



УДК 57.044:[616.018:612.36+616.34-006]

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ПУХЛИННОГО РОСТУ І РОСТОВОЇ АКТИВНОСТІ ПРИЛЕГЛИХ ДО КОЛОРЕКТАЛЬНИХ ПУХЛИН ТКАНИН КИШЕЧНИКА ЩУРІВ, ЩО ЗАЗНАВАЛИ ВПЛИВУ ЦИТОСТАТИКІВ ПОХІДНОГО ДИГІДРОПІРОЛУ І 5-ФТОРУРАЦИЛУ ЗА УМОВ ДМГ-ІНДУКОВАНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Кузнєцова Г.М., Оглобля О.В., Воловченко Т.А., Рибальченко В.К.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна
e-mail: alekson@kiev.ldc.net

Надійшла до редакції 29.01.2010

Метою роботи було порівняння впливу похідного дигідропіролу 1,4-заміщеного 5-аміно-1,2-дигідропірол-3-ону і 5-фторурацилу на процеси пухлинного переродження при ДМГ-індукованому канцерогенезі товстої кишки щурів, та встановлення зв'язку між показниками пухлинного росту та ростовою активністю прилеглої умовно здорової тканини кишечника. Досліджувались макропрепарати товстої кишки та гістологічні препарати слизової оболонки ободової кишки, забарвлені гематоксилін-еозин-оранжем. Було показано, що протипухлинний ефект похідного дигідропіролу вірогідно не відрізняється від такого у 5-фторурацилу: обидві сполуки спричиняють зменшення кількості пухлин та їх загальної площі на 40-54%. Математично було встановлено: залежність кількості пухлин і їх загальної площі від мітотичного індексу умовно здорової слизової оболонки товстої кишки незалежно від фармакологічного впливу; залежність кількості пухлин від мітотичного індексу та відносної кількості біфуркаційних крипт умовно здорової тканини тварин, що не зазнавали лікування; залежність загальної площі пухлинного ураження від відносної кількості біфуркаційних крипт умовно здорової тканини тварин, що зазнавали впливу 5-фторурацилу. Отримані результати свідчать про перспективність похідного дигідропіролу як потенційного протипухлинного препарату та можуть бути корисними для розробки діагностичних критеріїв у клінічній практиці.

Ключові слова: ДМГ-індукований канцерогенез, товста кишка, похідне дигідропіролу, 5-фторурацил.

ВСТУП

Онкологічні захворювання є однією з головних проблем сучасної медицини, яка все ще далека від вирішення. Одним з радикальних методів боротьби з цією патологією є хіміотерапія, проте застосовувані сьогодні у медичній практиці препарати характеризуються високою частотою і тяжкістю побічних ефектів на нормальні інтенсивно проліферуючі тканини, що часто є визначальним при виборі терапії та значною мірою впливає на її ефективність [1]. Тому проблема пошуку ефективних і малотоксичних протипухлинних препаратів є актуальною.

На сьогодні інформації щодо зв'язків між пухлинним ростом і процесами у прилеглої здоровій тканині вкрай мало, що часто зумовлює необхідність більш інвазивного, технічно складного та дорогого обстеження для обґрунтованого медичного висновку [2]. Тому пошук таких взаємозв'язків і їх кількісна оцінка є необхідними для розробки більш досконалих критеріїв для діагностики успішності протипухлинної терапії в процесі лікування та після його відміни.

Метою даної роботи було дослідження впливу похідного дигідропіролу (1,4-заміщеного 5-аміно-1,2-дигідропірол-3-ону - Д1), що за попередніми даними [3] є малотоксичним для слизової оболонки кишечника, на процеси пухлинного переродження при

хемо-індукованому канцерогенезі товстої кишки щурів, та порівняння його з ефектами 5-фторурацилу (5-ФУ), що є основою більшості хіміотерапевтичних схем при лікуванні колоректального раку людини [4], а також встановлення зв'язку між показниками пухлинного росту та ростовою активністю прилеглої тканини кишечника без видимих патологічних змін.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводили протягом 27 тижнів на безпородних білих щурах-самцях з початковою масою тіла 120-130 г. Була використана диметилгідразинова модель раку товстої кишки щурів, який за своїми параметрами є близьким до колоректального раку людини [5]. Для індукції канцерогенезу 1,2-диметилгідразин (ДМГ) виробництва фірми «Acros Organics» (USA) вводили підшкірно у дозі 20 мг/кг маси тіла розчиненим у фізіологічному розчині (рН 6,5) (0,1 мл) щотижнево протягом 20 тижнів [5] (група ДМГ). Вивчали протипухлинний вплив Д1 при застосуванні у лікувально-профілактичному (дія Д1 протягом усього досліду - група ДМГ+Д1_{проф}), лікувальному (дія після відміни канцерогену - група ДМГ+Д1) режимах, порівнювали його з впливом 5-ФУ (група ДМГ+5-ФУ), а також вивчали ефекти даних сполук при введенні їх комбінації у лікувальному режимі (група ДМГ+Д1+5-ФУ). Д1,

синтезований на хімічному факультеті Київського національного університету імені Тараса Шевченка як структурний аналог таргетних інгібіторів протеїнкіназ [6], вводили щоденно 10^{-4} M у дозі, що за умов повного всмоктування створює концентрацію його в крові 10^{-4} M (близько 2,3 мг/кг маси тіла), розчиненим у соняшниковій олії, що містить 15% ДМСО (всього 0,1 мл). 5-ФУ виробництва фірми «Дарниця» (Україна), концентрація діючої речовини 50 мг/мл, вводили внутрішньо-очеревинно в дозі 45 мг/кг маси тіла щотижня [7]. Контрольним тваринам вводилися відповідні розчинники у еквівалентних об'ємах.

Через 1 добу після останнього введення тварин забивали під ефірним наркозом, органи для дослідження вилучали негайно. Аналізували внутрішню поверхню слизової оболонки товстого кишечника, де підраховували кількість пухлин ендотаксофітного типу росту, вимірювали площу кожної пухлини. Підраховували загальну кількість пухлин у кишечнику, середню площу пухлин окремо ендотаксофітного типу росту, середню площу всіх пухлин, загальну площу пухлин окремо ендотаксофітного типу росту, загальну площу пухлинного ураження на особину. Для гістологічного аналізу використовували фрагменти ободової кишки без видимих ознак пухлинного переродження (умовно здорову тканину), фіксовані у 10% нейтральному сольовому формаліні. Виготовлення постійних препаратів для світлової мікроскопії і їх забарвлення гематоксилін-еозиноранжем здійснювали за стандартною методикою [8]. Підраховували відносну кількість біфуркаційних крипт, мітотичний індекс у криптах.

Обробку експериментальних даних здійснювали методами варіаційної статистики [9]: підраховували середнє значення по групі (M) і похибку середнього (m) для кожного параметру, результат виражали у вигляді $M \pm m$. Міжгрупові порівняння здійснювали методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з використанням для апостеріорних множинних порівнянь F-критерію Фішера, а також за допомогою U-тесту Манна-Уїтні, різницю між середніми значеннями порівнюваних показників вважали вірогідною при $p < 0,05$. Для виявлення залежностей між досліджуваними показниками визначали коефіцієнти кореляції Спірмана, при середніх та сильних кореляціях для встановлення більш точних залежностей було проведено регресійний аналіз. Отримані результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При візуальному аналізі товстого кишечника у групах з ДМГ-індукованим канцерогенезом спостерігаються пухлини в основному у низхідному відділі ободової кишки, переважно з ендотаксофітним типом росту, що співпадає з літературними даними [5]. При аналізі кількості, середньої та загальної площі пухлин з ендотаксофітним та ендотаксофітним типом росту окремо, а також цих показників, узагальнених для всіх пухлин, було встановлено, що Д1, 5-ФУ, а також комбінація Д1 і 5-ФУ впливають переважно на ріст пухлин з ендотаксофітним типом росту, індукованих ДМГ (табл.1), що може бути пояснене особливостями розвитку пухлин з різними типами росту [10].

Таблиця 1

Параметри пухлин слизової оболонки товстого кишечника щурів, що отримували Д1, 5-ФУ та їх комбінацію на тлі ДМГ-індукованого канцерогенезу (27 тиж.) ($M \pm m$).

	ДМГ	ДМГ+Д1 _{проф}	ДМГ+Д1	ДМГ+5-ФУ	ДМГ+Д1+5-ФУ
кількість пухлин	9,56±1,74	7,17±2,70	5,60±1.27*	4,78±1.44*	5,20±1.71*
середня площа пухлин, мм ²	0,17±0,07	0,12±0,06	0,17±0,05	0,19±0,13	0,14±0,04
загальна площа пухлин, мм ²	1,58±,65	0,86±0.47*	0,94±0.4*	0,91±0.68*	0,73±0.2*
Пухлини з ендотаксофітним типом росту					
кількість пухлин	9,00±1,53	6,50±2.23*	4,90±1.38*	4,44±1.42*	4,50±1.41*
середня площа пухлин, мм ²	0,12±0,03	0,11±0,06	0,10±0,02	0,10±0,04	0,12±0,04
площа всіх пухлин, мм ²	1,03±0,28	0,56±0.37*	0,49±0.16*	0,46±0.21*	0,49±0.22*
Пухлини з ендотаксофітним типом росту					
кількість пухлин	0,67±0,47	0,67±0,67	0,70±0,60	0,33±0,33	0,70±0,60
середня площа пухлин, мм ²	0,82±0,81	0,45±0,45	0,64±0,16	1,34±1,26	0,29±0,10
площа всіх пухлин, мм ²	0,64±0,79	0,30±0,35	0,45±0,42	0,45±0,58	0,24±0,24

* $p < 0,05$ порівняно з групою ДМГ

Так Д1 при лікувально-профілактичній дії (27 тиж.) зменшує загальну площу пухлинного ураження на 45,8%, при лікувальній дії (7 тиж.) зменшує кількість пухлин на 41,4% і їх загальну площу на

40,8%. 5-ФУ зменшує кількість пухлин на 50% і їх загальну площу на 42,6%. Д1 при дії сумісно з 5-ФУ зменшують кількість пухлин на 45,6% і їх загальну площу на 54% (рис.1).

Таблиця 2
Морфометричні параметри слизової оболонки ободової кишки щурів, що отримували Д1, 5-ФУ та їх комбінацію на тлі ДМГ-індукованого канцерогенезу (27 тиж.) (M±m)

	мітотичний індекс, %	відносна кількість біфуркаційних крипт, %
Контроль	4.25±0.82	7.88±0.91
ДМГ	4.17±0.38	9.65±1.43
ДМГ+5-ФУ	2.45±0.39*#	7.91±0.95
ДМГ+Д1	3.44±0.65	7.56±0.90
ДМГ+Д1 _{проф}	2.51±0.68*#	9.04±1.14
ДМГ+Д1+5-ФУ	3.06±0.61#	9.52±1.74

*p<0,05 порівняно з контролем

#p<0,05 п

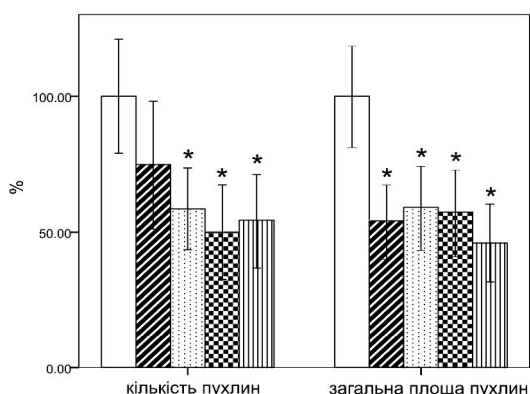


Рис. 1. Нормалізовані по відношенню до показників групи ДМГ параметри пухлин у товстому кишечнику щурів, що отримували Д1, 5-ФУ та їх комбінацію на тлі ДМГ-індукованого канцерогенезу (27 тиж.) (□ - група ДМГ, ▨ - група ДМГ+Д1_{проф}, ▤ - група ДМГ+Д1, ▩ - група ДМГ+5-ФУ, ▧ - група ДМГ+Д1+5-ФУ; *p<0,05 порівняно з групою ДМГ).

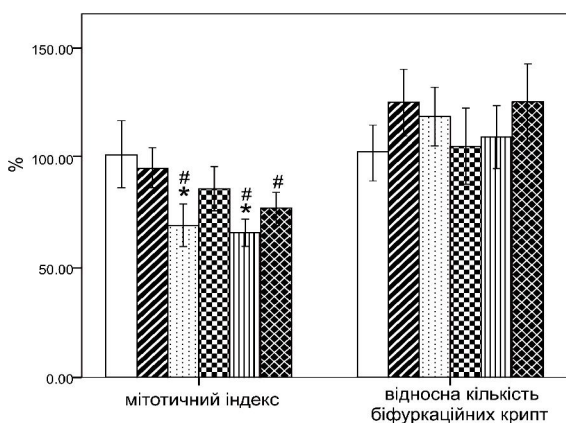


Рис. 2. Нормалізовані по відношенню до контролю морфометричні параметри слизової оболонки ободової кишки щурів, що отримували Д1, 5-ФУ та їх комбінацію на тлі ДМГ-індукованого канцерогенезу (27 тиж.) (□ - група контролю, ▨ - група ДМГ, ▤ - група ДМГ+Д1_{проф}, ▩ - група ДМГ+5-ФУ, ▧ - група ДМГ+Д1+5-ФУ; *p<0,05 порівняно з контролем, #p<0,05 порівняно з групою ДМГ).

При гістологічному аналізі умовно здорової (без ознак пухлинного переродження) слизової оболонки ободової кишки було показано, що мітотичний індекс у групі з ДМГ-індукованим канцерогенезом залишається на рівні контролю, тоді як відносна кількість біфуркаційних крипт незначно зростає (табл.2), що узгоджується з даними літератури [11, 12]. При дії на тлі ДМГ Д1 у лікувально-профілактичному режимі, 5-ФУ, комбінація Д1 і 5-ФУ вірогідно знижують мітотичний індекс (на 30,1%, 35,2%, 25,5% відповідно). Також Д1 у лікувальному режимі і 5-ФУ знижують відносну кількість біфуркаційних крипт до рівня контролю (рис.2).

Було встановлено кореляційні зв'язки між морфометричними параметрами, що характеризують інтенсивність ростових процесів в умовно здоровій слизовій оболонці кишечника у щурів з хемоіндукованим канцерогенезом, та параметрами пухлинного росту. Враховуючи те, що клінічний інтерес представляють параметри загального пухлинного росту, аналіз кореляцій окремо по категоріях пухлин з різними типами росту нами не проводився. Так у загальній вибірці (тварини з ДМГ-індукованим канцерогенезом, що не зазнавали / зазнавали впливу Д1, 5-ФУ) мітотичний індекс клітин крипт і відносна кількість біфуркаційних крипт дуже слабо корелюють між собою ($\rho=0,13$), що свідчить про незалежність процесів проліферації клітин і криптоутворення шляхом ділення [11, 13]. Мітотичний індекс клітин крипт слизової оболонки ободової кишки слабо корелює з кількістю пухлин ($\rho=0,41$) та їх загальною площею ($\rho=0,25$), що свідчить про деяку залежність швидкості пухлинного росту від загальної мітотичної активності тканини. Відносна кількість біфуркаційних крипт з параметрами пухлинного росту не корелює.

Була встановлена кубічна залежність загальної площі пухлинного ураження від мітотичного індексу незалежно від природи втручання у процеси пухлинного росту (тобто для всієї вибірки) у вигляді рівняння:

$$S_{total} = 4,49 \cdot MI - 1,53 \cdot MI^2 + 0,18 \cdot MI^3 - 3,72$$

де: S_{total} – загальна площа пухлинного ураження, MI – мітотичний індекс. Для даної моделі $KD = 0,66$, де KD – коефіцієнт детермінації, тобто міра відповідності між моделлю та вихідними даними.

Також була встановлена квадратична залежність кількості пухлин від мітотичного індексу:

$$N_{puhl} = -4,05 \cdot MI + 0,99 \cdot MI^2 + 8,85$$

де N_{puhl} – кількість пухлин; $KD = 0,65$ (рис.3).

При аналізі кореляцій між морфометричними показниками слизової оболонки та параметрами пухлинного росту по дослідних групах окремо було встановлено відмінності у взаємозв'язках даних параметрів. У групі тварин з ДМГ-індукованим

канцерогенезом (ДМГ) було встановлено, що мітотичний індекс сильно корелює з кількістю пухлин ($\rho=0,76$) та їх загальною площею ($\rho=0,75$). Відносна кількість біфуркаційних крипт у цій групі також корелює (з середньою силою) з кількістю пухлин ($\rho=0,63$), що узгоджується з даними літератури [10, 13, 14]. Була встановлена залежність кількості пухлин

від мітотичного індексу та відносної кількості біфуркаційних крипт у вигляді рівняння:

$$N_{puhl} = 2,28 \cdot MI + 0,2 \cdot K_{bif} - 0,93$$

де K_{bif} – відносна кількість біфуркаційних крипт; $KD = 0,98$ (рис.4).

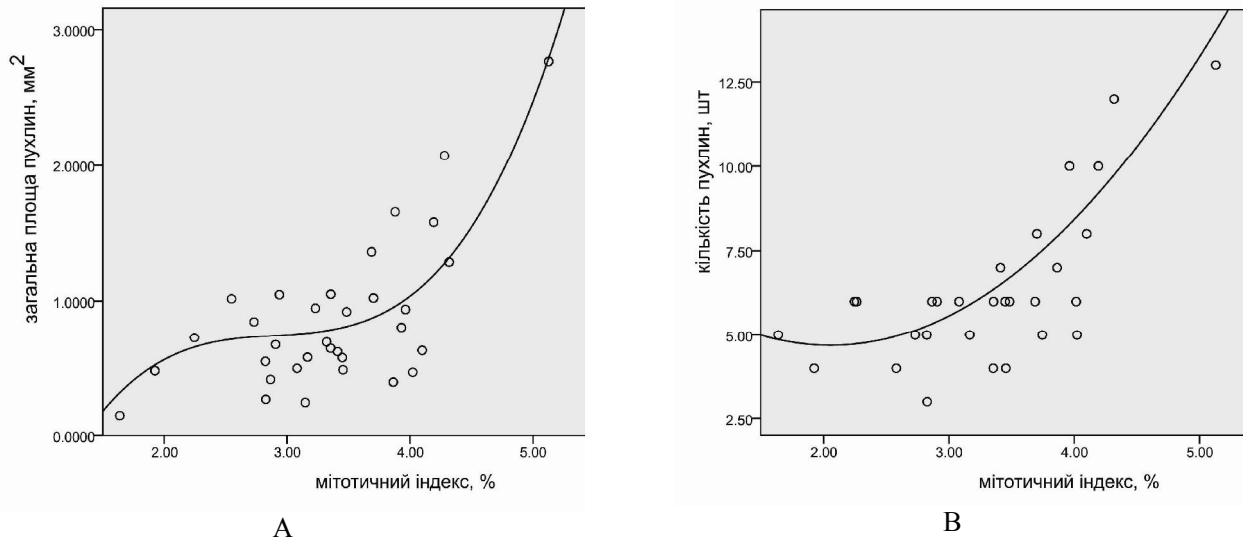


Рис. 3. Апроксимаційні криві залежності загальної площі пухлин (А) і кількості пухлин (В) від мітотичного індексу клітин крипт умовно здорової тканини слизової оболонки товстого кишечника щурів з ДМГ-індукованим канцерогенезом.

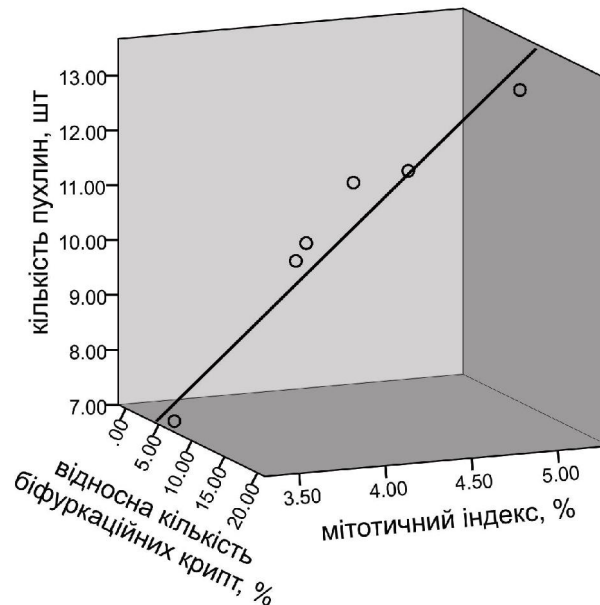


Рис. 4. Залежність кількості пухлин від мітотичного індексу та відносної кількості біфуркаційних крипт умовно здорової тканини слизової оболонки товстого кишечника щурів з ДМГ-індукованим канцерогенезом (група ДМГ).

При аналізі групи тварин з ДМГ-індукованим канцерогенезом, що отримували 5-ФУ, (група 5-ФУ) також було встановлено кореляції мітотичного індексу з кількістю всіх пухлин ($\rho=0,5$), що вказує на механізм пригнічення пухлинного росту 5-ФУ шляхом пригнічення клітинної проліферації (1). Також було встановлено слабку обернену кореляцію мітотичного індексу ($\rho=-0,3$) і сильну обернену кореляцію відносної кількості біфуркаційних крипт

($\rho=-0,73$) з загальною площею пухлин. Враховуючи те, що 5-ФУ знижує мітотичний індекс та відносну кількість біфуркаційних крипт, а також те, що основним механізмом росту в аденомах і аденокарциномах є ріст тканини шляхом поділу крипт [10, 15], таку обернену кореляцію можна пояснити початковим посиленням криптоутворення при ініціації пухлинного росту з наступним його зниженням для забезпечення заселення клітинами

щойно сформованих крипт при пригніченій клітинній проліферації [12]. Була встановлена кубічна залежність загальної площі пухлин від відносної кількості біфуркаційних крипт у вигляді рівняння:

$$S_{total} = -3,75 \cdot K_{bif} + 0,33 \cdot K_{bif}^2 - 0,01 \cdot K_{bif}^3 + 1445$$

Для даної моделі $KD = 0,96$ (рис.5).

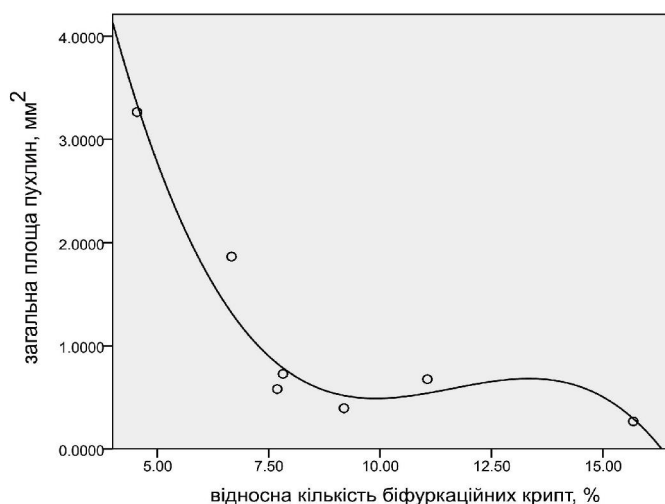


Рис. 5. Апроксимаційна крива залежності загальної площі пухлин від відносної кількості біфуркаційних крипт умовно здорової тканини слизової оболонки товстого кишечника щурів, що отримували 5-ФУ на тлі ДМГ-індукованого канцерогенезу.

При аналізі групи тварин з ДМГ-індукованим канцерогенезом, що отримували Д1, (групи Д1 та Д1_{prof}) було показано обернену кореляцію середньої сили між мітотичним індексом та відносною кількістю біфуркаційних крипт ($\rho = -0,54$), що може вказувати на дію Д1 переважно на процеси криптоутворення. Також було показано, що відносна кількість біфуркаційних крипт проявляє слабку обернену кореляцію з кількістю пухлин ($\rho = -0,35$), тоді як мітотичний індекс з параметрами пухлинного росту не корелює. Враховуючи те, що Д1 спричиняє зменшення кількості пухлин та їх загальної площі, відсутність кореляції може бути пояснена впливом Д1 на трансформовані клітини без впливу на проліферацію нормальних клітин.

У групі щурів з ДМГ-індукованим канцерогенезом, що отримували комбінацію Д1+5-ФУ (група Д1+5-ФУ) спостерігається слабка кореляція мітотичного індексу і відносної кількості біфуркаційних крипт ($\rho = 0,41$), а також слабка обернена кореляція мітотичного індексу з кількістю пухлин ($\rho = -0,32$) та відносної кількості біфуркаційних крипт з загальною площею пухлин ($\rho = -0,41$). Тобто механізм дії комбінації Д1 і 5-ФУ є відмінним від механізмів дії досліджуваних сполук окремо і потребує подальшого дослідження.

ВИСНОВКИ

Противухлинний ефект Д1 вірогідно не відрізняється від такого у 5-ФУ, що свідчить про ефективність даної сполуки як антинеопластичного препарату. Д1 при лікувальній дії спричиняє більший противухлинний ефект у порівнянні з лікувально-профілактичною дією, що може бути пояснене

звиканням до впливу даної сполуки при тривалішій її дії. При дії комбінації Д1 і 5-ФУ противухлинний ефект залишається на рівні ефектів кожної зі сполук. Вплив на проліферативну активність слизової оболонки без видимих патологічних змін є більш вираженим при лікувально-профілактичній дії Д1 порівняно з лікувальною, що може бути пояснене більшим терміном дії препарату, і є подібним до впливу 5-ФУ.

Було встановлено залежність кількості пухлин і загальної площі пухлинного ураження від мітотичного індексу умовно здорової слизової оболонки товстого кишечника незалежно від фармакологічного впливу на процеси пухлинного росту. Також з високою точністю було встановлено: залежність загальної кількості пухлин від мітотичного індексу та відносної кількості біфуркаційних крипт умовно здорової тканини тварин, що не зазнавали лікування; залежність загальної площі пухлинного ураження від відносної кількості біфуркаційних крипт умовно здорової тканини тварин, що зазнавали впливу 5-ФУ (сполуки, що пригнічує клітинну проліферацію).

Отже Д1 при дії на тлі ДМГ-індукованого канцерогенезу товстої кишки щурів має виражений противухлинний ефект на рівні класичного хіміопрепарату 5-ФУ, і тому є перспективним у плані подальших досліджень як потенційний противухлинний препарат. Встановлені залежності між показниками пухлинного росту та ростою активністю умовно здорової тканини товстого кишечника при різних впливах можуть бути корисними для розробки діагностичних критеріїв у клінічній практиці.

Література

1. Олійниченко П.И. Справочник по полихимиотерапии опухолей / П.И. Олійниченко, З.П. Булкина, Т.И. Синиборода - К: Здоровье, 2000. - 301 с.
2. Pizzo E. Screened perception and health-related quality of life in colorectal cancer screening: a review / E. Pizzo, A. Pezzoli, R. Stockbrugger et.al. // Value Health. - 2011. - V.14, N 1. - P.152-159.
3. Кузнєцова Г.М. Порівняння впливу цитостатичної сполуки похідного дигідропіролу і 5-фторурацилу на слизову оболонку тонкого кишечника щурів / Г.М. Кузнєцова, Г.В. Островська, Ю.М. Воловненко, В.К. Рибальченко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. - 2010. - Вип. 5 (101). - С. 39-45.
4. Гарин А.М. Химиотерапия диссеминированного рака ободочной кишки, очередность назначения цитостатиков // Практическая онкология. - 2000. - Т.1. - С. 27-30.
5. Perse M., Cerar A. The dimethylhydrazine induced colorectal tumours in rat-experimental colorectal carcinogenesis // Radiol.Oncol. - 2005. - V.39, #1. - P.61-70.
6. Дубініна Г.Г., Воловненко Ю.М. Сполука 1,4-заміщених 5-аміно-1,2-дигідропірол-3-онів, що має протиракову активність // Патент № 22204 UA від 25.04.2007.
7. Shuey D.L., Setzer R.W., Lau C. et.al. Biological modeling of 5-fluorouracil developmental toxicity. // Toxicology. - 1995. - V.102, #1-2. - P.207-213.
8. Горальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Навчальний посібник / Л.П. Горальський, В.Т. Хомич, О.І. Кононський. - Житомир: Полісся, 2005. - 288 с.
9. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика: 2-е изд. / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. - М.: Фолиант, 2006. - 432 с.
10. Wong W.-M. Histogenesis of human colorectal adenomas and hyperplastic polyps: the role of cell proliferation and crypt fission / W.-M. Wong, N. Mandir, R.A. Goodlad et.al. // Gut. - 2002. - V.50. - P.212-217.
11. Park H.S., Goodlad R.A., Ahnen D.J. et.al. Effects of epidermal growth factor and dimethylhydrazine on crypt size, cell proliferation, and crypt fission in the rat colon // Am.J.Pathol. - 1997. - V.151. - P.843-852.
12. Bashir O. Effect of epidermal growth factor administration on intestinal cell proliferation, crypt fission and polyp formation in multiple intestinal neoplasia (Min) mice / O. Bashir, A.J. Fitzgerald, J. Berlanga-Acosta et.al. // Clin.Sci. - 2003. - V.105. - P.323-330.
13. Park H.-S. Crypt fission in the small intestine and colon / H.-S. Park, R.A. Goodlad, N.A. Wright // Am.J.Pathol. - 1995. - V.147. - P.1416-1427.
14. Alrawi S.J. Aberrant crypt foci / S.J. Alrawi, M. Schiff, R.E. Carroll et.al. // Anticancer Res. - 2006. - V.26, #1A. - P.107-119.
15. Humphries A. Colonic crypt organization and tumorigenesis / A. Humphries, N.A. Wright // Nature Rev.Cancer. - 2008. - V.8. - P.415-424.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА И РОСТОВОЙ АКТИВНОСТИ ПРИЛЕЖАЩИХ К КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ ОПУХОЛЯМ ТКАНЕЙ КИШЕЧНИКА КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ЦИТОСТАТИКОВ ПРОИЗВОДНОГО ДИГИДРОПИРРОЛА И 5-ФТОРУРАЦИЛА НА ФОНЕ ДМГ-ИНДУЦИРОВАННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Кузнєцова Г.М., Оглобля О.В., Воловненко Т.А., Рибальченко В.К.

Целью работы было сравнение влияния производного дигидропиррола 1,4-замещенного 5-амино-1,2-дигидропиррол-3-она и 5-фторурацила на процессы опухолевого перерождения при ДМГ-индуцированном канцерогенезе толстого кишечника крыс, и установление связи между показателями опухолевого роста и ростовой активности прилежащей условно здоровой ткани кишечника. Для исследования были использованы макропрепараты толстого кишечника и гистологические препараты слизистой оболочки ободочной кишки, окрашенные гематоксилин-эозин-оранжем. Было показано, что противоопухолевый эффект производного дигидропиррола достоверно не отличается от такового 5-фторурацила: оба соединения вызывают уменьшение количества опухолей и их общей площади на 40-54%. Математически были установлены: зависимость количества опухолей и их общей площади от митотического индекса условно здоровой слизистой оболочки толстого кишечника независимо от фармакологического влияния; зависимость количества опухолей от митотического индекса и относительного количества бифуркационных крипт условно здоровой ткани животных, которые не подвергались лечению; зависимость общей площади опухолевого поражения от относительного количества бифуркационных крипт условно здоровой ткани животных, которые подвергались действию 5-фторурацила. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности производного дигидропиррола в качестве потенциального противоопухолевого препарата и могут быть полезными для разработки диагностических критериев в клинической практике.

Ключевые слова: ДМГ-индуцированный канцерогенез, толстый кишечник, производное дигидропиррола, 5-фторурацил.

THE RELATIONSHIPS BETWEEN TUMOUR GROWTH AND COLORECTAL TUMOURS' SURROUNDING COLON TISSUE GROWTH ACTIVITY PARAMETERS IN RATS EXPOSED TO CYTOSTATICS DIHYDROPYRROL DERIVATIVE AND 5-FLUOROURACIL UNDER DMG-INDUCED CARCINOGENESIS

Kuznyetsova G.M., Ogloblya O.V., Volovnenko T.A., Rybalchenko V.K.

Comparison of dihydropyrrol derivative 1,4-substituted 5-amino-1,2-dihydropyrrol-3-one and 5-fluorouracil impacts on tumor growth processes under rat colon DMG-induced carcinogenesis, and establishment of the relationships between tumor growth and surrounding healthy colon tissue growth activity parameters were aimed. The dissected colon and colon tunica mucosa slides stained with hematoxylin-eosin-orange were analyzed. The same antitumor effects of dihydropyrrol derivative and 5-fluorouracil were shown: both compounds decrease tumour amount and total area on 40-54%. The dependence of tumor amount and total area from conventionally healthy colon tunica mucosa mitotic index regardless of pharmacological impacts, the dependence of tumor total area from the mitotic index and crypt fission index in untreated rats, the dependence of tumor total area from the crypt fission index in 5-fluorouracil treated rats were established. The perspective of dihydropyrrol derivative as potential antitumor drug and the obtained results utility for clinical diagnostic criteria development were concluded.

Key words: DMG-induced carcinogenesis, colon, dihydropyrrol derivative, 5-fluorouracil.
