

## **ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ ЦИТОСТАТИКІВ ПОХІДНОГО МАЛЕІМІДУ ТА 5-ФТОРУРАЦИЛУ НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ СЛІПОЇ КИШКИ ЩУРІВ**

**Київський національний університет імені Тараса Шевченка**

**(м. Київ)**

Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи Київського національного університету імені Тараса Шевченка «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій», № держ. реєстрації 0111U004648.

**Вступ.** Попередження розвитку злякисних новоутворень та лікування онкохворих залишається важливою науково-практичною проблемою. Класичні хіміотерапевтичні препарати, що застосовуються в медичній практиці, мають широкий спектр побічних ефектів та обмежену ефективність, тому існує потреба в пошуку та розробці більш дієвих засобів, які мали б високу ефективність у поєднанні з мінімальною побічною дією [6, 18].

Перспективним здобутком сучасної онкомедицини є таргетні препарати, зокрема інгібітори мембранних тирозинкіназ, що характеризуються високою протипухлинною активністю і значно меншою токсичністю у порівнянні зі стандартними цитостатиками [5, 7, 8, 15, 19, 20]. До препаратів даного класу належить похідне малеїміду 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон (MI-1), що має виражену цитостатичну дію на лініях трансформованих [3, 12, 16] і ракових клітин [8]. Дана сполука завдяки просторовій структурі молекули взаємодіє з АТФ-зв'язуючим центром тирозинових протеїнкіназ [5] і слугує їх ефективним блокатором [2, 12, 21].

На сьогодні є дані, що вказують на низьку токсичність MI-1 на органи травлення при тривалому застосуванні в умовно ефективній (пригнічення пухлинного росту *in vivo*) дозі [1, 8, 10]. Проте при розробці будь-якого лікарського засобу на основі діючої речовини токсикологічні дослідження останньої, особливо ефектів її високих доз, є необхідним.

**Метою дослідження** було вивчення впливу різних доз похідного малеїміду на стан слизової оболонки сліпої кишки щурів у порівнянні з традиційним хіміотерапевтичним препаратом 5-фторурацилом (5-ФУ).

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведені відповідно до принципів біоетики, законодавчих норм та положень «Європейської конвенції

про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та наукових цілей» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом біоетики (Київ, 2001).

Дослідження ефектів MI-1 у порівнянні з впливом 5-ФУ за умов короточасної дії (14 днів) проводили на 69 білих безпородних щурах-самцях із середньою масою тіла 130-140 г. Досліджувані речовини вводили щоденно натщесерце. MI-1 вводили розчинним у соняшниковій олії, що містить 15% ДМСО (всього 0,1 мл) інтрагастрально у дозах 2,7 мг/кг (умовно ефективна [8]), 13,5 мг/кг (5-кратна від ефективної) та 27 мг/кг у дозах (10-кратна від ефективної), що за умов повного всмоктування створюють концентрації в крові 10<sup>-4</sup>М, 5x10<sup>-4</sup>М та 10x10<sup>-4</sup>М відповідно. 5-ФУ вводили внутрішньоочеревинно розведеним у фізіологічному розчині у дозах 0,86 мг/кг, 4,3 мг/кг, 8,6 мг/кг, що створюють концентрації в крові 10<sup>-4</sup>М, 5x10<sup>-4</sup>М, 10x10<sup>-4</sup>М відповідно, при цьому остання – ефективна [1], та 45 мг/кг (5 кратна від ефективної). Контрольні тварини отримували відповідні розчинники.

Тварин забивали через 1 добу після останнього введення шляхом інгаляції CO<sub>2</sub> з наступною цервікальною дислокацією. Для гістологічних досліджень брали сегменти сліпої кишки, які фіксували у 10% нейтральному сольовому формаліні, виготовляли парафінові зрізи та забарвлювали гематоксиліном, еозином та оранжем за стандартною методикою [4, 13]. Препарати аналізували на світлооптичному рівні за допомогою мікроскопа Bresser Researcher Trino (збільшення 100, 400) (Bresser, Germany), кольорові мікрофотографії отримували за допомогою цифрової фотокамери Delta Optical CCD HDCE 5.0 (Delta Optical, Польща) та вказаного мікроскопа. Оцінювали загальний стан слизової оболонки сліпої кишки, підраховували відносну кількість келихоподібних клітин та мітотичний індекс клітин у криптах. Морфометричні дослідження проводили за допомогою програми WCIF ImageJ. Вимірювали товщину слизової оболонки, глибину та ширину крипт, висоту

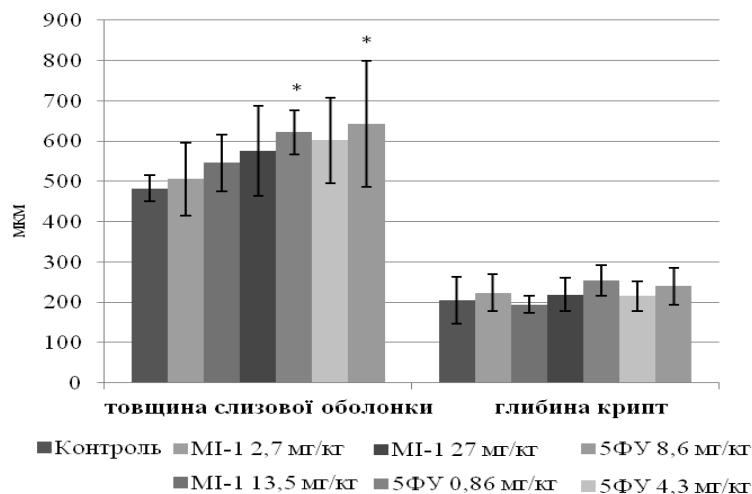


Рис. 1. Товщина слизової оболонки та глибина крипт при дії похідного малеїміду та 5-фторурацилу.

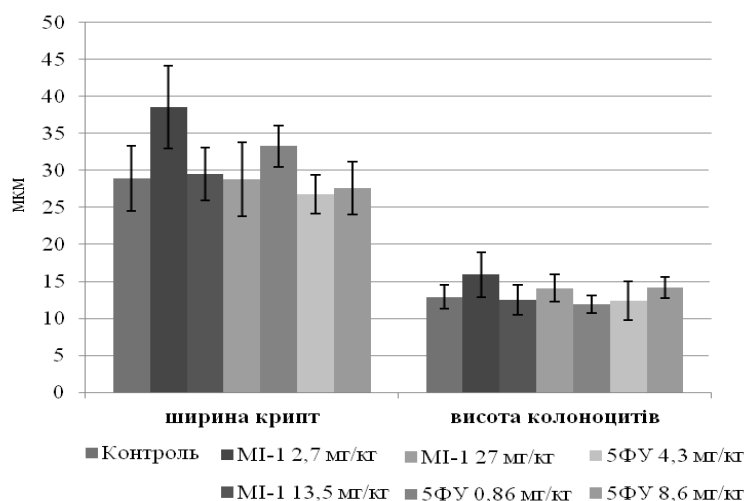


Рис. 2. Ширина крипт та висота колоноцитів при дії похідного малеїміду та 5-фторурацилу.

колоноцитів, площу поперечного перетину келихоподібних клітин та ядер колоноцитів.

Обробку експериментальних даних здійснювали методами варіаційної статистики [13] за допомогою пакету програм SPSS 16.0: дані перевіряли на нормальність розподілу за допомогою Z-тесту Колмогорова-Смірнова, міжгрупові порівняння здійснювали методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з використанням для апостеріорних множинних порівнянь критерію Бонферроні, а також за допомогою U-тесту Манна-Уїтні. Різниця між значеннями показників, що порівнювались, вважалась вірогідною при  $p \leq 0,05$ .

#### Результати досліджень та їх обговорення.

Слизова оболонка сліпої кишки щурів контрольної групи має типову гістологічну структуру, характерну для даного виду піддослідних тварин, без ознак патологічних процесів. Морфометричні дані представлено на рис. 1-4.

#### Ефекти 5-фторурацилу.

5-ФУ у дозі 0,86 мг/кг (концентрація в крові  $10^{-4}$  М) викликав десквамацію епітелію. Спостерігалось розростання лімфатичної тканини у власній пластинці слизової оболонки і підслизовій основі, а також її набряк, подекуди збільшення кровонаповнення судин, що є ознаками запалення, та потовщення м'язового шару. Порівняно з контролем вірогідно зростали: товщина слизової оболонки (на 28,7%); мітотичний індекс (на 91,6%), що вказує на інтенсивну проліферацію клітин; відносна кількість келихоподібних клітин (на 24,7%), що свідчить про посилене слизоутворення (рис. 1, 4).

5-ФУ у дозі 4,3 мг/кг спричиняв подібні ефекти, до таких при дії меншої концентрації (0,86 мг/кг) даного препарату: мали місце десквамація поверхневого епітелію, ознаки запалення у вигляді розростання лімфатичної тканини у власній пластинці слизової та меншою мірою – у підслизовій основі, значного набряку останньої, розширення кровеносних капілярів. У порівнянні з показниками контрольної групи вірогідно зростали мітотичний індекс (на 100%) та відносна кількість біфуркаційних крипт (на 158,5%), що свідчить про інтенсивні регенераторні процеси, та відносна кількість келихоподібних клітин (52,5%), що є ознакою посилення слизоутворення як адаптивної реакції (рис. 4).

При дії 5-ФУ у дозі 8,6 мг/кг ( $10 \times 10^4$  М у крові, терапевтично ефективна) у слизовій оболонці сліпої кишки спостерігалися десквамація епітелію та ознаки запального процесу, як і в

групах, що отримували менші дози 5-ФУ (розростання лімфатичної тканини, набряк, лімфо-інфільтрація власної пластинки). Виразеними були порушення капілярного кровообігу – гіперемія, стаз крові у капілярах. Також спостерігалось потовщення м'язової оболонки, що є ознакою спазму кишкової стінки. Порівняно з контролем вірогідно зростали: товщина слизової оболонки (на 33%), мітотичний індекс (на 87,5%) та відносна кількість біфуркаційних крипт (на 163,4%) (ознаки посиленої регенерації), відносна кількість келихоподібних клітин (на 50%) (ознака посиленого слизоутворення) (рис. 1, 4).

Щоденне ведення 5-ФУ у дозі 45 мг/кг (тижнева доза 5-кратна від ефективної) спричинило загибель усієї експериментальної групи до кінця першого тижня експерименту. У тварин спостерігалися облісіння, виснаження, почервоніння навколо носової порожнини, запалення слизової оболонки очей, при розтині загиблих щурів мали місце виразки у травному тракті та кишкова непрохідність.

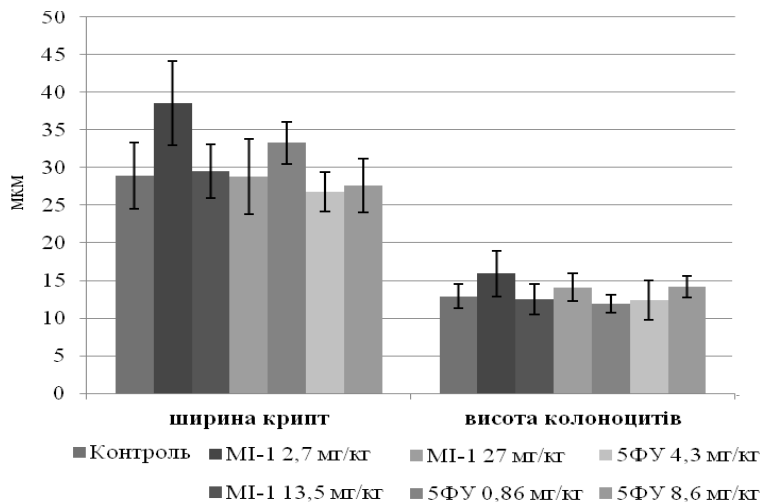


Рис. 3. Площа ядер колоноцитів та келихоподібних клітин при дії похідного малеїміду та 5-фторурацилу.

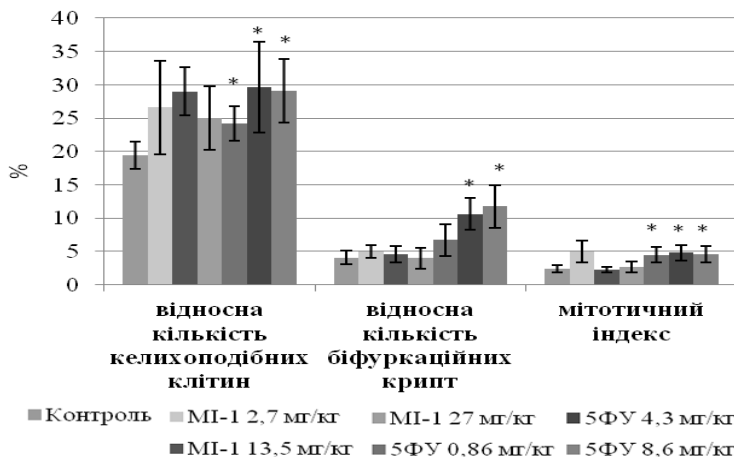


Рис. 4. Мітотичний індекс, відносна кількість келихоподібних клітин та біфуркаційних крипт при дії похідного малеїміду та 5-фторурацилу.

*Ефекти похідного малеїміду.*

При дії MI-1 в умовно ефективній дозі (2,7 мг/кг) у слизовій оболонці сліпої кишки спостерігалися незначні розширення кровоносних капілярів та десквамація епітелію, проте здебільшого її стан не відрізнявся від контролю. У порівнянні з показниками контрольної групи вірогідно збільшувалася висота колоноцитів (на 23,2%) (рис. 2), що може свідчити [13] про деяке посилення функціональної активності колоноцитів.

Вплив дози MI-1, 5-кратної від ефективної (13,5 мг/кг), змін гістоархітекtonіки слизової оболонки сліпої кишки не викликав, проте спричиняв появу невеликих розширень кровоносних капілярів, незначну інфільтрацію лімфоцитами власної пластинки слизової оболонки. Порівняно з контролем вірогідно збільшувалася відносна кількість келихоподібних клітин (на 49,5%) (рис. 4), що може свідчити про посилення слизоутворення як адаптивну реакцію.

За умов дії 10-кратної дози MI-1 (27,0 мг/кг) у поверхневому епітелії слизової оболонки були помітні дистрофічні зміни, спостерігалися мікроциркуляторні порушення, незначна лімфоінфільтрація власної пластинки, що є ознаками запального процесу. Лімфатичні фолікули стромы були дещо збільшеними, проте вірогідних змін морфометричних показників слизової оболонки не спостерігалось (рис. 1-4).

Як бачимо, ефекти обох цитостатиків у слизовій оболонці сліпої кишки щурів наростають дозозалежно. 5-ФУ при дії у тих дозах, що не спричиняли загибель тварин (0,86, 4,3 та 8,6 мг/кг – терапевтична), викликав десквамацію епітелію, запалення (свідченням чого є набряки стромы, її лімфоінфільтрація та гіперемія, а також розростання лімфатичної тканини як джерела Т- і В-лімфоцитів), спазм стінки кишки (про що свідчить потовщення м'язового шару). Посилени слизоутворення та регенерація є проявами адаптивних процесів. Такі ознаки можуть вказувати на розвиток медикаментозного гострого катарального коліту [14].

Бачимо, що 5-ФУ навіть при дії у дозах, нижчих за терапевтично ефективну, має негативні наслідки на кишечник. 5-ФУ у 5-кратній від ефективної дози спричиняє загибель тварин з ознаками виснаження, виразок шлунково-кишкового тракту (ШКТ), закріпів, облісіння. Причиною вказаних явищ є пригнічення проліферації епітелію ШКТ (як наслідок – порушення травлення і всмоктування, слизовиділення, моторики) та шкіри – побічні ефекти, характерні для дії цитостатиків [7, 21]. Відмінний вплив різних доз 5-ФУ на проліферацію клітин-попередників колоноцитів і регенерацію слизової можна пояснити різною чутливістю синтезу ДНК та РНК до змін пулу нуклеотидів. Синтез РНК є більш чутливим до дії 5-фторурацилу (безпосереднє включення 5-ФУ у молекулу РНК замість урацилу) [6, 7, 20], тому «страждає» диференціація клітин, що вимагає експресію генів, а отже і синтезу РНК. Внаслідок цього колоноцити у криптах є незрілими і відповідно швидше старіють та активно злущуються, що вимагає активного поділу попередників для підтримання популяції клітин слизової оболонки. Синтез ДНК при реплікації є більш «захищеним», можливо, через непрямий вплив 5-ФУ (необхідність синтезу тимідину), та через множинні репараційні системи, тому пригнічується при дії більш високої (ефективної) дози 5-ФУ [7]. Зниження мітотичного індексу клітин товстої кишки як свідчення пригнічення проліферації

клітин (а отже порушення реплікації ДНК), показано в наших попередніх роботах [17]. При дії надвисокої дози (5-кратна від ефективної) проліферація клітин пригнічується настільки, що призводить до загибелі організму.

MI-1, на відміну від 5-ФУ, у досліджуваних дозах (умовно ефективна та вищі) є малотоксичним для слизової оболонки товстої кишки. Так ознаки запалення спостерігаються при дії доз, вищих за ефективну у 5 і 10 разів, а дистрофічні зміни клітин з'являються тільки при дії максимальної досліджуваної дози. Проліферація клітин-попередників колоноцитів змін не зазнає, інтенсивність регенерації слизової оболонки не відрізняється від фізіологічної. Отримані дані свідчать про досить широке терапевтичне вікно MI-1 та відповідно його безпечність для кишечника, що узгоджується з нашими попередніми даними [1, 8, 10].

**Висновки.** Таким чином, нами було встановлено, що:

1. Похідне малеїміду 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон, на відміну від 5-фторурацилу, є малотоксичною сполукою для товстої кишки щурів при дії у дозах, що у 5 та 10 разів перевищують умовно ефективну.

2. Ефекти досліджуваних доз MI-1 обмежені ознаками запального процесу та незначною десквамацією епітелію, дистрофічні зміни клітин з'являються тільки при дії 10-кратної від ефективної дози, на відміну від 5-ФУ, який спричиняє розвиток медикаментозного коліту.

3. Проліферативна активність клітин попередників колоноцитів та регенерація слизової оболонки при дії всіх досліджуваних доз MI-1 залишаються на фізіологічному рівні.

**Перспективи подальших досліджень в даному напрямку.** Дослідження похідного малеїміду MI-1 є перспективною сполукою для створення протипухлинних засобів на її основі.

### Література

1. Бабута О. М. Гістологічна характеристика слизової оболонки сліпої кишки щурів після впливу MI-1 та 5-фторурацилу при хемоіндукованому канцерогенезі / О. М. Бабута, О. В. Линчак, В. К. Рибальченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 3, Т. 1 (102). – С. 31-35.
2. Гарманчук Л. В. Производное малеимида 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-фениламино)-1H-пиролл-2,5-дион как эффективный и малотоксичный цитостатик / Л. В. Гарманчук, О. В. Линчак, В. В. Никулина [та ін.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – № 8, Т. 76. – С. 39-42.
3. Гарманчук Л. В. Цитотоксичний вплив на пухлинні клітини in vitro агентів з протипухлинним та антиметастатичним ефектом / Л. В. Гарманчук, Н. В. Сенчило, В. В. Нікуліна [та ін.] // Фізика живого. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 51-53.
4. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфо-функціональні методи досліджень у нормі та при патології / Л. П. Горальський, В. Т. Хомич, О. І. Кононський. – Житомир: Полісся, 2005. – 288 с.
5. 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.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 39-49.
6. Жуков Н. В. Целевая терапия в лечении солидных опухолей: практика противоречит теории / Н. В. Жуков, С. А. Тюляндин // Биохимия. – 2008. – № 73, Вып. 5. – С. 751-768.
7. Имянитов Е. Н. Общие представления о таргентной терапии / Е. Н. Имянитов // Практ. онкология. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 123-130.
8. Кузнецова Г. М. Вплив похідних дигідропіролу та малеїміду на стан печінки і товстої кишки щурів у нормі та в умовах індукованого диметилгідразинном колоректального раку / Г. М. Кузнецова, О. В. Линчак, В. К. Рибальченко [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 74-84.
9. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М.: Мир, 1969. – 648 с.
10. Линчак О. В. Морфо-функціональний стан органів шлунково-кишкового тракту після впливу похідного малеїміду MI-1 протягом місяця / О. В. Линчак, Г. В. Островська, В. К. Рибальченко [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. – 2011. – № 1, Т. 2. – С. 52-55.
11. Парфенов А. И. Энтерология / А. И. Парфенов. – М.: «Триада-Х», 2002. – 724 с.
12. Пат. на корисну модель № 22204 (UA), АБ1К31/40. Сполука 1,4-заміщених 5-аміно-1,2-дигідропірол-3-онів, що має протиракову активність / Г. Г. Дубініна, Ю. М. Воловенко; заявник і власник Г. Г. Дубініна, Ю. М. Воловенко – № u200601855; заявл. 21. 02. 2006; опубл. 25. 04. 2007, Бюлл. № 5.
13. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева – М.: Гэотар Медицина, 2006. – 304 с.
14. Струков А. И. Патологическая анатомия: ученик – 5-е изд., стер. / А. И. Струков, В. В. Серов. – М.: Литтерра, 2010. – 848 с.: ил.
15. Bozzetti F. The Site of the Tumor. Not the Type of Operation. Determines the Worse Prognosis of the Low Rectal Cancer / F. Bozzetti // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 244, № 2 – P. 330-331.
16. Garmanchuk L. V. MI1 – derivative of maleimide inhibits cell cycle progression in tumor cells of epithelial origin / L. V. Garmanchuk, V. K. Ribalchenko, L. I. Ostapchenko [et al.] // Biopolymers and Cell. – 2013. – Vol. 29, № 1. – P. 70-74.
17. Kuznietsova H. M. Impact of dihydropyrol derivative in the normal colonic mucosa of DMH-induced colon cancer rats compared with 5-fluorouracil / H. M. Kuznietsova, O. V. Ogloblya, V. K. Rybalchenko // Experimental Oncology. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 25-29.
18. Siegel R. Cancer Statistics, 2014 / R. Siegel, J. Ma, Z. Zou, A. Jemal // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 1-74.
19. Singer C. F. Principles and method of action of targeted therapies / C. F. Singer // Wien Med Wochenschr. – 2010. – Vol. 160, № 19-20. – P. 501-505.

20. Tsai C. -J. The molecular basis of targeting protein kinases in cancer therapeutics / C. -J. Tsai, R. Nussinov // *Seminars in Cancer Biology*. – 2013. – Vol. 23, I. 4. – P. 235-242.
21. Yablonska S. Manifestation of antiproliferative effects of new kinase inhibitor in respect of normal cell / S. Yablonska, O. Lynchak, O. Filinska // *The FEBS Journal*. – 2009. – Vol. 276, № 1. – P. 352.

УДК 57. 044:612. 018[612. 363+612. 335]

### ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ ЦИТОСТАТИКІВ ПОХІДНОГО МАЛЕІМІДУ ТА 5-ФТОРУРАЦИЛУ НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ СЛІПОЇ КИШКИ ЩУРІВ

Єна М. С., Кузнецова Г. М., Рибальченко В. К.

**Резюме.** Досліджено стан слизової оболонки сліпої кишки щурів за умов дії зростаючих доз похідного малеїміду 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1Н-пірол-2,5-діон (MI-1) у порівнянні з 5-фторурацилом (5-ФУ). Встановлено, що похідне малеїміду не чинить пошкоджуючого впливу на слизову оболонку товстої кишки щурів у всіх досліджуваних дозах, тоді як введення 5-фторурацилу викликає виражене ураження слизової оболонки сліпої кишки.

**Ключові слова:** слизова оболонка сліпої кишки, похідне малеїміду, 5-фторурацил.

УДК 57. 044:612. 018[612. 363+612. 335]

### СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ЦИТОСТАТИКОВ ПРОИЗВОДНОГО МАЛЕИМИДА И 5-ФТОРУРАЦИЛА НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ СЛЕПОЙ КИШКИ КРЫС

Єна М. С., Кузнецова Г. Н., Рибальченко В. К.

**Резюме.** Исследовано состояние слизистой оболочки слепой кишки крыс в условиях действия возрастающих доз производного малеимида 1- (4-Cl-бензил) -3-Cl-4 (CF<sub>3</sub>-фениламино) 1Н-пиррол-2,5 дион (MI-1) по сравнению с 5-фторурацилом (5-ФУ). Установлено, что производное малеимида не оказывает повреждающего воздействия на толстую кишку крыс, тогда как введение 5-фторурацила вызывает выраженное поражение слизистой оболочки слепой кишки.

**Ключевые слова:** слизистая оболочка слепой кишки, производное малеимида, 5-фторурацил.

UDC 57. 044:612. 018[612. 363+612. 335]

### Comparative Influence of Cytostatics Maleimide Derivative and 5-Fluorouracil on Rat Caecum Mucosa

Yena M. S., Kuznietsova H. M., Rybalchenko V. K.

**Abstract.** Prevention the development of malignant tumors and treatment of cancer patients remains an important problem today. In spite of substantive progress in the cancer diagnostics and treatment cancer occupies one of the main places in human morbidity and mortality in the World. Targeted therapy is an alternative to traditional one through targeted action on tumor cells and relatively low toxicity. Inhibitor of membrane tyrosine kinases maleimide derivative 1 – (4-Cl-benzyl)-3-Cl-4-(SF<sub>3</sub>-phenylamino)-1H-pyrrole-2 5-dione (MI-1) has significant antitumor activity on colorectal cancer and low toxicity acting in effective dose. However, to assess the MI-1 therapeutic gap the investigation of its higher doses is necessary.

The investigation of MI-1 effects applied at different doses compared to 5-fluorouracil one on rats caecum mucosa was aimed.

69 White outbred male rats weighting 130-140 g. were used in experiment. MI-1 was administered in oil solution per os for 2 weeks at doses 2. 7 mg/kg, 13. 5 mg/kg, 27 mg/kg (10<sup>-4</sup>M (relatively efficient), 5x10<sup>-4</sup>M, 10x10<sup>-4</sup> M plasma blood concentration respectively) daily. 5-FU was administered intraperitoneally in saline at doses 0. 86 mg/kg, 4. 3 mg/kg, 8. 6 mg/kg (10<sup>-4</sup>M, 5x10<sup>-4</sup>M, 10x10<sup>-4</sup>M (relatively efficient) plasma blood concentration respectively), and 45 mg/kg (5-fold from efficient dose) weekly. Rat caecum mucosa state was assessed (light microscopy), morphometric analysis was carried out.

There was established that MI-1 caused no alterations in rats caecum mucosa when acts in the lowest dose, but inflammatory features when acts in higher ones. Not only inflammatory but also cell degenerative changes caused by MI-1 highest dose (27 mg/kg) were observed. Furthermore, the proliferation of colonocytes progenitor cells remained at physiological level in all MI-1-treated animals.

On the contrary, 5-FU caused inflammation and epithelium desquamation in dose-dependent manner. Moreover, enhanced mucous formation and mucosa regeneration manifested by mitotic and crypt fission indices increase in all 5-FU groups were shown. Foregoing let us conclude 5-FU-induced drug colitis development.

Hereby MI-1 low toxicity to caecum mucosa compared to 5-FU and wide therapeutic gap of the first was concluded.

**Keywords:** caecum mucosa, maleimide derivative, 5-fluorouracil.

Рецензент – проф. Шерстюк О. О.

Стаття надійшла 10. 09. 2014 р.