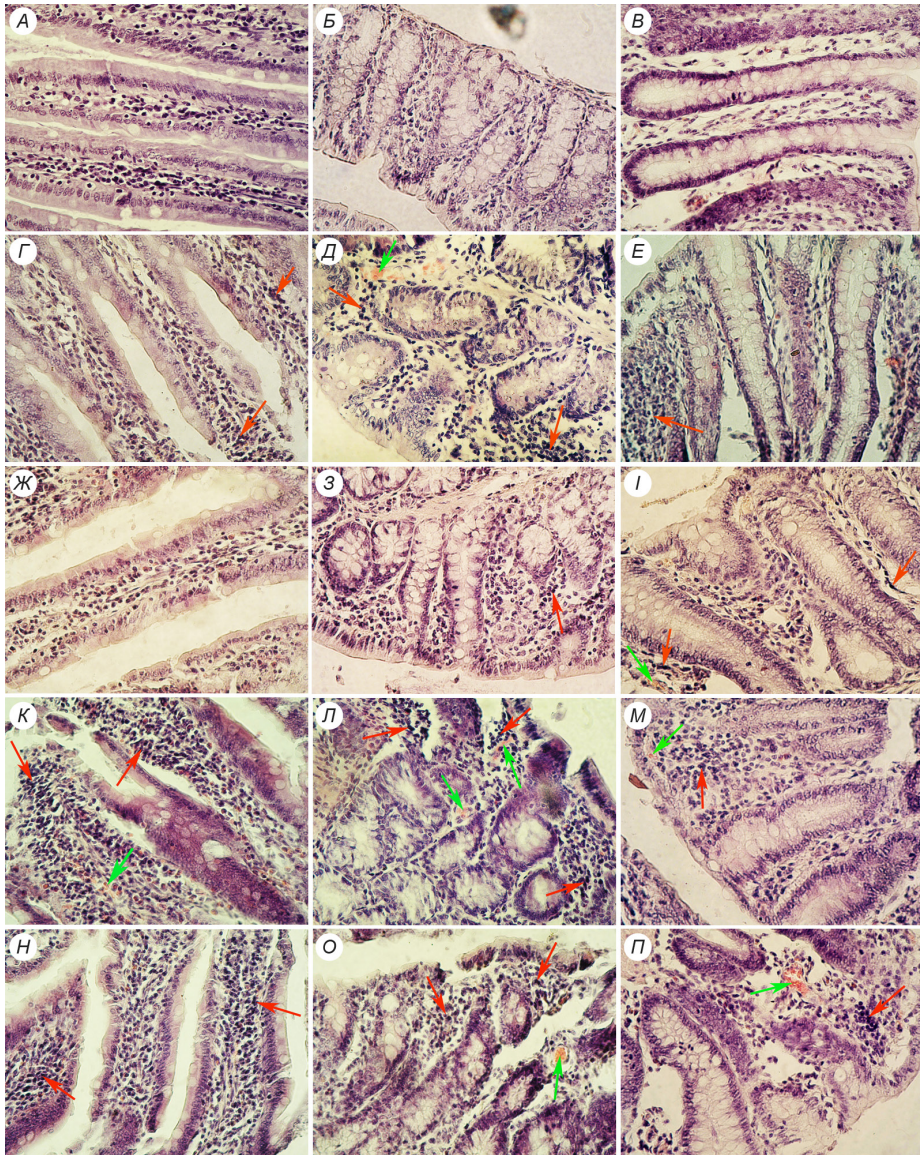


Рис. 3. Мікрофотографії зрізів умовно здорової порожньої (А, Г, Ж, К, Н), ободової (Б, Д, З, Л, О) та прямої (В, Е, І, М, П) кишок щурів, що зазнали впливу Д1 і 5-фторурацилу за умов диметилгідразин-індукованого раку товстої кишки: А, Б, В – контроль; Г, Д, Е – група ДМГ; Ж, З, І – група Д1; К, Л, М – група 5-ФУ; Н, О, П – група Д1+5-ФУ. Забарвлення гематоксилін-еозин-оранж, збільшення 400; червоні стрілки – скупчення лімфоцитів, зелені стрілки – розширення кровоносних капілярів. Спостерігаються ознаки запалення у групах ДМГ, 5-ФУ та Д1+5-ФУ, пошкодження поверхневого епітелію слизової оболонки ободової кишки у групах 5-ФУ та Д1+5-ФУ

Fig. 3. Microphotographs of apparently healthy jejunum (A, Г, Ж, К, Н), colon (Б, Д, З, Л, О) and rectum (В, Е, І, М, П) mucosa of D1-, 5FU- and D1+5FU-treated rats under DMH-induced colon cancer: A, Б, В – control group; Г, Д, Е – DMH group; Ж, З, І – D1 group; К, Л, М – 5FU group; Н, О, П – D1+5FU group; hematoxylin-eosine-orange staining; magnification 400X. Signs of inflammation in DMH, 5FU and D1+5FU groups are manifested by lymph infiltration (red arrows) and blood capillary dilation (green arrows), damage of colon mucosa surface epithelium appears in 5FU and D1+5FU groups

перерізу їх ядер наближаються до контрольних значень, мітотичний індекс знижується меншою мірою (на 32%) порівняно з реакцією на один 5-ФУ (табл. 2), що свідчить про часткове відновлення її морфофункціонального стану. Зменшення відносної кількості / площі перетину келихоподібних клітин слизової оболонки усіх відділів кишечника вказує на пригнічення слизоутворення при сумісній дії Д1 і 5-ФУ. Зменшення продукції слизу може бути однією з причин розвитку патологічних змін у слизовій унаслідок зменшення її захисту від зовнішніх факторів (кишкового вмісту) [4].

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що при дії Д1 за умов ДМГ-індукованого раку товстої кишки щурів кількість пухлин у товстій кишці та їх загальна площа зменшуються на 41%, що вірогідно не відрізняється від ефектів 5-фторурацилу.
2. Мікрovasкулярні зміни в умовно здоровій прилеглий до пухлин тканині слизової оболонки кишечника при дії Д1 не коригуються, морфофункціональний стан слизової оболонки ободової та прямої кишок частково наближається до норми.
3. 5-Фторурацил за умов раку товстої кишки щурів викликає значні порушення мікроциркуляторного русла слизової оболонки, поглиблення її структурних змін, пригнічення проліферативної активності клітин крипт (на 31–45%).
4. За сумісної дії Д1 і 5-фторурацилу за умов хімічно індукованого канцерогенезу їхні протипухлинні ефекти не сумуються.
5. Наслідком сумісного впливу обох сполук на умовно здорову слизову оболонку кишечника є поглиблення змін мікросудин, спричинених канцерогеном, проте запальні явища є меншими порівняно з ефектами одного 5-фторурацилу за тих же умов.

Таким чином, нами було встановлено, що Д1 проявляє співмірну з традиційним цитостатиком 5-фторурацилом протипухлинну активність, але, на відміну від останнього, не призводить до запальних процесів і не пошкоджує умовно здорову слизову оболонку кишечника, а також частково нормалізує її морфофункціональний стан. Крім того, Д1 частково нівелює деструктивний вплив 5-фторурацилу при сумісному введенні. Отримані результати можуть бути підґрунтям для створення протипухлинних препаратів на основі похідних дигідропіролу.

1. Broekman F., Giovannetti E., Peters G.J. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? **World J. Clin. Oncol**, 2011; 2: 80–93.
2. Dancey J., Sausville E.A. Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. **Nature Rev. Drug Discovery**, 2003; 2(4): 296–313.
3. Elez E., Macarulla T., Tabernero 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. Krishnamurty R., Maly D.J. Biochemical mechanisms of resistance to small-molecule protein kinase inhibitors. **ACS Chem Biol**, 2010; 5(1): 121–138.
6. Onose J., Imai T., Hasumura M. et.al. Rapid induction of colorectal tumors in rats initiated with 1,2-dimethylhydrazine followed by dextran sodium sulfate treatment. **Cancer Lett**, 2003; 198(2): 145–152.
7. Perse M., Cerar A. The dimethylhydrazine induced colorectal tumours in rat-experimental colorectal carcinogenesis. **Radiol. Oncol**, 2005; 39(1): 61–70.
8. Pestalozzi B.C., Knuth A. New antibodies in cancer treatment. **Praxis**, 2004; 93(39): 1589–1592.

9. *Pozharisski K.N.* Pathology of tumours in laboratory animals. Tumours of the rat. Tumours of the intestines. **IARC Sci.Publ**, 1990; 99: 159–198.
10. *Shuey D.L., Setzer R.W., Lau C.* et al. Biological modeling of 5-fluorouracil developmental toxicity. **Toxicology**, 1995; 102(1–2): 207–213.
11. *Watters A.L., Epstein J.B., Agulnik M.* Oral complications of targeted cancer therapies: A narrative literature review. **Oral Oncol**, 2011; 47: 441–448.
12. *Zhang J., Yang P.L., Gray N.S.* Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. **Nat Rev Cancer**, 2009; 9(1): 28–39.
13. *Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998. 496 с.
14. *Гарин А.М.* Химиотерапия диссеминированного рака ободочной кишки, очередность назначения цитостатиков. **Практическая онкология**, 2000; 1: 27–30.
15. *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 живого**, 2011; 19(2): 51–53.
16. *Горальський Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І.* Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології: навчальний посібник. Житомир: Полісся, 2005. 288 с.
17. *Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И.* Прикладная медицинская статистика: 2-е изд. М.: Фолиант, 2006. 432 с.
18. *Имянитов Е.Н.* Общие представления о таргетной терапии. **Практ. онкология**, 2010; 11(3): 123–130.
19. **Методические рекомендации по предклиническому изучению специфической активности противоопухолевых препаратов, предлагаемых для испытания в клинике.** М.: Министерство здравоохранения РФ, 2000.
20. *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.
21. *Олійниченко П.И., Булкина З.П., Синиборода Т.И.* **Справочник по полихимиотерапии опухолей.** Киев: Здоровье, 2000. 301 с.
22. *Пат. 22204 (UA), А61К31/40.* **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, Бюл. № 5.
23. *Телетаева Г.М.* Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея). **Практическая онкология**, 2009; 10(3): 158–167.
24. *Філінська О.М., Яблонська С.В., Линчак О.В.* та ін. Вплив похідного малеїміду на розвиток окисного стресу в печінці при індукованому 1,2-диметилгідразином канцерогенезі товстого кишечника щурів. **Доп. НАН України**, 2010; 8: 185–190.

ANTITUMOR ACTIVITY OF DIHYDROPYRROL DERIVATIVE IN MODEL OF DIMETHYLHYDRAZINE-INDUCED COLON CANCER IN RATS.

H. M. Kuznietsova

*Taras Shevchenko National University of Kyiv, 64/13 Volodymyrska St., Kyiv 01601, Ukraine
e-mail:biophys@gmail.com*

In vivo studies of antitumor activity of dihydropyrrol derivative 5-amino-4-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(3-methoxyphenyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrol-3-one (D1) on model of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats were performed. D1 causes a decrease in tumor number and tumor lesions total area by 41%, which is comparable with the effect of typical antineoplastic drug 5-fluorouracil (tumor number and tumor total area decrease by 50% and 43%, respectively). D1 possesses more gentle effect on the relatively healthy

(with no tumors) rat intestinal mucosa compared with 5-fluorouracil. Also, this compound reduces carcinogen-induced microvascular disorders and inflammation. It does not suppress the proliferation of crypt cells, contributes to partial normalization of colon and rectum mucosa morpho-functional state. In contrast, 5-fluorouracil causes microvascular changes and inflammation aggravation, inhibits normal crypt cells proliferation by 31–45%. D1 under concomitant action with 5-fluorouracil reduces the toxic effect of 5-FU on the intestinal mucosa, resulting in less expressed inflammation and partial recovery of morpho-functional state of colon mucosa. Antitumor effects of these compounds are not cumulative, and decrease of tumor number is by 46% and tumor total area – by 54%.

Keywords: dihydropyrrol derivate, 5-fluorouracil, jejunum, colon, rectum, colon carcinogenesis.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНОГО ДИГИДРОПИРРОЛА НА МОДЕЛИ ИНДУЦИРОВАННОГО ДИМЕТИЛГИДРАЗИНОМ РАКА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА КРЫС

Г. Н. Кузнецова

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

Установлено, что производное дигидропиррола 5-амино-4-(1,3-бензотиазол-2-ил)-1-(3-метоксифенил)-1,2-дигидро-3Н-пиррол-3-он (Д1) обладает противоопухолевой активностью *in vivo* на модели опухолей толстого кишечника крыс, индуцированного 1,2-диметилгидразином, уменьшая количество опухолей и общую площадь опухолевого поражения на 41%, что достоверно не отличается от эффекта признанного антинеопластического препарата 5-фторурацила (уменьшение количества опухолей и их общей площади на 50 и 43% соответственно). В сравнении с 5-фторурацилом Д1 воздействует более мягко на условно здоровую (без опухолей) слизистую оболочку кишечника крыс. При этом уменьшаются микроваскулярные нарушения и проявления признаков воспаления, вызванные канцерогеном. Соединение Д1 не подавляет пролиферацию клеток крипт, способствует частичной нормализации морфофункционального состояния слизистой оболочки ободочной и прямой кишок. Вместо этого 5-фторурацил приводит к усилению микроваскулярных изменений и воспалительного процесса, подавляет пролиферацию нормальных клеток крипт на 31–45%. При совместном действии с 5-фторурацилом Д1 уменьшает токсическое влияние последнего на слизистую оболочку кишечника: воспалительные явления становятся менее выраженными, наблюдается частичное восстановление морфофункционального состояния слизистой оболочки ободочной кишки. Противоопухолевые эффекты указанных соединений не суммируются (уменьшение количества опухолей на 46% и их общей площади на 54%).

Ключевые слова: производное дигидропиррола, 5-фторурацил, тощая кишка, ободочная кишка, прямая кишка, канцерогенез толстого кишечника.

Одержано: 07.02.2013