

І.В. Харчук, О.М. Філінська, С.В. Яблонська, В.К. Рибальченко

Вплив похідного малеїміду на морфофункціональний стан нирок щурів за умов експериментального канцерогенезу товстої кишки

В експерименті на 60 щурах-самцях досліджено особливості впливу нового похідного малеїміду з антипроліферативними властивостями на морфофункціональний стан нирок при його тривалому застосуванні та за умов експериментального канцерогенезу товстої кишки, який моделювали введенням 1,2-диметилгідразину підшкірно в дозі 20 мг/кг один раз на тиждень протягом 20 тиж. Похідне малеїміду в дозах 0,027 та 2,7 мг/кг вводили щодобово перорально. Стан нирок оцінювали на основі морфометричних досліджень їх тканин і біохімічних досліджень вмісту сечовини, креатиніну та хлоридів у сироватці крові. Встановлено, що похідне малеїміду не викликає істотних структурно-функціональних змін у нирках щурів після щоденного 20-тижневого введення. За умов 1,2-диметилгідразиніндукованого канцерогенезу товстої кишки у нирках щурів-пухлиноносіїв підсилюється проліферативна активність епітеліоцитів дистальних канальців і зменшується висота епітелію проксимальних канальців. За умов експериментального канцерогенезу похідне малеїміду справляє протективну дію на тубулярний апарат нефронів кіркового шару нирок щурів та зменшує частоту виникнення пренеопластичних змін у ньому.

Ключові слова: похідні малеїміду, морфофункціональний стан нирок, канцерогенез товстої кишки.

ВСТУП

На сучасному етапі основною метою онкотерапії є збільшення тривалості та поліпшення якості життя хворих. Це стало можливим завдяки розвитку напрямку цілеспрямованої (таргетної) терапії з застосуванням нового класу препаратів, що вибірково діють на молекулярні мішені – ключові молекули сигнальних шляхів, які відповідають за передачу сигналу, злоякісний ангиогенез, процеси апоптозу, контроль клітинного циклу тощо [9, 11]. Нині вже доведено, що ці препарати є ефективними в комплексній терапії багатьох видів злоякісних новоутворень завдяки своїм цитостатичним властивостям і вибіркості дії [15]. Вони відрізняються від класичних цитостатичних препаратів не лише механізмом дії, але і низькою токсичністю [11, © І.В. Харчук, О.М. Філінська, С.В. Яблонська, В.К. Рибальченко

14], а тому їх застосування значно поліпшує якість життя онкохворих. Ці речовини мають різну природу, тому їх вплив на організм потребує ретельного дослідження. Актуальними є вивчення ефективних і малотоксичних похідних малеїміду. Одне з них 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF₃-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон (MI-1) – синтезоване за допомогою in silico-дизайну вченими Київського національного університету ім. Тараса Шевченка [1, 10]. На культурах клітин показана здатність MI-1 у концентраціях 10⁻⁶–10⁻⁴ моль/л пригнічувати проліферативну активність трансформованих і злоякісних клітин людини (НЕК 293, SW-260, НСТ-116, MCF7 тощо) на 80–90 % [1, 5, 18], а нормальних фібробластів і ендотеліоцитів за тих же умов – лише на 20–30 % [19]. Наступним етапом стало дослідження

MI-1 *in vivo* для встановлення його загальнотоксичного впливу на організм під дією різних доз і термінів дії, а також в умовах експериментального канцерогенезу. Відомо, що побічні ефекти цитостатичних лікарських засобів, зокрема негативний вплив на швидкопроліферуючі тканини організму та органи виділення і детоксикації, значно обмежують їх застосування. В дослідженнях *in vivo* була показана низька токсичність MI-1 відносно клітин слизової оболонки тонкої кишки [3], сперматогенного епітелію сім'яників [6] та печінки [4]. Особливої уваги заслуговує дослідження нефротоксичності MI-1, оскільки більшість відомих цитостатиків нефротоксичні, а викликані лікарськими засобами нефропатії в багатьох випадках є тяжким супутнім ускладненням первинного захворювання [2]. Було показано, що MI-1 після 10 і 30-добового впливу викликає пригнічення функціональної активності гломерулярного і тубулярного апарату нефронів нирок, порушення їх гемодинаміки та незначне запалення в інтерстиції [7]. Разом з цим пошкоджувальний вплив оксидативного стресу на нирки щурів при введенні MI-1 знижувався [8].

Метою нашої роботи було дослідити особливості впливу MI-1 на морфофункціональний стан нирок щурів при його тривалому застосуванні та за умов експериментального хімічно індукованого канцерогенезу товстої кишки.

МЕТОДИКА

Експеримент проведено на 60 білих щурах-самцях масою 130–150 г. Як канцероген застосовували 1,2-диметилгідразин (ДМГ), який при різних режимах введення може викликати пухлини в товстій кишці [13], прямій кишці, лімфатичних вузлах, кровоносних судинах, нирках, легенях, печінці [16, 17]. У дослідженні була застосована схема введення ДМГ для моделювання

експериментального канцерогенезу товстої кишки, оскільки MI-1 *in vitro* виявив найбільший цитостатичний ефект на лініях клітин раку товстої та прямої кишки [1]. ДМГ (“Sigma-Aldrich”, Німеччина) вводили підшкірно в дозі 20 мг/кг в 0,1 мл фізіологічного розчину один раз на тиждень протягом 20 тиж [12]. Контролем для цієї групи були щури, яким щотижня підшкірно вводили 0,1 мл фізіологічного розчину (контроль 1). MI-1 в дозах 0,027 та 2,7 мг/кг (що відповідає концентрації в крові 10^{-6} та 10^{-4} моль/л відповідно) вводили в 0,1 мл соняшникової олії щоденно перорально, контролем були щури із щоденним пероральним введенням 0,1 мл соняшникової олії (контроль 2). Інші дві групи щурів отримували одночасно ДМГ та MI-1 в обох дозах за вищевказаною схемою, контролем для них були щури з щотижневим введенням фізіологічного розчину та щоденним введенням олії (контроль 3). Тварин декапітували після ефірного наркозу. В товстій кишці щурів цього експерименту було визначено кількість, розмір, локалізацію пухлин та проведено їх морфологічну класифікацію [12].

Для морфологічного дослідження ліву нирку щурів фіксували в рідині Буена, заливали у парафін. Парафінові зрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювали гематоксилином Б'ємера з дофарбуванням еозин-оранжем. Морфометричні дослідження проводили за допомогою світлового мікроскопа Olympus BX-41 та програми Image J. Стан нирок визначали, базуючись на візуальному аналізі препаратів та морфометричних вимірах. У кірковому шарі кортикостромальної зони нирок вимірювали площу капсул Шумлянського–Боумена, судинних клубочків, вільного просвіту капсул, висоту епітелію проксимальних і дистальних каналців нефронів, а також діаметри просвітів цих каналців. Обчислювали каналцевий індекс як відношення висоти епітелію каналця до діаметра його просвіту.

У сироватці крові щурів визначали вміст сечовини та хлоридів за допомогою стандартних наборів реактивів фірми «PLIVA Lachema» (Чехія) та креатиніну фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна).

Математичну обробку морфометричних результатів проводили з використанням програм статистичного пакета Microsoft Excel для персонального комп'ютера з використанням критерію *t* Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що кількість і розмір пухлин у груп тварин, які отримували сумісно ДМГ і МІ-1, були менші, ніж у таких, яким вводили лише ДМГ. Відрізнялася також морфологія і локалізація пухлин: у груп щурів з введенням МІ-1 переважали аденоми, що локалізувалися переважно в дистальному та проксимальному відділі товстої кишки, а у щурів з введенням ДМГ більшість пухлин належали до аденокарцином і знаходились у дистальному відділі та в прямій кишці [12].

Показано, що МІ-1 в обох концентраціях не викликає істотних структурних змін у нирках. Судинні клубочки нефронів кіркового шару нирок утворюють сферичні помірно кровонаповнені структури. Однак спостерігається стаз крові у судинах, що

межують із деякими клубочками. Капілярні петлі таких клубочків позбавлені формених елементів крові, а біля судин відмічаються лейкоцитарні інфільтрати. Морфометричні дослідження гломерулярного апарату показали, що при дії МІ-1 у обох дозах не відбувається вірогідних, порівняно з контролем 1, змін розмірів капсул Шумлянського–Боумена, судинних клубочків і вільного простору капсул (табл. 1). У тубулярному апараті кіркового шару нирок щурів після впливу МІ-1 не відмічено істотних змін. Більшість проксимальних ниркових каналців зберігають нормальну будову, в поодиноких каналцях відбувається десквамція щіткової облямівки. Просвіт каналців нерозширений. Канальцевий індекс вірогідно не змінюється (табл. 2). У переважній більшості дистальних каналців епітеліоцити та їх ядра зберігають нормальну структуру. Просвіти дистальних каналців добре виражені, не містять включень. МІ-1 в обох дозах викликає вірогідне зменшення значення канальцевого індексу в межах 10 % при майже незмінній висоті епітелію та незначному розширенні просвіту каналців (див. табл. 2). Це може свідчити про незначну затримку первинної сечі у каналцях внаслідок порушення процесів реабсорбції. В інтерстиційній тканині між каналцями

Таблиця 1. Вплив МІ-1 на гломерулярний апарат нефронів кіркового шару нирок щурів за умов 1,2-диметилгідазин (ДМГ)-індукованого канцерогенезу товстого кишечника (М±m)

Група тварин	Площа, мкм ²		
	капсули	судинного клубочка	вільного просвіту капсули
Контроль 1	7252,31±202,46	5840,8±188,43	1411,52±46,95
Введення МІ-1,			
0,027 мг/кг	6673,07±284,38	5359,77±246,41	1313,30±54,60
2,7 мг/кг	6776,76±403,78	5349,58±371,29	1427,18±58,94
Контроль 2	7007,23±371,70	5479,76±261,20	1527,47±125,79
Введення ДМГ, мг/кг	7015,97±403,30	5545,47±323,30	1470,50±108,61
Контроль 3	6918,55±328,27	5409,40±231,99	1409,15±96,59
Введення ДМГ і МІ-1 в дозі			
0,027 мг/кг	7103,11±254,98	5627,21±194,05	1332,90±94,17
2,7 мг/кг	6819,26±277,32	5474,49±148,35	1348,61±82,39

відмічається наявність лейкоцитарних інфільтратів, що є ознакою запальних процесів.

Для оцінки видільної функції нирок у тварин експериментальних груп визначали вміст хлоридів, сечовини та креатиніну у сироватці крові. Слід відмітити, що вміст хлоридів не змінюється при застосуванні обох доз МІ-1 (рис. 1, а). Вміст сечовини підвищується на 12 % під впливом МІ-1 в дозі 0,027 мг/кг ($Pd^{*}0,3$), а доза 2,7 мг/кг не викликає змін (див. рис. 1, б). Вміст креатиніну під впливом МІ-1 в дозі 0,027 мг/кг не змінюється (рис. 1, в), а в дозі 2,7 мг/кг – збільшується на 35 % ($Pd^{*}0,1$). Отже, МІ-1 не викликає істотних змін вмісту хлоридів, сечовини і креатиніну в сироватці крові щурів, що свідчить про незначне порушення видільної функції нирок.

Таким чином, щодобовий вплив МІ-1 протягом 20 тиж не викликає суттєвих структурно-функціональних змін у нирках щурів, однак порушує гемодинаміку судин мікроциркуляторного русла. В інтерстиції між канальцями спостерігаються осередки запалення. Зміни у гломерулярному та тубулярному апараті кіркових нефронів, що були викликані місячним та 10-добовим введенням МІ-1, а саме: зменшення розмі-

рів судинних клубочків і капсул Шумлянського–Боумена, дистрофічні зміни епітелію проксимальних і дистальних канальців нефронів [7], менш виражені при його тривалому застосуванні. Очевидно, за цих умов адаптаційні процеси сприяють відновленню нормального морфофункціонального стану нирок.

Під впливом канцерогену ДМГ у нирках щурів спостерігається значне порушення у системі кровопостачання. Відмічаються масивні крововиливи, тромбоз і стаз невеликих судин. Гломерулярний і тубулярний апарат зберігає свою структуру, в ньому не відмічено значних відмінностей від контролю 2. Такі показники структурно-функціонального стану гломерулярного апарату нефронів нирок щурів цієї групи, як площі капсул, судинних клубочків та вільного просвіту капсул істотно не змінюються (див. табл. 1). У тубулярному апараті нефронів більш суттєвих змін зазнають проксимальні канальці. Просвіт більшості канальців розширений, середнє значення його діаметра збільшується на 17 %, одночасно висота епітелію зменшується на 9 %. Такі зміни викликають зменшення канальцевого індексу на 22 % (див. табл. 2). У деяких канальцях відбувається

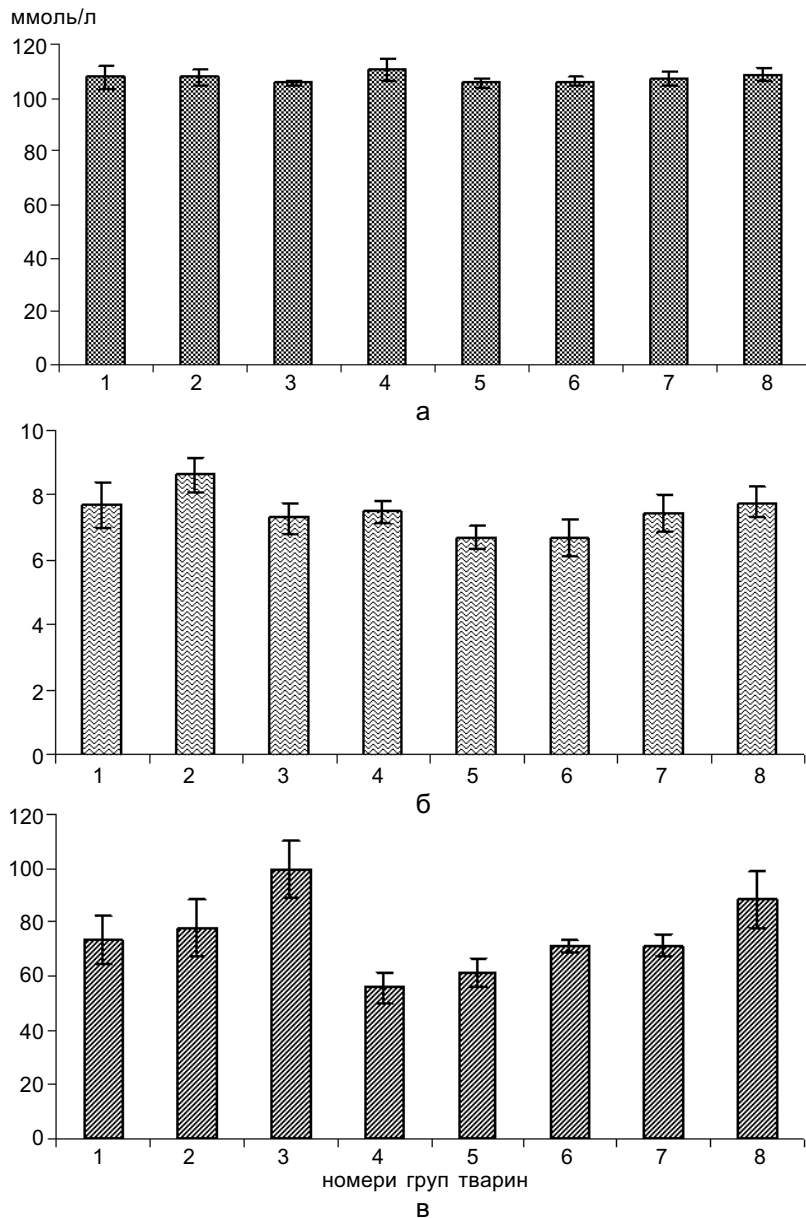
Таблиця 2. Вплив МІ-1 на тубулярний апарат нефронів кіркового шару нирок щурів за умов 1,2-диметилгідразин (ДМГ)-індукованого канцерогенезу товстої кишки ($M \pm m$)

Група тварин	Дистальні канальці			Проксимальні канальці		
	Висота епітелію, мкм	Діаметр просвіту, мкм	Канальцевий індекс	Висота епітелію, мкм	Діаметр просвіту, мкм	Канальцевий індекс
Контроль 1	7,56±0,16	11,87±0,45	0,68±0,01	10,8±0,38	11,13±0,45	1,0±0,01
Введення МІ-1, 0,027 мг/кг	7,51±0,18	12,79±0,58	0,61±0,01*	10,95±0,28	10,95±0,46	1,03±0,04
2,7 мг/кг	7,44±0,15	12,15±0,26	0,62±0,02*	11,34±0,39	11,08±0,33	1,05±0,06
Контроль 2	7,05±0,19	12,72±0,44	0,56±0,01	10,77±0,27	11,04±0,19	0,99±0,04
Введення ДМГ, мг/кг	6,98±0,19	12,36±0,29	0,58±0,02	9,85±0,3**	12,92±0,31**	0,77±0,02**
Контроль 3	7,11±0,13	12,64±0,16	0,56±0,01	11,3±0,17	11,73±0,59	0,99±0,06
Введення ДМГ і МІ-1 в дозі 0,027 мг/кг	6,97±0,13	12,25±0,31	0,58±0,02	10,18±0,19***	12,17±0,21	0,85±0,01
2,7 мг/кг	6,80±0,14	12,45±0,22	0,56±0,02	9,94±0,30***	11,31±0,59	0,90±0,04

* $Pd^{*}0,05$ відносно контролю 1, ** $Pd^{*}0,05$ – контролю 2, *** $Pd^{*}0,05$ – контролю 3.

вакуолізація цитоплазми епітеліоцитів, десквамація щіткової облямівки клітин. Більшість дистальних каналців зберігають нормальну структуру, їх епітеліоцити містять округле ядро і прозору цитоплазму, просвіт каналців нерозширений. Епітеліоцити деяких каналців мають зруйновану

апикальну частину. Відомо, що ДМГ є канцерогеном, який викликає новоутворення у нирках гризунів [16, 17] переважно з клітин проксимальних каналців. Однак у наших дослідженнях у паренхімі кіркового шару нирок серед каналців і поблизу судин було відмічено невеликі ділянки з підви-



Вміст хлоридів (а), сечовини (б) і креатиніну (в) у сироватці крові щурів після впливу MI-1 за умов 1,2-диметилгідразин (ДМГ)-індукованого канцерогенезу товстої кишки: 1 – контроль 1 – олія; 2 – MI-1 в дозі 0,027 мг/кг; 3 – MI-1 в дозі 2,7 мг/кг; 4 – контроль 2 – фізіологічний розчин; 5 – ДМГ; 6 – контроль 3 – олія і фізіологічний розчин; 7 – ДМГ і MI-1 в дозі 0,027 мг/кг; 8 – ДМГ і MI-1 в дозі 2,7 мг/кг

щеною проліферацією епітеліальних клітин дистальних каналців. При чому це спостерігалось у тварин-пухлиноносіїв, що мали найбільш прогресуючі аденокарциноми в товстій кишці [12]. Очевидно такі відмінності в дії ДМГ є результатом застосування певних умов введення: 20 мг/кг 20 тиж [12] і 8 мг/кг 5 тиж [16, 17].

Однчасне застосування ДМГ і МІ-1 в обох дозах не викликає значних змін морфометричних показників гломерулярного апарату кіркових нефронів порівняно з контролем 3 (див. табл. 1). Проте у нирках тварин цих дослідних груп потовщується базальна мембрана капсули Шумлянського–Боумена. Зберігаються також застійні явища у кровносному руслі мікроциркуляторних судин. Крім того, у паренхімі між каналцями відмічено значні ділянки інфільтратів лейкоцитів. Часом вони розміщені поблизу судин, стінки яких потовщені. У однієї особини із групи, що отримувала ДМГ і МІ-1 в дозі 2,7 мг/кг відмічено осередки підвищеної проліферації епітеліоцитів дистальних каналців. Спостерігається незначне зменшення висоти епітелію, однак їх діаметр залишається без змін так само, як і каналцевий індекс (див. табл. 2). У проксимальних каналцях вірогідно і дозозалежно зменшується висота епітелію на 10 % при дозі 0,027 мг/кг і на 12 % при дозі 2,7 мг/кг (див. табл. 2). Діаметр просвіту залишається при цьому незмінним, а зниження каналцевого індексу несуттєвим.

Під впливом ДМГ і при сумісній його дії з МІ-1 вміст сечовини, креатиніну та хлоридів у щурів не порушується. Це говорить про відсутність суттєвих функціональних змін з боку видільної системи.

Таким чином, за умов сумісного застосування МІ-1 та канцерогену ДМГ у нирках щурів відбуваються зміни, що притаманні для дії кожного агента окремо. Так, подібно МІ-1, комбінована дія викликає тенденцію до витончення епітелію дистальних каналців, а подібно ДМГ – вірогідне зменшення

висоти епітелію проксимальних каналців. МІ-1 справляє деяку протективну дію на нирки щурів за умов експериментального канцерогенезу товстої кишки. Зокрема, при одночасному застосуванні не розширюються просвіти проксимальних каналців, що відбувалося при дії одного ДМГ. Крім того, підвищення проліферативної активності при комбінованій дії спостерігалось лише у однієї особини, тоді як для дії самого ДМГ це було типовою картиною майже для всіх тварин групи.

ВИСНОВКИ

1. Щодобове застосування МІ-1 протягом 20 тиж не викликає істотних структурно-функціональних змін у нирках щурів.

2. За умов 1,2-диметилгідразиніндуваного канцерогенезу товстої кишки у нирках щурів-пухлиноносіїв підсилюється проліферативна активність епітеліоцитів дистальних каналців і зменшується висота епітелію проксимальних каналців.

3. За умов експериментального канцерогенезу товстого кишечника МІ-1 справляє протективну дію на тубулярний апарат нефронів кіркового шару нирок щурів і зменшує частоту виникнення пренеопластичних змін у ньому.

**И.В. Харчук, Е.М. Филинская,
С.В. Яблонская, В.К. Рыбальченко**

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО МАЛЕИМИДА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ

В эксперименте на 60 крысах-самцах исследовано особенности влияния нового производного малеимида с антипролиферативными свойствами на морфо-функциональное состояние почек при его длительном применении и в условиях экспериментального канцерогенеза толстого кишечника, который моделировали введением подкожно 1,2-диметилгидразина в дозе 20 мг/кг раз в неделю на протяжении 20 нед. Производное малеимида в дозах 0,027 и 2,7 мг/кг вводили ежедневно перорально. Состояние почек оценивали на основании морфометрических

исследований тканей почек и биохимических исследований содержания мочевины, креатинина и хлоридов в сыворотке крови. Установлено, что производное малеимида не вызывает существенных структурно-функциональных изменений в почках крыс после ежедневного 20-недельного введения. В условиях 1,2-диметилгидразининдуцированного канцерогенеза толстого кишечника в почках крыс-опухоленосителей происходит усиление пролиферативной активности эпителиоцитов дистальных канальцев и уменьшение высоты эпителия проксимальных канальцев. В условиях экспериментального канцерогенеза производное малеимида оказывает протективное действие на тубулярный аппарат коркового слоя почек крыс и уменьшает частоту возникновения пренеопластических изменений в нём.

Ключевые слова: производные малеимида, морфофункциональное состояние почек, канцерогенез толстого кишечника.

I.V. Kharchuk, O.M. Filinska, S.V. Yablonska, V.K. Rybalchenko

THE INFLUENCE OF MALEIMIDE DERIVATIVE ON THE MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF KIDNEY IN EXPERIMENTAL COLON CARCINOGENESIS IN RATS

The effect of long-term administration of the novel maleimide derivative with antiproliferative activity on kidney morpho-functional state in experimental (1,2-dimethylhydrazine-induced) colon carcinogenesis has been investigated on 60 male rats. 1,2-Dimethylhydrazine was injected subcutaneously in dose 20 mg/kg one time per week during 20 weeks. Maleimide derivative in dose of 0,027 and 2,7 mg/kg was given per os daily during the same time. The state of kidneys was evaluated after morphometrical investigation and measurement of urea, creatinine and chlorides levels in blood serum. It hasn't been revealed significant structure-functional changes in kidneys after daily administration during 20 weeks. The induction of proliferate activity of distal tubules epithelial cells and reducing of epithelial layer thickness in proximal tubules in kidneys in rats with experimental carcinogenesis has been observed. In experimental colon carcinogenesis, maleimide derivative displays some protective action to tubular apparatus of rat's kidney cortical nephrons and reduces the frequency of preneoplastic changes in tubules epithelial cells.

Key words: maleimide derivatives, kidney's morpho-functional state, colon carcinogenesis.

Kyiv National Shevchenko University

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дубініна Г.Г., Головач С.М., Козловський В.О., Толмачов А.О., Воловенко Ю.М. Антипроліферативна дія нових похідних 1-(4-R-бензил)-3-R1-4-

- (R2-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону // Журн. орг. та фармацевт. хімії. – 2007. – Вип. 5, №1. – С. 39–49.
2. Зими́на Л.Н., Галкина Г.С. Лекарственная гепатонепфропатия // Арх. патологии. – 1988. – **50**, вып. 5. – С. 58–65.
3. Линчак О.В., Харчук І.В., Карпезо Н.О. Островська Г.В., Рибальченко В.К. Стан слизової оболонки тонкої кишки шурів після впливу похідного малеїміду // Збір. наук. праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології». – К.-Луганськ-Харків. – 2009. – Вип. 8 (95). – С. 52–58.
4. Линчак О.В., Харчук І.В., Островська Г.В., Карпезо Н.О., Рибальченко В.К. Дослідження впливу похідного малеїміду 1-(4-Cl-бензил)-3-хлор-4-(CF₃-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону на морфологічний стан печінки // Збір. наук. праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології». – К.-Луганськ-Харків. – 2007. – Вип. 3–4 (78–79). – С. 34–39.
5. Островська Г.В., Ніжерадзе К.О., Дубініна Г.Г., Рибальченко В.К. Цитостатична дія похідних малеїміду на клітинах лінії НЕК293 // 2-й з'їзд Українського товариства клітинної біології: Збірник тез (23–26 жовтня 2007р.). – К., 2007. – С. 126.
6. Харчук І.В., Карпезо Н.О., Островська Г.В., Рибальченко Т.В., Линчак О.В., Цивінська С.М., Рибальченко В.К. Морфофункціональні зміни в сім'яниках шурів під впливом нового антинеопластичного препарату, похідного малеїміду // Совр. проблемы токсикологии. – 2008. – №1. – С.61–65.
7. Харчук І.В., Карпезо Н.О., Островська Г.В., Рибальченко Т.В., Рибальченко В.К. Особливості морфофункціонального стану нирок під впливом різних доз та тривалості дії потенційного цитостатика похідного малеїміду 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF₃-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону // Доп. НАН України. – 2009. – № 10. – С. 185–188.
8. Харчук І.В., Карпезо Н.О., Філінська О.М., Яблонська С.В., Линчак О.В., Рибальченко В.К. Зниження нефротоксичного впливу оксидативного стресу похідним малеїміду 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF₃-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діоном // Урологія. – 2009. №1. – С. 27–31.
9. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signaling / *Nature*. – 2001. – 411. – P. 355–365.
10. Dubinina G.G., Chupryna O.O., Platonov M.O., Borisko P.O., Ostrovska G.V., Tolmachov A.O., Shtil A.A. In Silico Design of Protein Kinase Inhibitors: Successes and Failures // *Anti-Cancer Agents in Med. Chemistry*. – 2007. – 7, №2. – P.171–188
11. Kim JA. Targeted therapies for the treatment of cancer / *Amer. J. Surg.* – 2003. – **86**, №3. – P. 264–268.
12. Lynchak O., Ostrovska G., Rybalchenko V. Effects of new maleimide derivate on the 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats // Gut “GASTRO 2009 UEGW/WCOG, London”. – 2009. – **58** (Suppl. II). – P. A334.

13. Perse M., Cerar A. The dimethylhydrazine induced colorectal tumours in rat – experimental colorectal carcinogenesis // *Radiol. Oncol.* – 2005. – **39**, №1. – 61–70.
14. Sathornsumetee S., Reardon D.A., Desjardins A., Quinn J.A., Vredenburgh J.J., Rich J.N. Molecularly targeted therapy for malignant glioma // *Cancer.* – 2007 – **110**, №1. – P.13–24.
15. Thaimattam R., Banerjee R., Miglani R., Iqbal J. Protein kinase inhibitors: structural insights into selectivity// *Curr. Pharm. Des.* – 2007. – **13**, №27. – P. 2751–2765.
16. Toth B., Malick L., Shimizu H. Production of intestinal and other tumors by 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride in mice. I. A light and transmission electron microscopic study of colonic neoplasms // *Amer. J. Pathol.* – 1976. – **84**. – P. 69–86.
17. Turusov V.S., Chemeris G.Yu. Renal Cell Tumors Induced in CBA Male Mice by 1,2-Dimethylhydrazine / / *Toxicol. Pathol.* – 1992. – **20**, №.4. – P. 570–575.
18. Yablonska S., Filinska O., Ostrovska G., Linchack O., Dubinina G., Nizheradze K., Rybalchenko V. Antiproliferative properties and low hepatotoxicity of new cytostatic maleimide derivate // *The FEBS Journal “Biochemistry of cell regulation: 33rd FEBS Congress and 11th IUBMB Conference”.* – 2008. – **275**. – P.348.
19. Yablonska S., Lynchak O., Filinska O., Ostrovska G., Shkira N., Kharchuk I., Nizheradze K., Rybalchenko V. Antiproliferative effects and influence on liver condition after per os administration of novel cytostatic maleimide derivate // *The FEBS Journal “Life’s molecular interactions: 34th FEBS Congress”.* – 2009. – **276**. – P.352.

Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка
E-mail: kharchukirina@ukr.net

Матеріал надійшов до
редакції 18.03.2010