

Резюме

Фалалеева Т.М., Берегова Т.В., Савченко Ю.О. Вплив глютама-
ту натрію на базальну шлункову секрецію кислоти у щурів.

Дослідження проведені в умовах гострого експерименту на білих беспородних щурах самцях з інтактною нервовою системою та після двобічної ваготомії. Шлункову секрецію досліджували методом перфузії ізольованого шлунка за Гхошем та Шильдом. У щурів з інтактною нервовою системою глютамат натрію в дозі 240 мг/кг збільшував рівень базальної шлункової секреції кислоти. Також встановлено, що стимулюючий вплив глютама-
ту натрію на базальну шлункову секрецію кислоти у щурів обумовлений активацією центральних глютаматних рецепторів, так як ваготомія усувала стимулюючий ефект глютама-
ту на секреторну активність шлунка.

Ключові слова: шлункова секреція кислоти, глютамат натрію, глютаматні рецептори.

Резюме

Фалалеева Т.М., Береговая Т.В., Савченко Ю.А. Влияние глюта-
мата натрия на базальную желудочную секрецию кислоты у крыс.

Исследования проведены в условиях острого эксперимента на белых беспородных самцах крыс с интактной нервной системой и после двухсторонней ваготомии. Желудочную секрецию исследовали методом перфузии изолированного желудка по Гхошу и Шильду. У крыс с интактной нервной системой глютамат натрия в дозе 240 мг / кг увеличивал уровень базальной желудочной секреции кислоты. Также установлено, что стимулирующее влияние глютама-
та натрия на базальную желудочную секрецию кислоты у крыс обусловлен активацией централь-
ных глютаматных рецепторов, так как ваготомия устраняла стимулирующий эффект глютама-
та на секреторную активность желудка.

Ключевые слова: желудочная секреция кислоты, глютамат натрия, глютаматные рецепторы.

Summary

Falalyeyeva T.M., Bereгова T.V., Savchenko I.O. The influence of
monosodium glutamate on basal gastric acid secretion in rats.

Investigations were carrying out in acute experiment on white rats with intact nervous system and after bilateral vagotomy. Gastric acid secretion was studied by method of perfused stomach of anesthetized rats by Ghosh and Shild. In rats with intact nervous system monosodium glutamate in a dose 240 mg/kg increased the level of basal gastric acid secretion. Also found that the stimulating effect of monosodium glutamate on basal gastric acid secretion in rats is due to activation of central glutamate receptors, because vagotomy eliminated the stimulatory effect of glutamate on the secretory activity of the stomach.

Key words: gastric acid secretion, monosodium glutamate, glutamate receptors.

Рецензенти: д.мед.н., проф. В.Д. Лук'янчук
д.біол.н., проф. С.М. Федченко

УДК 612.345; 615.2

**ВПЛИВ РІЗНИХ ТЕРМІНІВ ВВЕДЕННЯ
ПОХІДНОГО МАЛЕІМІДУ НА СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПІДШЛУНКОВОЇ
ЗАЛОЗИ ЩУРІВ**

І.В.Харчук

Київський національний університет
імені Тараса Шевченка

Вступ

Серед пухлин органів травлення рак підшлункової залози займає 5 місце по частоті захворювання і смертності [13] та відноситься до таких, що важко піддаються лікуванню [14]. Мовчазний характер перебігу захворювання зумовлює складність діагностування його на ранніх стадіях. Низька ефективність існуючих препаратів, їх висока токсичність та резистентність до них значної частини пацієнтів значно ускладнює ефективне лікування [15].

Новим напрямком пошуку ефективних протипухлинних засобів є дослідження малотоксичних цитостатиків цільової терапії. Препарати цільової терапії вибірково діють на ключові молекули сигнальних шляхів, що відповідають за передачу сигналу, ангиогенез, процеси апоптозу, контроль клітинного циклу та інше і знаходяться у зміненому стані в злоякісних клітинах [12]. Сьогодні вже доведена ефективність цих сполук у комплексній терапії багатьох видів злоякісних новоутворень завдяки поєднанню цитостатичних властивостей і вибіркової дії. Для потенційних протипухлинних препаратів важливим показником їх селективності є ураження лише злоякісних клітин та незначний вплив на нормальні клітини і тканини, особливо з високим ступенем проліферації (слизова оболонка кишечника, кровотворні органи, сперматогенний епітелій).

Синтезоване за допомогою *in silico* дизайну похідне малеїмїду 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF₃-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон (MI-1) має властивості потенційних препаратів цільової дії,

оскільки в дослідях *in vitro* в концентраціях 10^6 - 10^4 моль/л пригнічує проліферативну активність злоякісних клітин ліній SW-620, MCF-7, HCl-H226, SR, TK-10 та ін. [1], а також трансформованих клітин лінії HEK293 [4] на 80-90% і чинить мінімальний ефект на культури нормальних клітин [16]. Мішенями дії MI-1 є тирозинові кінази: FGF-R1, EGF-R, VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3, YES, ZAP70, SRC, SYK, INS-R. MI-1 пригнічує їх активність у згаданому діапазоні концентрацій. В дослідях *in vivo* виявлені антиоксидантні властивості MI-1 [5, 8, 10] та низька нефро- і гепатотоксичність [6, 10]. Незначним був ефект MI-1 на клітини крові [11], сім'яники [7], слизову оболонку тонкої і товстої кишки [2, 3]. Для потенційних протипухлинних засобів важливим є його низька токсичність не лише при короткотривалому введенні, але й при його довготривалому застосуванні.

Метою роботи було дослідити вплив різних термінів введення MI-1 на структурно-функціональний стан підшлункової залози щурів.

Матеріали і методи досліджень

На 42 білих щурах-самцях масою 150-180 г на початок дослідження було проведено 2 серії експериментів: тривалістю 5 тижнів та 20 тижнів. Терміни були вибрані з огляду на подальші дослідження за умов експериментального канцерогенезу, для створення моделі якого потрібно не менше 20 тижнів. В обох експериментах MI-1 вводили інтрагастрально в 0,1 мл олії щодня в дозах 0,027 мг/кг та 2,7 мг/кг, що за умови повного всмоктування відповідає концентрації в крові 10^6 та 10^4 моль/л. Контрольні тварини отримували 0,1 мл олії інтрагастрально. Тварин декапітували після ефірного наркозу. Після стандартної гістологічної обробки парафінові зрізи підшлункової залози товщиною 5-7 мкм забарвлювали гематоксиліном Б'ємера з дофарбуванням еозин-оранжем. Морфометричні дослідження проводили за допомогою світлового мікроскопу Olympus BX-41 (при збільшенні 150 і 600) та програми аналізу зображень Image J. На препаратах підшлункової залози вимірювали площу ядер екзокриноцитів та ендокриноцитів, а також висоту епітелію внутрішньочасточкових вивідних протоків. Статистичну обробку даних проводили за t-критерієм Ст'юдента.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Отримані результати та їх обговорення

Підшлункові залози щурів обох контрольних груп істотно не відрізняються при мікроскопічному аналізі. Екзокринна частина підшлункової залози щурів контрольних груп представлена ацинусами, що складаються з одного шару панкреатичних клітин конічної форми, та вивідними протоками різного діаметру. В екзокриноцитах чітко виражена зональність: їх базальна та навколоядерна частина є базофільною, апікальна оксифільною за рахунок секреторних гранул. Екзокриноцити містять велике округле ядро з декількома ядерцями. На зрізах підшлункової залози виявлено вивідні протоки різного рівня. Внутрішньодолькові протоки утворені кубічним епітелієм, який змінюється одношаровим призматичним епітелієм при переході до міждолькових і головного протоків.

Ендокринна частина підшлункової залози представлена острівцями Лангерганса різного розміру, що залягають серед екзокриноцитів. Ендокриноцити полігональні клітини з округлим ядром дещо менші за розмірами від екзокриноцитів.

У сполучнотканинних прошарках, які ділять залозу на часточки, розміщуються кровоносні та лімфатичні судини. В панкреатичних острівцях синусоїди утворюють капілярні клубочки різної форми. Більшість судин екзокринної паренхіми та ендокринних острівців помірно кровонаповнені.

Розміри ядер ендокриноцитів та висота епітелію внутрішньодолькових вивідних протоків контрольних груп щурів обох серій експериментів суттєво не відрізняються між собою (таблиця). Площа ядер екзокриноцитів підшлункової залози щурів контрольної групи після 5-тижневого застосування MI-1 становить $25,33 \pm 0,46$ мкм², після 20-тижневого $33,16 \pm 0,24$ мкм². Така різниця в розмірі ядер клітин пов'язана, очевидно, із більшим віком та більшою масою щурів, що утримувались 20-тижнів.

Після впливу MI в дозі 0,027 мг/кг протягом 5 тижнів у підшлунковій залозі виявляються ознаки незначних запальних процесів: лейкоцитарні та еритроцитарні інфільтрати у периваскулярних ділянках, навколо вивідних протоків та острівців Лангерганса. У цитоплазмі екзокриноцитів зберігається зональність, подібно контролю. Площа ядер екзокриноцитів

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

збільшується порівняно з контролем на 11% і становить $28,08 \pm 0,82$ мкм² (таблиця). Морфометричні дослідження не виявили вірогідних змін висоти кубічного епітелію внутрішньочасточкових вивідних протоків під впливом МІ у даній дозі. У кровоносному руслі під дією даної дози МІ-1 спостерігається стаз крові у деяких судинах та розширення синусоїдів в екзокринній частині підшлункової залози. Синусоїди острівців Лангерганса повнокрівні.

Таблиця

Морфологічні показники підшлункової залози щурів після 5- та 20-тижневого впливу МІ-1 ($M \pm m$)

Доза, мг/кг	Площа ядер, мкм ²		Висота епітелію вивідних протоків, мкм
	екзокриноцитів	ендокриноцитів	
5 тижнів			
Контроль	25,33±0,46	22,57±0,31	7,09±0,27
0,027	28,08±0,82*	22,28±0,44	6,96±0,02
2,7	28,55±0,33*	23,37±0,55	7,17±0,31
20 тижнів			
Контроль	33,16±0,24	21,21±0,49	6,46±0,19
0,027	33,73±0,32	23,59±0,64	7,16±0,31
2,7	35,77±0,69*	22,60±0,21	7,03±0,21

Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно з відповідним контролем.

Ендокринна частина не зазнає суттєвих змін при дії цієї дози МІ-1, оскільки площа ендокриноцитів залишається майже на рівні контролю - $22,28 \pm 0,44$ мкм² (таблиця).

У щурів, що отримували МІ в дозі 2,7 мг/кг, ознаки запальних процесів наростають порівняно з попередньою групою: зростає площа та кількість осередків лейкоцитарної інфільтрації у паренхімі. Як і у попередній групі, розмір ядер екзокриноцитів зростає - їх площа збільшується на 13% порівняно з контролем і становить $28,55 \pm 0,33$ мкм² (таблиця). Вивідні протоки не зазнають змін, висота їх епітелію становить $7,17 \pm 0,31$ мкм. Відмічається повнокрів'я судин та набряк стінок деяких з них, а також стаз крові в окремих судинах невеликого розміру. Спостерігається розростання сполучної тканини у навколосудинних та навколопротокових зонах.

Ендокриноцити значно меншою мірою, ніж екзокриноцити, реагують на дію МІ-1, площа їх ядер і в даній групі практично залишається на рівні контролю - $23,37 \pm 0,55$ мкм² (таблиця).

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Отже, морфометричний аналіз виявив збільшення площ ядер клітин екзокринної частини підшлункової залози після 5-тижневого застосування МІ-1 в обох досліджуваних дозах: в дозі 0,027 мг/кг - на 11%, в дозі 2,7 мг/кг - на 13%.

Аналіз розподілу площ ядер екзокриноцитів дозволив з'ясувати, що в контрольній групі розмір більшості ядер варіює в межах від 20 мкм² до 28 мкм², а кількість клітин з розміром ядер 30 мкм² і більше становить близько 20% (рис. 1). Під впливом МІ в дозі 0,027 мг/кг зміни в екзокринній паренхімі полягають у збільшенні частки клітин з ядрами понад 30 мкм² до 45%, крім того площа більшості ядер клітин знаходиться в діапазоні 24-34 мкм². Під впливом МІ-1 в дозі 2,7 мг/кг відмічається розподіл на дві клітинні популяції: дрібноядерну (до 30 мкм²), в якій найбільше клітин з ядрами 23-25 мкм² і великоядерну (близько 30 мкм² і більше), в якій найбільше клітин з ядрами 30-32 мкм². Частка останньої популяції становить 55% від загальної кількості клітин. Під впливом останньої дози з'являються навіть поодинокі клітини з розміром ядра понад 40 мкм².



Рис. 1. Розподіл ядер екзокриноцитів за розмірами (у %) після впливу МІ-1 протягом 5 тижнів. Кожна категорія включає ядра з розміром: $S_{n-1} + 1,5 < S_n < S_{n+1} - 1,5$ мкм², де S_n - середній розмір ядер даної категорії, S_{n-1} - середній розмір ядер попередньої категорії, S_{n+1} - середній розмір ядер наступної категорії.

Таким чином, 5-тижневе введення МІ-1 щурам викликає у підшлунковій залозі зміни, що проявляються ознаками незначних запальних процесів. Насамперед, це дифузні інфільтрати формених елементів крові в екзокринній паренхімі та у на-

вколопротокових і навколосудинних зонах, набряк судинних стінок, стаз крові у судинах невеликого розміру, розростання сполучної тканини навколо судин і протоків. Зростання кількості екзокринних панкреатитів із збільшеними розмірами ядра свідчить про те, що частина клітин перебуває в активному стані, що може бути як наслідком запальних процесів в органі, так і результатом компенсаторних процесів. Ендокринний апарат залишаються поза зоною запалення, а розміри ендокриноцитів центральної частини острівців Лангерганса не змінюються при дії MI-1 в обох досліджуваних дозах. Внутрішньочасточкові вивідні протоки не зазнають змін під впливом даного терміну застосування MI-1.

Під впливом MI-1 протягом 20 тижнів помітних змін у структурі підшлункової залози не виявлено. Зокрема у екзокринній паренхімі під впливом MI-1 у обох дозах не відмічено ознак запалення. Структура ацинусів та зональність екзокриноцитів зберігається. Після дії MI-1 в дозі 0,027 мг/кг середні розміри ядер екзокриноцитів не відрізняються від контрольних значень (табл.).

Однак, аналіз розподілу ядер екзокриноцитів за розміром дозволив встановити, що в цій серії експерименту у контролі більшість клітин мають ядра розміром від 27 до 39 мкм², і частка клітин, що припадає на кожну з цих категорій, майже однакова (рис. 2). Слід відмітити, що під впливом MI-1 в дозі 0,027 мг/кг зменшується кількість клітин з ядрами площею 24-27 мкм² та збільшується кількість клітин з ядрами площею 33-36 мкм². У цій серії експериментів великоядерну популяцію становлять клітини з площею ядер 40 мкм² і більше. У контролі їх частка становить 20 % від загальної кількості клітин. При дії дози 0,027 мг/кг частка таких клітин залишається на рівні контролю (рис. 2).

MI-1 в дозі 2,7 мг/кг призводить до функціональних змін екзокриноцитів. Середнє значення площ їх ядер збільшується приблизно на 8 % (таблиця). Більшість клітин мають ядра площею 35-40 мкм², а частка клітин з ядром менше 30 мкм² суттєво зменшується (рис. 2). Одночасно спостерігається зростання кількості клітин з розмірами понад 40 мкм², їх частка сягає 35%. Особливо помітним є збільшення кількості клітин з ядрами, що належать до трьох останніх категорій (39, 42, 45 мкм²) на рис.2.

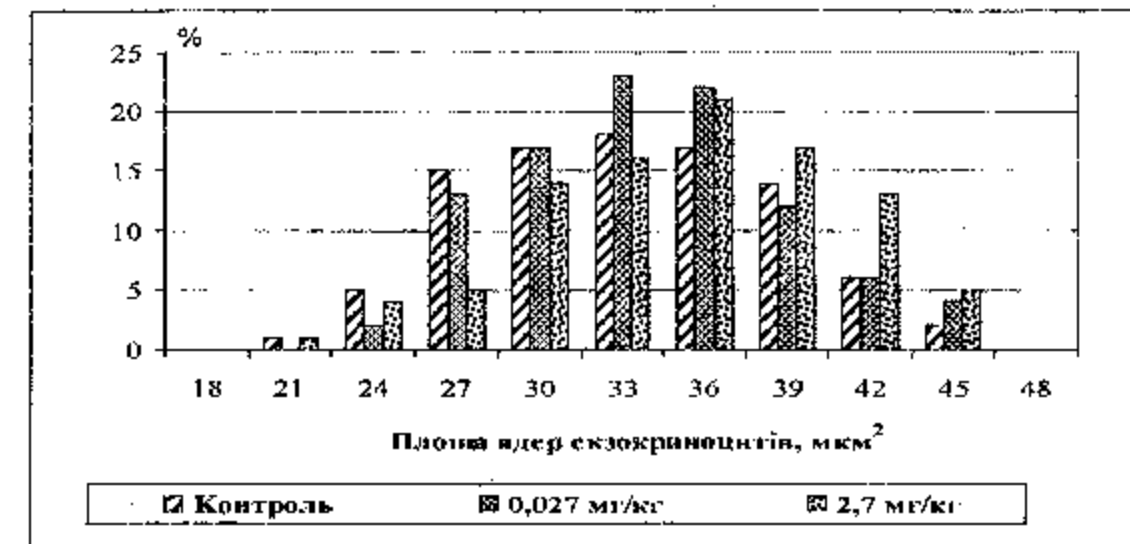


Рис. 2. Розподіл ядер екзокриноцитів за розмірами (у %) після впливу MI-1 протягом 20 тижнів. Кожна категорія включає ядра з розміром: $S_{n-1} + 1,5 < S_n < S_{n+1} - 1,5$ мкм², де S_n - середній розмір ядер даної категорії, S_{n-1} - середній розмір ядер попередньої категорії, S_{n+1} - середній розмір ядер наступної категорії.

Розміри ядер ендокриноцитів центральної частини панкреатичних острівців підшлункової залози, так само як і після 5-тижневого впливу MI-1 в обох дозах, не змінюються. Висота епітелію внутрішньочасточкових вивідних протоків проявляє тенденцію до збільшення при дії MI-1 в обох дозах, однак вірогідних змін не відбувається (таблиця).

Отже, результати дослідження показали, що щоденний вплив MI-1 протягом 20 тижнів викликає зростання частки екзокриноцитів із збільшеними ядрами лише при дії у дозі 2,7 мг/кг, що свідчить про активацію зовнішньосекреторної функції органу за цих умов. Доза 0,027 мг/кг на екзокринну функцію підшлункової залози щурів не впливає. Загалом зміни у підшлунковій залозі за умов 20-тижневого введення MI-1 менші, ніж за умов 5-тижневого введення сполуки у тих же дозах. Ймовірно, що при тривалому застосуванні агенту відбувається залучення компенсаторно-адаптаційних механізмів для забезпечення нормального функціонування органу в нових умовах.

Висновки

1. Таким чином, як 5-тижневе, так і 20-тижневе введення MI-1 викликає зростання кількості екзокринних панкреатитів

із збільшеними розмірами ядер, що свідчить про активацію екзокринної функції органу.

2. Тривалий вплив MI-1 викликає зростання частки екзокриноцитів із збільшеними розмірами лише при дії більшої дози, що відповідає концентрації 10^{-4} моль/л.

3. Введення MI-1 протягом 5 тижнів викликає у підшлунковій залозі запальні процеси, які відсутні при більш тривалому введенні препарату.

4. Ендокринний апарат та внутрішньочасточкові вивідні протоки підшлункової залози не зазнають змін під впливом обох термінів застосування MI-1.

5. Отримані дані свідчать, що MI-1 викликає незначні функціональні зміни екзокринної частини підшлункової залози, які зменшуються при тривалому застосуванні внаслідок пристосувальної реакції органу.

6. В подальшому планується продовжити дослідження нового похідного малеїміду MI-1 на експериментальних моделях канцерогенезу органів травлення.

Література

1. Антипроліферативна дія нових похідних 1-(4-R-бензил)-3-R1-4-(R2-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону / Г.Г.Дубініна, С.М.Головач, В.О.Козловський [та ін.] // Журн. орган. та фармацевт. хімії. - 2007. - Т.5, № 1. - С. 39 - 49.
2. Вплив похідного малеїміду з цитостатичними властивостями на стан слизової оболонки товстої кишки щурів / О.В.Линчак, І.В.Харчук, Н.О.Карпезо [та ін.] // Вісник морфології. - 2010. - Т.16, № 1. - С. 10-13.
3. Стан слизової оболонки тонкої кишки щурів після впливу похідного малеїміду / О.В.Линчак, І.В.Харчук, Н.О.Карпезо [та ін.] // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : збір. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2009. - Вип. 8 (95). - С. 52-58.
4. Цитостатична дія похідних малеїміду на клітинах лінії HEK293 / Г.В.Островська, К.О.Ніжерадзе, Г.Г.Дубіні-

на, В.К.Рибальченко // Матер. 2-го з'їзду Українського товариства клітинної біології. - Київ, 2007. - С. 126.

5. Філінська О.М. Вплив похідного малеїміду на розвиток окисного стресу в печінці при індукованому 1,2-диметилгідразином канцерогенезі товстого кишечника щурів / О.М.Філінська, С.В.Яблонська, О.В.Линчак // Доп. НАН України. - 2010. - № 8. - С. 185-190.

6. Харчук І.В. Вивчення нефротоксичності похідного малеїміду 1-(4-Cl-бензил)-3-хлор-4-(CF3-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону / І.В. Харчук // Соврем. пробл. токсикол. - 2009. - № 2. - С. 46-49.

7. Харчук І.В. Морфо-функціональні зміни в сім'яниках щурів під впливом нового антинеопластичного препарату, похідного малеїміду / І.В.Харчук, Н.О.Карпезо, Г.В.Островська [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. - 2008. - № 1. - С. 61-64.

8. Харчук І.В. Зниження нефротоксичного впливу оксидативного стресу похідним малеїміду 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF3-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діоном / І.В.Харчук, Н.О.Карпезо, О.М.Філінська [та ін.] // Урологія. - 2009. - № 1. - С. 27-31.

9. Шалімов С.О. Прояви токсичності та ефективності лікування залежно від шляхів введення цитостатиків хворим на нерезектабельний рак підшлункової залози / С.О.Шалімов, Д.С.Осинський., Л.М.Гуніна [та ін.] // Онкологія. - 2005. - Т.7, №4. - С. 283-285.

10. Яблонська С.В. Оцінка гепатотоксичності нового похідного малеїміду з цитостатичною активністю і його вплив на перекисне окислення та антиоксидантну систему печінки / С.В.Яблонська, О.М.Філінська, Г.В.Островська, В.К.Рибальченко // Український біохімічний журнал. - 2009. - Т.81, № 3. - С. 83-92.

11. Byelinska I.V. Hematological effect of protein kinases inhibitor maleimide derivative (1-(4-Cl-benzyl)-3-Cl-4-(CF3-phenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dione / I.V.Byelinska,

G.V.Ostrowska, I.S.Dyagil // *J. Pre-Clinical and Clinical Research*. - 2010. - V.4, № 1. - P. 56-59.

12. *In silico design of protein kinase inhibitors: successes and failures* / G.G.Dubinina, O.O.Chupryna, M.O.Platonov [e.a.] // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. - 2007. - V.7, № 2. - P.171-188.

13. *Facts and figures of cancer in the European community* / eds Esteve I., et.al. - Lyon, 1993. - 26 p.

14. *No standart treatment is available for advanced pancreatic cancer* / R.Lionetto, V.Pugliese, P.Bruzzi [e.a.] // *Eur.J.Canc.* - 1995. - V.6. - P. 882-887.

15. *Okada S. Phase II trial of docetaxel (taxotere) as first-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic cancer: a japanese cooperative study* / S.Okada, T.Taguchi // *Proc. ASCO*. - 1998. - P.1019-1027.

16. *Yablonska S. Antiproliferative effects and influence on liver condition after per os administration of novel cytostatic maleimide derivate* / S.Yablonska, O.Lynchak, O.Filinska [e.a.] // *The FEBS Journal "Life's molecular interactions: 34th FEBS Congress"*. - 2009. - V. 276. - P.352.

Резюме

Харчук І.В. Вплив різних термінів введення потенційного препарату цільової дії похідного малеїміду на структурно-функціональний стан підшлункової залози щурів.

Інтрагастральне введення потенційного препарату цільової дії похідного малеїміду 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF₃-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону (MI-1) протягом 5 та 20 тижнів викликає зростання кількості екзокринних панкреатитів із збільшеними ядрами, що свідчить про активацію екзокринної функції органу. Введення MI-1 протягом 5 тижнів викликає у підшлунковій залозі запальні процеси, які відсутні при тривалому введенні препарату. Ендокринний апарат та внутрішньочасточкові вивідні протоки не зазнають змін під впливом обох термінів застосування MI-1. Отримані дані свідчать, що MI-1 викликає незначні функціональні зміни екзокринної частини підшлункової залози, які зменшуються при тривалому застосуванні внаслідок пристосувальної реакції залози.

Ключові слова: препарати цільової терапії, похідне малеїміду, підшлункова залоза.

Резюме

Харчук І.В. Влияние различных терминов введения потенциального препарата целевого действия производного малеимида на структурно-функциональное поджелудочной железы.

Интрагастральное введение потенциального препарата целевого действия производного малеимида 1-(4-Cl-бензил)-3-хлор-4-(CF₃-фениламино)-1H-пирол-2,5-дион (MI-1) на протяжении 5 и 20 недель вызывает возрастание количества экзокринных панкреатитов с увеличенными ядрами, что свидетельствует об активации экзокринной функции органа. Введение MI-1 на протяжении 5 недель вызывает в поджелудочной железе воспалительные процессы, которые отсутствуют при длительном введении препарата. Эндокринный аппарат и внутридольковые выводные протоки не изменяются под влиянием обоих терминов применения MI-1. Полученные данные свидетельствуют, что MI-1 вызывает незначительные функциональные изменения экзокринной части поджелудочной железы, которые уменьшаются при длительном применении вследствие приспособительной реакции железы.

Ключевые слова: препараты целевой терапии, производное малеимида, поджелудочная железа.

Summary

Kharchuk I.V. The influence of different terms of the potential target drug maleimide derivative administration on rat pancreas structure-functional state.

The potential target drug maleimide derivative 1-(4-Cl-benzil)-3-Cl-4-(CF₃-fenilamino)-1H-pyrrole-2,5-dion (MI-1) intragastric administration during 5 and 20 weeks invokes rising of pancreas exocrine cells amount with large size nuclei. It is indicated pancreas exocrine function activation. MI-1 administration during 5 weeks leads to inflammatory process in pancreas and these changes disappear after long-term compound administration. Endocrine system and interlobular excretory ducts are resistant to the influence of MI-1 in the both dosages. Obtained data are evidence of slight functional changes in pancreas exocrine part which decrease after long-term administration as a result of adaptive reaction of gland.

Key words: target therapy drugs, maleimide derivative, pancreas.

Рецензенти: д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова
д.біол.н., проф.Б.П.Романюк