

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

На правах рукопису

**ЄНА МАРИНА СЕРГІЙВНА**

УДК 57.044:612.018[612.363+612.335]

**МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТОВСТОЇ КИШКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ  
ВПЛИВУ ПОХІДНИХ ПРОЛУ У НОРМІ ТА ПРИ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ**

03.00.11 – цитологія, клітинна біологія, гістологія

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук

Науковий керівник:  
**Рибальченко Володимир Корнійович**  
доктор біологічних наук, професор

Київ – 2015

## ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	2
СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1. 1. Особливості морфологічної будови товстої кишки.....	11
1. 1. 1. Сліпа кишка.....	13
1. 1. 2. Ободова кишка.....	14
1. 1. 2. 1. Висхідна ободова кишка.....	16
1. 1. 2. 2. Низхідна ободова кишка.....	16
1. 1. 3. Пряма кишка.....	17
1. 2. Патології товстої кишки.....	19
1. 2. 1. Запальні захворювання кишечника.....	19
1. 2. 1. 1. Макроскопічні зміни при виразковому коліті.....	21
1. 2. 1. 2. Мікроскопічні зміни при виразковому коліті.....	23
1. 2. 2. Новоутворення у товстій кишці.....	27
1. 3. Хронічне запалення як передраковий стан.....	30
1. 4. Терапія запальних захворювань кишечника.....	33
1. 5. Таргетні інгібітори протеїнази як потенційні засоби корекції запальних захворювань кишечника.....	37
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	40
2. 1. Загальна характеристика речовин, використаних у дослідженнях.....	40
2. 2. Опис експериментів.....	44
2. 3. Методи дослідження.....	47
2. 3. 1. Макроскопічні.....	47
2. 3. 2. Гістологічні.....	47
2. 3. 3. Морфометричні.....	48
2. 3. 4. Методи статистичного аналізу.....	49

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	50
3. 1. Порівняльний аналіз впливу похідних піролу МІ-1 і Д1 із впливом 5-фторурацилу на слизову оболонку різних відділів товстої кишки щурів.....	50
3. 1. 1. Вплив похідного піролу МІ-1 різної концентрації на морфо-функціональний стан різних відділів товстої кишки щурів.....	50
3. 1. 2. Вплив похідного піролу Д1 різної концентрації на морфо-функціональний стан товстої кишки щурів.....	57
3. 1. 3. Вплив 5-фторурацилу різної концентрації на морфо-функціональний стан товстої кишки щурів.....	63
3. 2. Вплив похідних піролу МІ-1 та Д1 на слизову оболонку товстої кишки щурів за умов коліту .....	71
3. 2. 1. Морфо-функціональні зміни слизової оболонки товстої кишки при виразковому коліті.....	71
3. 2. 2. Вплив преднізолону на слизову оболонку товстої кишки на тлі виразкового коліту.....	81
3. 2. 3. Вплив похідного піролу МІ-1 на слизову оболонку товстої кишки щурів на тлі виразкового коліту.....	88
3. 2. 4. Вплив похідного піролу Д1 на слизову оболонку товстої кишки щурів при виразковому коліті .....	96
3. 2. 5. Сумісний вплив похідних піролу Д1 і МІ-1 на слизову оболонку товстої кишки щурів при виразковому коліті .....	104
3. 3. Вплив похідних піролу у поєднанні з преднізолоном на слизову оболонку товстої кишки щурів за умов виразкового коліту.....	112
3. 3. 1. Морфо-функціональний стан слизової оболонки при дії комбінації похідного піролу МІ-1 з преднізолоном за умов виразкового коліту.....	112
3. 3. 2. Вплив комбінацій похідного піролу Д1 з преднізолоном на морфо-функціональний стан слизової оболонки .....	120
3. 3. 3. Сумісний вплив похідних піролу Д1, МІ-1 та преднізолону на слизову оболонку товстої кишки щурів при виразковому коліті.....	128

РОЗДІЛ 4. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	138
ВИСНОВКИ.....	144
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	146

## СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВК – виразковий коліт

ГКП – глюкокортикоїдні препарати

Д1 – похідне піролу, 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3Н-пірол-3-он

ЗЗК – запальні захворювання кишки

МІ-1 – похідне піролу, 1-(4-С1-бензил)-3-С1-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1Н-пірол-2,5-діон

НЗЗК – неспецифічні запальні захворювання кишки

ФНП – фактор некрозу пухлин

5-ФУ – 5-фторурацил, 4-діокси-5-фторпіримідин

5-АСК – 5-аміносаліцилова кислота

EGFR – рецептор епідермального фактору росту (epidermal growth factor receptor)

DPD – дигідропіримідин-дегідрогеназа

Ig – імуноглобулін

IL – інтерлейкін

Ras-білки – родина мембранозв'язуючих білків

GRE – елементи відповіді на глюкокортикоїди (glucocorticoid response elements)

NFκB – транскрипційний фактор (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

p53 – ген (білок) супресор пухлин

Th – Т-хелпери

VEGF – фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor)

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), до яких належить виразковий коліт (ВК), є однією із найбільш серйозних і не вирішених проблем сучасної гастроентерології. За важкістю перебігу та частотою ускладнень ЗЗК займають одне із провідних місць в структурі хвороб шлунково-кишкового тракту [31, 147, 227]. Етіологія даного захворювання достеменно невідома, серед причин називають спадковість, алергічні реакції, харчування, тощо [227, 254]. Для ВК характерні дистрофічні та атрофічні зміни слизової оболонки товстої кишки, що супроводжуються розладом секреторної і моторної функцій та порушенням травлення, а також позакишкові прояви (загальна інтоксикація, ураження печінки, суглобів, слизових оболонок та шкіри) [254].

Так як пухлинний ріст, як правило, супроводжується ознаками запалення у пухлинних вузлах та прилеглий умовно нормальній тканині [225, 285, 287], а тривале медикаментозне пригнічення запалення значно зменшує ризик розвитку новоутворень [64, 279, 287], то хронічний ВК вважають передраковим станом. Більш того, кількість випадків колоректального раку серед осіб, що страждають на ВК понад 10 років, зростає у 8 разів порівняно з середньопопуляційним значенням [31].

Для терапії ВК традиційно використовують протизапальні засоби, зокрема препарати на основі 5-аміносаліцилової кислоти, кортикостероїди, імунодепресанти. Проте всі вони мають низку недоліків, серед яких: порушення функцій органів травлення (нудота, блювота, діарея, виразка шлунку, гепатит, панкреатит), кровотворення (агранулоцитоз, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія), токсичне ураження нирок, пригнічення імунітету, розвиток гормональної залежності [102, 122, 157, 167, 214, 226]. Тому пошук та створення високоефективних та безпечних протизапальних препаратів для лікування виразкового коліту та запобігання злоякісним новоутворенням залишається важливим завданням сучасної прикладної та фундаментальної науки.

Останнім часом похідні піролу 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон (МІ-1) і 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3H-пірол-3-он (Д1), як інгібітори тирозинкінази, розглядаються і як потенційні сполуки протипухлинної дії за експериментального канцерогенезу товстої кишки [11, 34, 47, 85-92, 99, 120, 288]. Встановлено, що вказані сполуки є відносно безпечними для органів травлення, виділення та репродукції при хронічному введенні та сприяють зменшенню запалення, що супроводжує розвиток раку та оксидативного стресу [11, 33, 34, 85-92, 96-99, 154-156, 176]. Однак, системного дослідження вищевказаних сполук щодо їх можливих протизапальних ефектів на слизову оболонку товстої кишки при виразковому коліті не проводилось, так само як і дослідження їх токсичності у порівнянні з класичними протипухлинними та протизапальними сполуками.

Таким чином, дослідження впливу похідних піролу на розвиток експериментального коліту є перспективним як з точки зору розширення уявлень про механізми дії вказаних сполук, так і з погляду їх застосування за умов передракових станів для попередження злякисного переродження клітин слизової оболонки товстої кишки.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дані дослідження виконані в рамках науково-дослідної роботи Київського національного університету імені Тараса Шевченка «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій» (тема № 11БФ036-01 № держ. реєстрації 0111U004648).

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи було вивчення впливу похідних піролу на морфо-функціональний стан слизової оболонки товстої кишки щурів за умов виразкового коліту та оцінка їх токсичності у порівнянні з традиційними протизапальними та протипухлинними засобами.

Для досягнення даної мети було поставлено такі *завдання*:

1. Дослідити підгостру токсичність різних доз похідних піролу 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3H-пірол-3-он (Д1) і 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон (МІ-1) на стан слизової

оболонки товстої кишки інтактних щурів у порівнянні з традиційним протипухлинним засобом 5-фторурацилом.

2. Оцінити протизапальні та захисні ефекти похідних піролу Д1 і МІ-1 на слизову оболонку товстої кишки за умов індукованого оцтовою кислотою виразкового коліту у порівнянні з традиційним протизапальним препаратом преднізолоном.

3. Вивчити сумісний вплив похідних піролу Д1 і МІ-1 на слизову оболонку кишки щурів при виразковому коліті.

4. Проаналізувати ефекти комбінацій кожного з похідних піролу з преднізолоном на слизову оболонку товстої кишки щурів при виразковому коліті.

5. Вивчити сумісний вплив обох похідних піролу і преднізолону на слизову оболонку товстої кишки щурів при виразковому коліті.

*Об'єкт дослідження:* морфологічні зміни у слизовій оболонці висхідної і низхідної ободової, прямої та сліпої кишках щурів при дії похідних піролу Д1 і МІ-1, 5-фторурацилу, преднізолону у нормі та при індукції коліту.

*Предмет дослідження:* слизова оболонка висхідної і низхідної ободової, прямої та сліпої кишок в нормі та при індукованому коліті.

**Методи дослідження:** макроскопічні та мікроскопічні методи оцінки стану слизової оболонки товстої кишки, гістологічні, морфометричні методи, методи статистичного аналізу.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше описано морфо-функціональний стан висхідної і низхідної ободової, сліпої і прямої кишок щурів після короткочасного (14 днів) впливу потенційних нових протипухлинних сполук – похідних піролу (МІ-1 і Д1). Отримано дані щодо гістології кишечника щурів за умов дії поширеного протипухлинного препарату 5-фторурацилу і показано, що похідні піролу (МІ-1 і Д1) є значно менш токсичними для кишечника щурів порівняно з 5-ФУ. Показано виражену протизапальну дію похідних піролу (МІ-1 і Д1) при виразковому коліті товстої кишки щурів. Вперше встановлено відновлення морфо-функціонального стану кишки щурів за умов виразкового коліту при застосуванні похідних піролу (МІ-1 і Д1) як окремо, так і сумісно з традиційними

ліками. Отримано дані щодо статевих особливостей розвитку коліту у щурів та встановлено статеві відмінності цих тварин у сприйнятливості як до традиційної терапії, так і до протизапального впливу похідних піролу: встановлено, що самки більш схильні до запальних захворювань кишки, і менш чутливі до терапії протизапальними засобами.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати гістологічних досліджень, виконаних на моделі виразкового коліту щурів, є підґрунтям для створення нових підходів для лікування ЗЗК, зокрема створення нових лікарських препаратів на основі похідних піролу. Встановлені морфологічні особливості перетікання запальних процесів за умов індукованого коліту можуть бути використанні для розробки діагностичних критеріїв у клінічній практиці для оцінки ефективності проведеного лікування. Отримані результати впроваджені у навчальний процес кафедри цитології, гістології та біології розвитку Київського національного університету імені Тараса Шевченка та кафедри нормальної фізіології, медичної біології, біофізики та біохімії Київського медичного університету Української Асоціації народної медицини.

**Особистий внесок здобувача** полягає у формулюванні мети та основних завдань роботи (за участю наукового керівника): здійсненні аналізу літературних джерел; плануванні і виконанні експериментальних досліджень, гістологічній обробці матеріалу та статистичному аналізі результатів; інтерпретації та узагальненні отриманих даних та формулюванні висновків роботи (за участю наукового керівника та інших співавторів публікацій).

**Апробація результатів дисертації.** Результати роботи були представлені на таких вітчизняних та міжнародних конференціях: X міжнародна наукова конференція «Молодь і поступ біології» (м. Львів, Україна, 2014); XII міжнародна наукова конференція «Шевченківська весна 2014: біологічні науки» (м. Київ, Україна, 2014); міжнародна наукова конференція «Механізми функціонування фізіологічних систем» (м. Львів, Україна, 2014); XII міжнародна науково-практична конференція «Наука XXI століття: новий підхід» (м. Санкт-Петербург, Росія, 2015); 19 міжнародна конференція «Біологія – наука 21 століття» (м. Пушино, Росія, 2015);

міжнародна конференція «III Весняні наукові читання» (м. Харків, Україна, 2015); Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми клітинної біології та біотехнології» (м. Львів, Україна, 2015); Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної науки» (м. Львів, Україна, 2015); Науково-практична конференція «Мультипробіотики в профілактиці та лікуванні найбільш поширених захворювань» (м. Київ, Україна, 2015), Міжнародний конгрес «Досягнення в області запальних захворювань кишечника» (м. Орландо, США, 2015).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 6 статей [49-53, 292], 5 з яких у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, в тому числі 1 стаття у іноземному міжнародному журналі, який індексується наукометричною базою SCOPUS, та 10 тез доповідей у матеріалах міжнародних конференцій [54-58, 82, 83, 234, 290, 291].

**Структура та обсяг дисертації.** Результати проведеної роботи викладені на 174 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів досліджень та їх обговорення, висновків, списку використаних джерел з наведенням реквізитів 294 друкованих праць. Дисертаційна робота ілюстрована 57 рисунками та містить 22 таблиці.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1. 1. Особливості морфологічної будови товстої кишки

Товста кишка (*intestinum crassum*) – частина травної трубки, де відбуваються інтенсивні процеси всмоктування води, перетравлення клітковини, формування калових мас. Секреція великої кількості слизу келихоподібними клітинами сприяє евакуації калових мас. Бактеріальна флора кишки сприяє виробленню вітаміну К та комплексу вітамінів групи В, видалення низки речовин, важких металів, кальцію, калію, фосфатів тощо [10, 35, 103, 150, 158]. Перистальтику товстої кишки стимулює ацетилхолін, гастрин, холецистокінін, серотонін, гістамін, брадикінін, пригнічує глюкагон, секретин, адреналін, норадреналін [35].

Анатомічно у товстій кишці розрізняють наступні відділи: сліпу кишку з червоподібним відростком (*intestinum caecum, processus vermiformis*), висхідну (*colon ascendens*), поперечну (*colon transversus*), низхідну (*colon descendens*) і сигмоподібну ободову (*colon sigmoideum*) та пряму кишку (*rectum*). Стінка товстої кишки має чотири оболонки: слизову, підслизову, м'язову і серозну [117].

*Слизова оболонка* має складчасту поверхню, не утворює ворсинок і складається з епітеліального шару, власної пластинки, м'язової пластинки, підслизової основи [26].

Поверхня слизової оболонки вистелена одношаровим призматичним *епітелієм*, що містить клітини чотирьох типів:

- ✓ *призматичні клітини* – розміщуються на поверхні слизової оболонки і в криптах: високі, вузькі, подібні з облямованими клітинами тонкої кишки, однак їх щіткова облямівка розвинута значно слабше. Утворюються в глибині крипти, мігруючи по якій виробляють і секретують глікопротеїни, які накопичуються в пухирцях в апікальній частині, а мікроворсинки стають більш численними і довшими. Забезпечують процеси всмоктування.

- ✓ *келихоподібні клітини* – знаходяться в криптах і на поверхні слизової оболонки. Утворюються в глибині крипт із недиференційованих клітин, заповнюючись слизовими гранулами. Їх число збільшується в напрямку прямої кишки. Виробляють слиз, який запобігає пошкодженню слизової оболонки і полегшує переміщення і видалення фекалій.
- ✓ *недиференційовані клітини* – лежать у глибині крипт, є камбіальними елементами епітелію кишки; по мірі міграції до гирла крипт диференціюються в келихоподібні або призматичні клітини. Оновлення епітелію в товстому кишечнику здійснюється повільніше, ніж у тонкому. Злущування диференційованих клітин з поверхні слизової оболонки відбувається посередині між клітинами.
- ✓ *ендокринні клітини* розміщуються на дні крипт, належать переважно, до ЕС і ECL-клітин [6, 10, 103, 150, 158].

*Власна пластинка* побудована з пухкої сполучної тканини, в якій спостерігаються фібробласти, лімфоцити, еозинофіли, макрофаги, тучні і плазматичні клітини. Вона містить капіляри, які обплітають крипти, і нервові волокна. Ретикулярні волокна мають вигляд густої сітки. В ній розміщуються лімфатичні вузлики з центрами розмноження, котрі часто проникають через м'язову пластинку в підслизову основу (звідси лімфоцити можуть мігрувати у всі шари слизової оболонки) [6, 26].

*М'язова пластинка* інтенсивно розвинена і побудована з двох шарів гладком'язових клітин – внутрішнього (циркулярного) і зовнішнього (поздовжнього) [6, 35].

*Підслизова основа* складається з пухкої волокнистої сполучної тканини великої кількістю еластичних волокон, часто містить жирову тканину. В ній розташовані елементи підслизових нервового, венозного і лімфатичного сплетень; лімфатичні вузлики більш розвинені, ніж у тонкій кишці. Вони можуть з'єднуватися один з одним [35, 118].

*М'язова оболонка* сформована двома шарами гладко-м'язової тканини. Пучки внутрішнього шару розташовані циркулярно, зовнішнього – поздовжньо. Останній

має вигляд трьох стрічок, між якими м'язова тканина розвинута слабо. Ці стрічки коротші, ніж сама кишка, внаслідок чого вона утворює численні випини. За рахунок різниці довжини м'язових шарів по ходу кишки формуються здуття – гаустри, необхідні для повільного переміщення вмісту кишки, більш повного всмоктування з нього води і формування калових мас. Як і в усіх органах травної трубки, між шарами м'язової оболонки знаходяться прошарки сполучної тканини і елементи міжм'язового нервового сплетення [10, 103].

*Серозна оболонка*, що покриває товсту кишку зовні, має інтенсивно розвинений сполучнотканинний шар, покритий мезотелієм. Утворює випини у вигляді відростків, які містять скупчення жирової тканини [6, 26, 103].

**1. 1. 1. Сліпа кишка.** Сліпа кишка (саесум) починається відразу після тонкої кишки і є початковим відділом товстої кишки. Вона розташовується відразу після ілеоцеркального клапана, який перешкоджає зворотному потраплянню кишкового вмісту з товстої кишки в тонку. Сліпа кишка за зовнішнім виглядом нагадує мішок і розташовується в області правої клубової ямки. Передня її частина вкрита жировою складкою очеревини, що відокремлює її від черевної стінки. У сліпій кишці є сфінктер, що знаходиться на межі між сліпою кишкою і червоподібним відростком (апендикс, відросток сліпої кишки). Він перешкоджає потраплянню хімусу (рідкого кишково вмісту, що складається з частково перевареної їжі, шлункових і кишкових соків) в просвіт червоподібного відростка і називається клапаном Герлаха [59, 158].

Від задньої стінки сліпої кишки нижче місця її з'єднання з клубовою кишкою відходить відросток сліпої кишки. Він зазвичай знаходиться в області правої клубової ямки. Апендикс з'єднується зі сліпою кишкою брижею. В середині його вистилає слизова оболонка, в якій є досить великі ділянки скупчення лімфоїдної тканини. Вважають, що відросток сліпої кишки є своєрідним «інкубатором», в якому розвиваються необхідні для нормального функціонування кишки мікроорганізми. Добре відомий такий факт, що після хірургічного видалення апендикса, мікрофлора кишечника у людей після лікування антибіотиками відновлюється значно довше, ніж у людей, у яких відросток сліпої кишки

збережений. Крім цього апендикс виконує і захисну функцію, він є частиною системи мукозального імунітету. Тому його іноді називають кишковою мигдалиною [69, 103, 142, 170, 227].

Сліпа кишка є місцем локалізації й достатньо великого числа різних захворювань, що пояснюється анатомічними і фізіологічними особливостями даного відділу кишечника. Запальний процес в тканинах сліпої кишки називається тифлітом. За своїми симптомами запаленою сліпої кишки схоже з апендицитом [69, 121].

Гістологічна будова є тривіальною до загальної характеристики товстої кишки [6, 26, 102, 118, 150, 160].

**1. 1. 2. Ободова кишка.** Стінка ободової кишки утворена слизовою оболонкою, підслизовою основою, м'язовою і серозною оболонками [10, 26, 35, 103, 150, 158, 170].

Для рельєфу внутрішньої поверхні ободової кишки характерна наявність великої кількості циркулярних складок і кишкових крипт (залоз), що значно збільшують її площу [118]

Циркулярні складки утворюються на внутрішній поверхні кишки з слизової оболонки і підслизової основи. Вони розташовуються поперек і мають форму півмісяця (звідси назва «півмісяцеві складки»). Кишкові залози (крипти) в ободовій кишці добре розвинені і розташовані частіше, а також вони ширші і містять дуже багато келихоподібних екзокриноцитів [103, 158].

Слизова оболонка ободової кишки має три шари – епітелій, власну пластинку і м'язову пластинку [150].

Епітелій слизової оболонки одношаровий призматичний. Він складається із трьох основних видів клітин: стовпчастих епітеліоцитів, келихоподібних екзокриноцитів і шлунково-кишкових ендокриноцитів. Крім того, є недиференційовані епітеліоцити. Стовпчаті епітеліоцити розташовуються на поверхні слизової оболонки і в її криптах. Келихоподібні екзокриноцити, що виділяють слиз, є у великій кількості в криптах. Біля основи кишкових крипт

лежать недиференційовані епітеліоцити. У них часто видно мітози. За рахунок цих клітин відбувається регенерація стовпчастих епітеліоцитів і келихоподібних екзокриноцитів. Рідко зустрічаються ендокринні клітини і клітини з ацидофільними гранулами [35].

Власна пластинка слизової оболонки утворює тонкі сполучнотканинні прошарки між кишковими криптами. У цій пластинці часто зустрічаються поодинокі лімфоїдні вузлики, з яких лімфоцити мігрують в оточуючу сполучну тканину і проникають в епітелій [10, 35, 158].

М'язова пластинка слизової оболонки складається з двох шарів. Внутрішній шар більш щільний, утворений переважно циркулярно розташованими пучками гладких м'язів. Зовнішній шар представлений пучками гладких м'язів, орієнтованих частково поздовжньо, частково косо відносно осі кишки. М'язові клітини в цьому шарі розташовані більш пухко, ніж під внутрішнім [150, 158].

Підслизова основа містить багато жирових клітин. Тут розміщуються судинні, а також нервові підслизові сплетіння. У підслизовій основі ободової кишки завжди дуже багато лімфоїдних вузликів; вони поширюються сюди з власної пластинки слизової оболонки [118, 150, 158].

М'язова оболонка представлена двома шарами гладких м'язів: внутрішнім – циркулярним і зовнішнім – поздовжнім. Зовнішній шар м'язової оболонки в ободовій кишці має особливу будову. Цей шар не суцільний, і пучки гладких м'язів в ньому зібрані в три стрічки, які тягнуться уздовж всієї ободової кишки. У ділянках кишки, що лежать між стрічками, виявляється лише тонкий шар, що складається з незначної кількості поздовжньо розташованих пучків гладких м'язів. Ці ділянки кишки утворюють здуття, вибухаючи назовні. Між двома шарами м'язової оболонки є прошарок пухкої волокнистої сполучної тканини, в якій проходять судини і знаходиться м'язово-кишкове нервово сплетіння [35, 103, 150, 158].

Серозна оболонка покриває ободову кишку зовні. Іноді вона має пальцеподібні вирости. Ці вирости утворені скупченням жирової тканини, покриті очеревиною [103, 158].

**1. 1. 2. 1. Висхідна ободова кишка.** Висхідна ободова кишка (colon ascendens) починається від місця впадання в сліпу кишку клубової кишки, і є продовженням сліпої. Відділена від сліпої кишки двома борозенками, які відповідають вуздечкам ілеоцекального клапана. Своєю задньою, позбавленою очеревини поверхнею, прилягає до задньої стінки живота, займаючи крайнє бічне положення праворуч. Починається трохи нижче клубового гребеня, простуючи вертикально, розташовується спочатку попереду квадратних м'язів попереку, далі попереду правої нирки і доходить до нижньої поверхні правої частки печінки; тут згинається вліво і вентрально (вперед) і переходить в поперечну ободову кишку. Вигин називається правим вигином ободової кишки, і в порівнянні з лівим вигином ободової кишки, є зазвичай більш пологим. Внаслідок того, що правий вигин спрямований не тільки у фронтальній, але і в сагітальній площині, початкова частина поперечної ободової кишки лежить поверхнево або попереду висхідної (це ж стосується і лівого вигину). Лепти на висхідній ободовій кишці розташовані в наступній послідовності: на передній поверхні – вільна стрічка, на задньобоковій – сальникова стрічка, і на задньомедіальній – брижова стрічка [10, 141, 150].

Гістологічна будова є примітивною до загальної характеристики ободової кишки [10, 35, 69, 103, 150, 158, 170].

**1. 1. 2. 2. Низхідна ободова кишка.** Низхідна ободова кишка (colon descendens) розташована на задній стінці живота, займаючи крайнє ліве положення біля бокової стінки. Починається вгорі від лівого вигину і опускається по задній стінці живота; своєю задньою, позбавленою очеревинного покриву поверхнею лежить попереду латеральної ділянки лівої нирки і квадратного м'яза попереку і доходить до рівня лівого клубового гребеня; тут переходить у наступний відділ товстої кишки – сигмоподібну кишку. Низхідна ободова кишка розташована латеральніше від серединної площини живота, ніж висхідна. Кількість гаустр і їх глибина зменшуються; розташування м'язових стрічок, положення очеревини і сальникових відростків таке ж, як і у висхідній ободовій кишці [10, 150].

Гістологічна будова є примітивною до загальної характеристики ободової кишки [10, 35, 69, 103, 148, 158, 170].

**1. 1. 3. Пряма кишка.** Стінка прямої кишки (rectum) складається з тих же оболонок, що і стінка ободової кишки. У тазовій частині прямої кишки її слизова оболонка має три поперечні складки. В утворенні цих складок беруть участь підслизова основа і кільцевий шар м'язової оболонки. Нижче цих складок розташовується 8-10 поздовжніх складок, між якими видно поглиблення [35].

В анальній частині кишки розрізняють три зони: стовпчасту, проміжну і шкірну. У стовпчастій зоні поздовжні складки утворюють задньопрхідні стовпи. У проміжній зоні ці утворення сполучаються, утворюючи зону слизової оболонки з гладкою поверхнею у вигляді кільця [6, 35, 118].

Слизова оболонка прямої кишки складається з епітелію, власної і м'язової пластинок. Епітелій у верхньому відділі прямої кишки одношаровий призматичний, в стовпчастій зоні нижнього відділу – багат шаровий, кубічний, в проміжній – багат шаровий плоский незроговілий, в шкірній – багат шаровий плоский зроговілий. Перехід від багат шарового кубічного епітелію до багат шарового плоского здійснюється різко у вигляді зигзагоподібної – аноректальної-лінії [10, 170].

Перехід в епітелій шкірного типу поступовий. В епітелії прямої кишки спостерігаються стовпчасті епітеліюцити з смугастою облямівкою, келихоподібні екзокриноцити та ендокринні клітини. Останніх особливо багато в стовпчастій зоні. Епітелій у верхній частині прямої кишки утворює кишкові крипти. Вони трохи довші, ніж у ободовій кишці, але менш численні. У нижніх відділах кишки крипти поступово зникають [6, 81, 158].

Власна пластинка бере участь у формуванні складок прямої кишки. Тут розташовуються поодинокі лімфоїдні вузлики і судини. В області стовпчастої зони в цій пластинці залягає сітка тонкостінних кровоносних лакун, кров з яких відтікає в гемороїдальні вени. У власній пластинці цієї області проходять протоки залоз, розміщених у підслизовій основі [35, 118].

У проміжній зоні власна пластинка містить велику кількість еластичних волокон, а також лімфоцитів і тканинних базофілів (гладкі клітини). Тут знаходяться і поодинокі сальні залози [35, 158].

У шкірній зоні, що оточує анальний отвір, до сальних залоз приєднується волосяні фолікули. Потові залози у власній пластинці слизової оболонки з'являються на відстані 1-1,5 см від ануса, представляють собою трубчасті залози, кінцеві відділи яких згорнуті кільцем. Це залози апокринового типу [118].

М'язова пластинка слизової оболонки, як і в інших відділах товстої кишки, складається з двох шарів. Пучки гладких міоцитів її поступово переходять у вузькі поздовжні пучки, що тягнуться до стовпчастої зони [35].

У підслизовій основі розташовуються судинні і нервові сплетення. Тут же зустрічаються пластинчасті нервові тільця. У підслизовій основі лежить сплетіння гемороїдальних вен. При порушенні тонусу стінок цих судин з'являються варикозні розширення. При патологічних змінах ці утворення можуть бути причиною кровотеч. У підслизовій основі стовпчастої зони прямої кишки є 6-8 розгалужень трубчастих утворень, що тягнуться до циркулярного шару м'язової оболонки, і сліпо закінчуються в міжм'язовій сполучній тканині. На кінцях їх утворюються ампулярні розширення, які вистелені одним або двома шарами кубічних клітин. Епітелій головних проток цих рудиментарних анальних залоз складається з декількох шарів полігональних клітин. Гирла протоки вистелені багат шаровим плоским епітелієм. Ці епітеліальні трубочки розцінюють як гомологи анальних залоз тварин. У людини при патологічних умовах вони можуть бути місцем утворення фістул [26, 35, 158].

М'язова оболонка складається з двох шарів: внутрішнього – циркулярного і зовнішнього – поздовжнього. Циркулярний шар на різних рівнях прямої кишки утворює два потовщення, які виділяються як окремі анатомічні утворення – сфінктери [141]. Останній м'яз на відміну від всієї м'язової оболонки утворений посмугованою-м'язовою тканиною. Зовнішній поздовжній шар м'язової оболонки прямої кишки на противагу іншим відділам товстої кишки суцільний. Між обома

м'язовими шарами є прошарок пухкої волокнистої неоформленої сполучної тканини, в якій лежать м'язово-кишкові сплетення і судини [118, 158, 170].

Серозна оболонка покриває пряму кишку у верхній її частині; в нижніх відділах пряма кишка має сполучнотканинну оболонку [35, 118, 158].

## **1. 2. Патології товстої кишки**

Існує цілий ряд захворювань товстої кишки. Вони пов'язані з порушенням моторики, проблемами у травленні і всмоктуванні, запаленням, появою новоутворень.

До основних захворювань кишки можна виділити [96, 119, 142]:

- ✓ функціональні розлади без морфологічних проявів (синдром подразненого кишечника);
- ✓ запалення слизової оболонки та стінки кишки (коліт, хвороба Крона);
- ✓ доброякісні новоутворення (поліпи, лімфоми, кісти і т. д.).

**1. 2. 1. Запальні захворювання кишечника.** Відповідно до сучасних уявлень запалення є реакцією тканини на пошкодження, що характеризується певними змінами стану мікроциркуляторного русла, крові та сполучної тканини, спрямованими на знищення агента, який викликав пошкодження, і на відновлення пошкодженої тканини [20, 72, 101, 235, 270].

Запальною реакцією організм відповідає на впливи не тільки численних екзогенних, але й ендогенних подразників, таких, як власні структури і продукти обміну речовин, властивості яких змінилися в результаті некрозу тканин, агрегації білків крові (імунні комплекси), токсичні продукти і т. д. Іноді дуже важко виявити ці причини, у зв'язку з чим етіологія багатьох запальних захворювань, в тому числі і ВК, до теперішнього часу залишається невідомою [9, 13, 93, 151, 193, 286, 293].

Так нерідко може виникнути ситуація, коли в силу різних причин патогенний подразник не піддається знищенню, і запалення набуває хронічного перебігу. Тривале існування шкідливого чинника може бути пов'язано як з його

особливостями, так і з порушенням механізмів запалення самого організму, що ускладнює реакцію тканин [68, 93, 164].

Загальною ознакою хронічного запалення є порушення циклічного перебігу процесу у вигляді постійного нашарування однієї стадії на іншу, насамперед стадії альтерації і ексудації на стадію проліферації [19, 67], що призводить до перманентних рецидивів загострення запалення і неможливості репарації. Ці положення щодо хронічних захворювань можуть бути застосовані і до ВК і до хвороби Крона [5, 16, 93, 163, 172, 205, 277, 278].

Виразковий коліт характеризується запально-деструктивними проявами у слизовій оболонці товстої кишки і нерідко залученням в процес інших органів (печінки, суглобів, шкіри, очей).

Існує класифікація виразкового коліту, яка включає в себе розповсюдженість процесу, вираженість клінічних проявів і характер рецидиву.

За розповсюдженістю патологічного процесу [31]:

- дистальний (проктит і проктосигмоїдит);
- лівостороній;
- тотальний (у ряді випадків з ретроградним ілеїтом) (субтотальний коліт).

За тяжкістю клінічних проявів (активність хвороби) [31]:

- легка форма;
- середньо-тяжка форма;
- тяжка форма.

За характером перебігу [31]:

- гостра;
- хронічний: рецидивний і непереривний.

Хвороба Крона представляє собою неспецифічне гранулематозне сегментарне хронічне запальне ураження кишки невідомого генезу зі схильністю до утворення фістул. Патологічний процес частіш за все локалізується в дистальному відділі товстої кишки, рідше – в дистальному відділі тонкої кишки, в дванадцятипалій кишці і, за виключенням – в стравоході, шлунку, глотці і порожнині рота. Таким чином, хвороба Крона – це захворювання не тільки товстої кишки, оскільки

можлива локалізація цього патологічного процесу на всій довжині травного каналу. У деяких випадках хвороби Крона зустрічається ураження аноректальної області. В теперішній час відмічена тенденція до росту захворюваності на хворобу Крону [9].

### ***1. 2. 1. 1. Макроскопічні зміни у товстій кишці при виразковому коліті.***

Макроскопічне дослідження препаратів видаленої товстої кишки, з приводу важкого ВК або його ускладнень, дозволяє підтвердити відоме положення про те, що при цьому захворюванні запалення починається в слизовій оболонці прямої кишки і часто обмежується її межами. Набагато частіше розповсюджується на проксимальні відділи сигмоподібної і низхідної ободової кишки (лівостороннє ураження) або поширюється по всій довжині товстої кишки (тотальне ураження) [9, 39, 209, 284].

Слід зазначити, що запальний процес у слизовій оболонці ободової і прямої кишок носить, як правило, безперервний характер, при якому нерідко зустрічається чергування уражених ділянок зі слизовою оболонкою звичайного вигляду [12, 104].

У випадках ВК з лівостороннім пошкодженням іноді можна спостерігати чітку межу з неураженою слизовою оболонкою. В окремих препаратах у незмінній слизовій оболонці сліпої і висхідної ободової кишки іноді можна спостерігати ізольовані виразки [31].

Такий же патогенез очевидно лежить і в основі ретроградного ілеїту, при якому ізольовані виразки виявляються в слизовій оболонці термінального відділу тонкої кишки протягом 10-20 см. Зазвичай ці зміни виникають при тотальному ВК, що поширюється за межі баугінієвої заслонки на прилеглі відділи клібової кишки. Червоподібний відросток, що є продовженням товстої кишки, при тотальному виразковому коліті уражається часто. При мікроскопічному дослідженні ці зміни аналогічні процесам у слизовій оболонці товстої кишки і повинні кваліфікуватися як прояви ВК [239].

Однією з характерних особливостей ВК є вибіркоче ураження слизової оболонки, зі значним її повнокрів'ям на всій ураженій ділянці. Слизова оболонка

потовщена, помірно набрякла, складки її згладжені, а поверхня дрібнобугриста [9, 43, 204].

У переважній більшості випадків на тлі повнокрів'я і набряку виявляються численні виразки різних розмірів і форми. Для початкової стадії активної фази виразкового коліту характерні дрібні виразки, обумовлені розкриттям крипт-абсцесів. Поверхня слизової оболонки при цьому нагадує тканину, поїдену міллю. Однак у більшості спостережень зустрічаються великі виразки неправильної форми з рівними або підритими краями. Іноді ці підриті краї мають вигляд кишень, що проникають глибоко за краї виразки, відшаровуючи слизову оболонку від підслизової основи на декілька сантиметрів. Це може призводити до утворення містків із збереженої відшарованої слизової оболонки між двома виразками. В окремих спостереженнях виразки зливаються між собою, займаючи практично всю поверхню товстої кишки, на якій зберігаються лише невеликі поліподібні островці слизової. Дно великих виразок представлено грануляційною тканиною з гладкою блискучою поверхнею. У частині спостережень дно виразок епітелізується. Також, існують окремі препарати зі своєрідним розташуванням виразок у вигляді паралельних рядів. Слизова оболонка між ними зберігається у вигляді валика з одиничними поперечними складками. Ця дивна закономірність, обумовлена тим, що виразки відповідають розташуванню теній товстої кишки, скорочення яких може, очевидно, погіршувати мікроциркуляцію у місці їх розміщення. У спостереженнях з обширною виразкою слизової оболонки іноді відзначається значне потоншення стінки кишки, нерідко з виникненням перфорації і розширенням просвіту. Частіше всього це спостерігається в області поперечної ободової кишки. При тотальному ураженні товстої кишки у стадії загострення захворювання. Такі серйозні ускладнення ВК кваліфікують як токсичну дилатацію [206].

Іншою характерною макроскопічною ознакою ВК є наявність великої кількості запальних поліпів, які утворюються, головним чином, з ділянок слизової, що збереглася між виразками. Запальні поліпи мають гладку поверхню без чіткого поділу на ніжку і тіло. Вони можуть розташовуватися групами або дифузно, іноді мають схожість з дифузним поліпозом (аденоматозом). У період ремісії ВК вони

зберігаються, виступаючи на відновленій поверхні слизової оболонки [23]. При хронічних формах ВК на поверхні слизової оболонки на тлі регенеруючої слизової можна виявити справжні тубулярні і тубулярно-ворсинчасті аденоми різного розміру [31, 153].

При хронічному багаторічному перебігу ВК нерідко виникають ракові пухлини, що локалізуються переважно на ділянках потовщеної слизової оболонки і рідше в зонах розташування запальних або аденоматозних поліпів. Інколи пухлини мають екзофітний ріст і не відрізняються від спорадичних ракових пухлин [245]. Проте частіше виявляють своєрідні ендофітні пухлини з горбистою поверхнею. Ці пухлини циркулярно охоплюють кишкову стінку, широко поширюючись по її довжині до 12, 30 і, в одному випадку, до 70 см. Їх макроскопічне виявлення ускладнене, оскільки вони не мають подібності зі звичайними раковими пухлинами товстої кишки. Найчастіше вони локалізуються в прямій і сигмовидній кишках [244, 245].

При ВК відзначається значне скорочення товстої кишки, що можна пояснити впливом медіаторів запалення, які викликають скорочення гладких м'язів. Стінка товстої кишки зазвичай потовщується незначно. Тільки при тривалому перебігу ВК або у випадках накладення колостоми, головним чином, за рахунок склерозу і ліпоматозу підслизової основи і розвитку жирової тканини брижі [250].

**1. 2. 1. 2. Мікроскопічні зміни у товстій кишці при виразковому коліті.** При мікроскопічному дослідженні товстої кишки спостерігається густий запальний інфільтрат у власній пластинці слизової оболонки, що обмежується її межами і рідко поширюється на підслизову основу. Ця ознака є характерною рисою ВК. Тільки в зоні виразок або при швидкому перебігу захворювання відзначається трансмуральний характер інфільтрату [28, 245].

При гострій або активній стадії захворювання зменшується кількість келихоподібних клітин, в криптах переважають циліндричні клітини з великими ядрами. Поверхневий епітелій нерівний, з невеликими виступами, місцями відзначаються поверхневі ерозії. У просвіті крипт скупчуються сегментоядерні

лейкоцити (крипти), які проникають через міжклітинні проміжки епітелію крипт. При закупорці гирл таких крипт формуються крипти-абсцеси. Просвіт їх розширюється, набуваючи округлої форми, епітелій атрофується і часто руйнується в даних відділах. Саме в цій зоні відзначається значне посилення запалення і поширення його на підслизову основу. Одночасно розкриваються верхні відділи крипт-абсцесів, що призводить до формування мікрОВИРАЗКИ, які займають територію однієї крипти, але проникають на всю глибину слизової оболонки. Ці виразки і надають поверхні слизової оболонки характерний вигляд. Зазвичай виразки мають більші розміри через швидке злиття декількох поруч розташованих виразок. Цей процес призводить до формування широких плоских виразок з нерівними краями [111].

Крипти-абсцеси є досить характерною ознакою активної фази виразкового коліту, проте слід зазначити, що самі по собі вони не є специфічною ознакою, оскільки виявляються при різних формах колітів (хвороба Крона, дизентерія і ін.). В окремих криптах можна спостерігати проникнення нейтрофільних лейкоцитів у келихоподібні клітини з руйнуванням останніх. Такі ж зміни виявляються і в поверхневому епітелії, що може вказувати на антигенні зміни в келихоподібних клітинах окремих крипт [255].

Як уже зазначалося, при ВК власна пластинка слизової оболонки дифузно і інтенсивно інфільтрована лімфоцитами і плазмоцитами з домішками нейтрофільних лейкоцитів. Слід зазначити, що навіть у стадії загострення поліморфноядерні лейкоцити не переважають в інфільтраті, як це спостерігається в перші дні гострих інфекційних колітів [169, 198].

Одночасно з розвитком інфільтрата в слизовій оболонці і підслизовій основі відзначається значне наповнення кров'ю судин з переважним кровонаповненням вен підслизової основи і капілярів слизової оболонки. Діаметр цих судин в 2-3 рази перевершує звичайний, а стінки значно потоншуються. Ймовірно, цим можна пояснити підвищену кровоточивість слизової оболонки. У просвіті розширених вен іноді вдається виявити коагуляти, не пов'язані зі стінкою судини. Інколи в них виявляють тромби. Різке розширення просвіту судин супроводжується значним

уповільненню кровотоку в них, зниженням обмінних процесів між капілярами і тканинами. Наслідком порушення проникності капілярів є діapedезні крововиливи і набряк власної пластинки слизової оболонки [61, 63]. У глибині окремих виразок вдається виявити ерозовані артерії [212].

Серед елементів запального інфільтрату майже завжди виявляються еозинофіли. Деякі автори вважають, що велика їх кількість може вказувати на сприятливий перебіг захворювання [219], однак у більшості випадків це припущення не підтверджується [249]. Значне переважання в інфільтраті еозинофілів має насторожити щодо еозинофільного коліту або паразитарного захворювання [276].

Незважаючи на те що інфільтрат зазвичай обмежений межами слизової оболонки, зустрічається його поширення на підлеглих шарах по периваскулярних просторах, а в зоні виразок він зустрічається на м'язовому шарі [9].

Слід звернути увагу на те, що при наявності великих виразок, які, зливаючись і займають більшу частину поверхні товстої кишки, в стінці її практично ніколи не розвивається флегмона, а перебіг захворювання порівняно рідко супроводжується септичними ускладненнями. Мабуть, роль бар'єру в цих умовах виконує інтенсивний інфільтрат в стінці кишки. Певна його ефективність підтверджується також відсутністю лімфаденітів в регіонарних лімфатичних вузлах [130, 210].

В окремих випадках запальний процес в зонах великих виразок може поширюватися і на м'язовий шар, що супроводжується іноді його частковим або повним руйнуванням з одночасним пошкодженням чи руйнуванням м'язового нервового сплетіння. Саме в таких ділянках найчастіше виникає розширення кишки, так звана токсична дилатація [78].

ВК може протікати безперервно, але частіше відзначається чергування періодів загострення і ремісії захворювання [208]. Цю обставину слід враховувати при дослідженні препаратів, в яких поряд з ознаками активації процесу можуть виявлятися хронічні зміни. У міру зменшення активності захворювання знижується число крипт-абсцесів, іноді вони повністю зникають. Розміри виразок поступово зменшуються, вони епітелізуються, крипти слизової оболонки укорочені і

деформовані [9]. У великих виразках, що досягають кількох десятків сантиметрів, процес регенерації епітелію починається з країв виразок у вигляді наповзання пласта малодиференційованих гіперхромних епітеліальних клітин. Поступово по ходу цього пласта з'являються дрібні поодинокі занурення (майбутні крипти). Їх кількість і глибина збільшується і з часом створюється слизова оболонка звичайного вигляду з відновленням (у багатьох випадках) власної м'язової пластинки [31]. Якщо після загасання процесу проходить багато часу, слизова оболонка потовщується, в ній можуть виявлятися ознаки реактивної гіперплазії у вигляді поглиблення крипти, появи в них великої кількості великих келихоподібних клітин при збереженні невеликого інфільтрату, представленого переважно плазмочитами з домішками лімфоцитів і еозинофілів [84, 105, 116].

На цій стадії захворювання зменшується ступінь розширення судин. Незважаючи на значну тривалість захворювання, дрібні артерії підслизової основи практично не змінені. У дрібних венах іноді відзначається потовщення інтими з помірним звуженням просвіту. Артерії та вени, розташовані в зоні запальної інфільтрації, можуть бути оточені лімфоцитами або плазматичними клітинами, що нагадує змінам, які виявляються при васкулітах [9, 61].

При епітелізації виразок на окремих ділянках відзначається заміщення м'язової пластинки слизової оболонки склеротизованою сполучною тканиною. Часто визначаються запальні поліпи. Вони можуть мати різні розміри і форму, але побудовані за одним принципом: сполучнотканинна основа з помірною лімфоїдною інфільтрацією і наповнені кров'ю тонкостінні судини з деформованими або незміненими криптами. Деколи зустрічаються запальні поліпи невеликих розмірів, представлені грануляційною тканиною [5].

Як правило, в запальних поліпах нерідко можна виявити гіперпластичні зміни зі збільшенням числа келихоподібних клітин в слизовій оболонці. Іноді на окремих ділянках у них зустрічається помірна дисплазія і вогнищева лімфоїдна інфільтрація. На цьому тлі можна зустріти також і класичні тубулярні і тубулярно-ворсинчасті аденоми з різним ступенем дисплазії [31, 94].

Ознакою хронічного запального процесу є наявність клітин Панета в глибині крипт (панетовська метаплазія) [282]. Поряд з клітинами Панета на цій стадії захворювання може збільшитися і кількість ендокринних клітин [153, 272]. Підслизова основа потовщується, в ній визначаються розростання жирової і склеротизованої сполучної тканини. Про тривале скорочення м'язового шару кишки, особливо поздовжнього, свідчать покручені еластичні волокна і відносне збільшення числа гангліїв кишково-м'язового сплетення на одиницю площі. Всупереч поширеним уявленням про легку ранимість нейронів підслизового та кишково-м'язового сплетінь вони добре зберігаються навіть в зоні виразок, де в них з'являються лише дистрофічні зміни при збереженні ядра та ядерця. Ці спостереження дозволяють говорити про те, що зміни гангліозних клітин, як правило, вторинні і не можуть бути причиною виразкового коліту [27].

При тривалій клінічній ремісії захворювання стан слизової оболонки визначається дослідженням біоптатів або фрагментів товстої кишки, що видаляються під час реконструктивних операцій. Ці препарати підтверджують наявність склерозу і ліпоматозу підслизової основи, а в слизовій оболонці виявляються численні лімфатичні вузлики, атрофія крипт і лимфоїдна інфільтрація різного ступеня вираженості [31].

**1. 2. 2. Новоутворення у товстій кишці.** Доброякісні пухлини товстої кишки об'єднують групи пухлин різного генезу, структури і клінічних проявів. Доброякісні новоутворення товстої кишки поділяють на [168]:

- *епітеліальні (аденома, ворсинчаста пухлина);*
- *сполучнотканинні (фіброма, ліпома, міома);*
- *судинні і лімфатичні (гемангіома, лімфома);*
- *псевдопухлинні утворення (запальні поліпи, гранульоми, специфічні гранульоми на тлі сифілісу, туберкульозу, псевдо поліпи на тлі дизентерії, амєбіазу, виразкового коліту);*
- *кисти.*

*Поліп* – доброякісна пухлина на ніжці, яка росте зі слизової оболонки. Поліпи є найпоширенішим видом доброякісних пухлин ободової і прямої кишок, вони разом з ворсинчастими пухлинами та дифузійним сімейним поліпозом складають основні передракові захворювання цього відділу кишок. Однією з найбільш зручних у практичному відношенні є класифікація поліпів, запропонована В. Л. Ривкіним і співавторами (1969):

I група – поліпи (поодинокі, групові): а) залозисті і залозисто-ворсинчасті (аденоми й аденопапіломи); б) гіперпластичні (міліарні); в) кістозно-гранулематозні (ювенальні); г) фіброзні поліпи анального каналу; д) рідкісні не епітеліальні поліпоподібні утворення.

II група – ворсинчасті пухлини.

III група – дифузний поліпоз: а) справжній (сімейний); б) псевдополіпоз [68, 127].

Найчастіше поліпи зустрічаються у прямій, сліпій і висхідній ободовій кишках. Вони бувають різних розмірів, на вузькій або широкій ніжці, вкриті незміненою слизовою оболонкою, іноді можуть звиразковуватися або некротизуватися. Частіше виявляють поодинокі поліпи, рідше – групові і множинні.

*Дифузний поліп* є важким системним захворюванням, яке характеризується частою малігнізацією та має спадковий характер. Сімейний характер захворювання вперше був зазначений В. Х. Кріпсом у 1882 р. У 1921 р. Д. Пейтц описав у дітей однієї сім'ї поліпоз травного тракту у поєднанні з темними пігментними плямами губ, щік, шкіри навколо рота, долонь. У 1949 р. Х. Егерс виділив характерну тріаду симптомів – поліпоз травного тракту, наявність пігментних плям, спадковий характер захворювання. У даний час ця тріада симптомів відома як синдром Пейтца-Егерса. Е. Гарднер (1948) спостерігав поєднання поліпозу товстої кишки з множинними остеомами і пухлинами м'яких тканин (синдром Гарднера) [117].

*Ворсинчасті пухлини* також належать до доброякісних епітеліальних пухлин ободової і прямої кишок. Виникають з покривного епітелію слизової оболонки. Вперше вони були описані К. Рокитанським у 1841 р. Захворювання зустрічається частіше в осіб похилого віку. Ворсинчасті пухлини часто перероджуються на рак.

Поверхня пухлини ніжна, оксамитова, покрита великою кількістю ворсин, слизом, нагадує мох. Зазвичай ворсинчаста пухлина поодинокка. Множинні пухлини спостерігаються рідко [71, 75].

*Лінома* – це доброякісна пухлина, що розвивається з жирової тканини товстої кишки. Зустрічається у осіб віком 40-60 років. Розміщується в підслизовому шарі, переважно у правій половині товстої кишки. Частіше всього ліноми бувають поодинокі, мають широку основу, покриті незміненою слизовою оболонкою [75].

*Міома* – це доброякісна пухлина, що розвивається із м'язових поздовжніх волокон або підслизової тканини. Зустрічається дуже рідко [117].

*Ангіома* – доброякісна судинна пухлина товстої кишки [117].

Злоякісні пухлини товстої кишки (колоректальний рак) характеризуються прогресуючим ростом і тією або іншою формою. Ракова пухлина може рости у просвіт кишки – екзофітна форма або проростати в глибину кишкової стінки – ендофітна форма. Перехідною формою є блюдцеподібний рак, що поєднує в собі елементи екзо- і ендофітної пухлини. При локалізації пухлини в правих відділах товстої кишки переважає екзофітна форма росту пухлини. При лівосторонній локалізації пухлини, у більшості випадків має місце ендофітний ріст [21, 71, 75, 113, 168].

За гістологічними особливостями розрізняють такі злоякісні пухлини товстої кишки як [114]:

- *аденокарцинома;*
- *плоскоклітинний рак;*
- *слизовий (муцинозний) рак;*
- *перстнеподібний клітинний;*
- *залозисто-плоскоклітинний;*
- *некласифікований.*

Злоякісні пухлини товстої кишки метастазують на пізніх стадіях і схильні до проростання в легені, кістки, головний мозок, однак основною мішенню для метастазів є печінка [1, 3, 22, 29, 109, 117].

Відомо, клітина злоякісної пухлини володіє цілим рядом морфологічних, іммунофенотипових і цитохімічних особливостей. Найбільш важливою властивістю неопластичної клітини являється можливість самостійно синтезувати фактори росту, при цьому відзначається гіперекспресія рецепторів клітинної поверхні, які передають ростові сигнали всередину клітин, що підвищують чутливість ракових клітин до таких рівнів ростового фактору, котрі в нормі не запускають проліферацію. Одним із ключових рецепторів є епідермальний фактор росту (EGFR). Він має екстрацелюлярну частину, яка сполучається з фактором росту або іншим лігандом, трансмембрану і інтрацелюлярну частину, яка представляє собою фрагмент тирозинкінази C, активація є пусковим моментом передачі проліферативного сигналу на Ras-білки, що транслюють сигнал від рецептора в ядро клітини до факторів транскрипції. Блокування кожного із етапів передачі проліферативного сигналу призводить до зупинки клітинного циклу і апоптозу пухлинної клітини [7, 46, 191, 182].

За літературними даними відомо, що прогресування пухлини не можливо без васкуляризації, саме в час васкулярної фази неопластичного процесу відмічається її швидкий ріст і метастазування. Ангіогенна активність в пухлині обумовлена складним балансом між індукторами (ростові фактори, ангіогенін, інтерлейкіни, простагландини, естрогени і ін.) і інгібіторами (p53, Rb, інтерферони, тканинні інгібітори металопротеїназ і ін.). Найбільш вивченим індуктором ангіогенезу є фактор росту судин (VEGF), який вважається головним ангіогенним фактором як в фізіологічних, так і в патологічних умовах [8, 46, 160, 191, 182].

### **1. 3. Хронічне запалення як передраковий стан**

Першими авторами, які описали виникнення раку товстої кишки на тлі виразкового коліту були Б. Крон і Х. Розенберг (1925 р.) [31]. Однак, колоректальний рак, який розвивається на тлі хронічних неспецифічних запальних захворювань товстої кишки, характеризується суттєвими відмінностями від пухлин товстої кишки у загальній популяції, що змусило клініцистів розробити спеціальні

програми діагностики та лікування для цієї групи хворих [24, 70, 79, 159, 183]. Згідно, динаміки поширеності НЗЗК було встановлено прогресивне збільшення числа випадків колоректального раку, що розвинулися на тлі ВК [15, 17, 18, 31, 100, 201, 202]. Можна відзначити, що новоутворення частіше виникають у певних групах хворих на ВК, до таких груп ризику відносять: тривалість анамнезу ВК більше 10 років; початок захворювання у дитячому віці (до 15 років); тотальне ураження товстої кишки; наявність склерозуючого холангіту; сімейний анамнез колоректального раку; виявлення в біоптатах слизової оболонки товстої кишки дисплазії слабкого ступеня [9, 48, 181, 216, 217, 273].

За даними Державного наукового центру колопроктології середній вік хворих з новоутвореннями товстої кишки на тлі ВК становить близько 44 роки. В останні роки по мірі збільшення захворюваності і термінів спостереження за пацієнтами відзначений другий пік злоякісного ураження товстої кишки на тлі ВК, переважно прямої і сигмоподібної кишки, у віці близько 70 років [124, 216, 217].

На думку більшості дослідників, рак виникає частіше при тотальних формах ВК з швидким перебігом, тоді як при лівосторонньому ураженні зустрічається рідко. У всіх хворих з тотальною формою коліту виникнення раку відмічено не менше, ніж через 10 років після перебігу хвороби [9, 186].

Більшість пухлин при ВК відрізняються від звичайних пухлин зовнішнім виглядом і розміром пухлин, переважанням ендofітного, частіше внутрішньостінного характеру росту. Слизова оболонка товстої кишки на тлі тривало існуючого запального процесу маскує тканину пухлини, особливо при ендofітній формі раку під час візуального огляду [190]. Розміри пухлин можуть перевищувати 7 см, інколи сягати 17-30 см [9].

Пухлини, що розвинулися на тлі ВК, мають і певні морфологічні особливості. При профілактичному обстеженні на ранніх стадіях розвитку, вони представлені плоскими невеликими утвореннями у вигляді потовщених складок слизової. Для ВК характерний розвиток пухлин з ендofітною формою росту, що мають інфільтративний «повзучий» характер [260, 289].

При морфологічному вивченні біоптатів та операційних препаратів колоректального раку на тлі ВК привертають до себе увагу низькодиференційовані пухлини (низькодиференційована слизоутворююча аденокарцинома, перстневидно-клітинний рак, недиференційований рак) [9]. Зокрема, за даними Т. Бейлесс, Н. Джон [14] існують свідчення, що при ВК значно частіше, ніж при первинному колоректальному раку, зустрічаються недиференційовані і перстневидно-клітинні форми пухлинного росту.

Інтерес представляє наявність в протяжних пухлинах декількох злоякісних новоутворень різної гістологічної структури. Цей факт побічно свідчить про можливість одночасної малігнізації на декількох довколишніх ділянках слизової, які згодом зливаються і формують єдину пухлинну масу [115].

Зв'язок раку з виразковим колітом, який виник на тлі хронічного запалення, характеризується дисплазією епітелію слизової оболонки, що вперше пояснили В. С. Морсон і Л. Пенг (1967 р.). Виявлення дисплазії є, на їхню думку, маркером, що вказує на небезпеку виникнення раку. У частині випадків наявність дисплазії епітелію може визначатися макроскопічно за невеликими поліпоподібними або ворсинчастими змінами поверхні слизової оболонки, що дуже важливо для вибору місця біопсії. Дані критерії ризику отримали широке поширення [244]. Однак за даними Д. Ренсоф зі співавт. (1985), а також Б. С. Киркина и Капуллера Л. Л. зі співавт. (1988), у більшості випадків рак виникає на тлі гіперплазії слизової оболонки без ознак дисплазії [74, 257].

На ділянках слизової оболонки, ще не уражені пухлинним процесом, дослідники звертають увагу на наявність дифузної або осередкової гіперплазії з потовщенням слизової, подовженням крипт і великою кількістю келихоподібних клітин. Вважається, що при гіперплазії сповільнюються процеси відновлення клітин крипт [264], що також є фоном для малігнізації.

Більш ніж у половини хворих з встановленим раком на тлі ВК інтра-операційно і морфологічно виявляються лімфогенні метастази, які розташовуються паравазально в брижі і позаочервенно, що пов'язано, мабуть, з тривалою

компрометацією лімфоїдного апарату товстої кишки хронічним запальним процесом [178, 237].

Мультицентричний ріст пухлини на тлі хронічного перебігу ВК, раннє метастазування, низькі показники 5-річного виживання передбачають хірургічне втручання при колоректальному раку на тлі ВК [31]. Більшість авторів вважають показанням до операції виявлені аденокарциноми та дисплазії важкого ступеня [175, 256].

Т. Улман і ін. [285], також, відзначають, що при вивченні препаратів товстої кишки, видалених з приводу хронічного ВК без встановленого раку товстої кишки, але з анамнезом більше 10 років, може зустрічатися дисплазія і малігнізація. Важка дисплазія епітелію при хронічному ВК служить передвісником подальшої малігнізації і показанням до регулярного обстеження та повторним дослідженням біоптатів [180, 211, 253].

Диференціювання диспластичних змін епітелію і змін, що пов'язані з регенерацією, є дуже важливим і відповідальним завданням. Однак, при цьому необхідно враховувати пошкодження епітелію і ступінь запалення, оскільки вони зазвичай супроводжуються регенерацією. Тим не менш, у більшості випадків зустрічалася поширена значна дисплазія епітелію з розвитком раку у поєднанні зі значною запальною інфільтрацією. Так, ці свідчення дозволяють говорити про те, що у хворих на виразковий коліт з тривалістю захворювання більше 7 років аналогічні зміни епітелію можуть розглядатися як дисплазія, а не регенерація, навіть якщо вони поєднуються з запальною інфільтрацією. У цьому випадку хворому необхідне поглиблене клінічне обстеження з повторним морфологічним дослідженням декількох біоптатів [274].

#### **1. 4. Терапія запальних захворювань кишечника**

До адекватної фармакотерапії запальних захворювань кишки на сьогодні ставлять дуже високі вимоги. Вибір терапії безсумнівно залежить від перебігу хвороби, ступеня тяжкості і локалізації ураження кишки. Численними

дослідженнями останніх 10 років показано, що лікування ВК включає такі види терапії, як [31, 42, 106, 126, 128, 131, 187, 199, 240, 246, 265]:

- дієтотерапію;
- протизапальну терапію (5-аміносаліцилова кислота(5-АСК));
- імуносупресорну терапію (глюкокортикоїдні засоби (ГКЗ));
- імуномодуючу терапію (6-меркаптопурин, азатріоприн, метотрексат, циклоспорин А та ін.)
- біологічну терапію (інфліксімаб, мезенхімальні стромальні клітини та ін.)
- додаткову терапію (антибіотиками та ін.)
- терапію пробіотики.

До появи препаратів месалазину в лікуванні хворих на ЗЗК застосовувався такий препарат, як сульфалазин. Сульфалазин під дією бактеріальних азоредуктаз піддається розщепленню в товстій кишці на два компоненти – **5-аміносаліцилову кислоту** (месалазин) і сульфонадний компонент сульфапіридин. Однак, з сульфапіридином пов'язані основні побічні ефекти. Після того, як було встановлено, що єдиним активним протизапальним компонентом сульфалазину є месалазин або 5-аміносаліцилова кислота (5-АСК), подальші перспективи в розробці більш ефективного засобу для лікування ЗЗК були зв'язані саме з цим препаратом [2, 44, 110, 137].

Механізми протизапальної дії 5-АСК залишаються до кінця не з'ясованими. Основний механізм дії 5-АСК полягає в пригніченні утворення цитокінів (ІЛ-1 і ІЛ-6), продукції основних медіаторів запалення – лейкотрієнів, в тому числі у слизовій оболонці кишки. Синтез простагландинів, пригнічує утворення рецепторів до ІЛ-2 у слизовій оболонці кишки, інгібує ліпооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти, проявляє антагонізм по відношенню до ФНП- $\alpha$ , зменшує апоптоз кишкового епітелію, проявляє антиоксидантну активність. Крім цього, месалазину притамана антибактеріальна дія по відношенню до кишкової палочки і деяких коків, що важливо при дисбіотичних порушеннях [2, 5, 45, 110, 137, 139, 258, 294]. На сьогоднішній день існують нові форми препаратів 5-АСК без

сульфапіридину, що дає змогу диференційовано підійти до вибору препарату залежно від локалізації запального процесу [32].

Якщо лікування препаратами 5-АСК не має значного ефекту, а також у випадках тяжких форм ЗЗК застосовується *імуносупресорна терапія* [242]. Вона може бути селективною і неселективною. *Глюкокортикоїдні засоби (ГКП)*, як правило, застосовуються разом з препаратами месалазину і є неселективними імуносупресантами. Ці препарати блокують фосфоліпазу  $A_2$ , порушуючи вивільнення арахідонової кислоти з клітинних мембран і перешкоджаючи таким чином продукції її метаболітів [221, 243, 294].

Низькі дози ГКП протидіють активації природженої і адаптивної імунної відповіді, а призначення високих їх доз включає інші механізми дії. Після пасивної дифузії в клітину вони зв'язуються зі специфічними цитоплазматичними глюкокортикоїдними рецепторами. Цей комплекс потім надходить в ядро клітини і вступає в контакт з відповідаючими на глюкокортикоїди елементами (glucocorticoid response elements – GRE) ДНК у ділянці специфічних генів. В результаті відбувається супресія генів, що кодують транскрипцію запальних білків. Паралельно посилюється синтез ІкВа – інгібітора ключового фактора транскрипції NFκB [196, 220, 230], завдяки чому гальмується утворення специфічних транспортних РНК (тРНК) і скорочуються їх період напіврозпаду. Оскільки тРНК відповідає за регуляцію синтезу і вивільнення протизапальних цитокінів: TNF-альфа, IFN – гама, IL-23, IL-17 і інших, задіяних в реалізації запального процесу при ЗЗК, при впливові ГКЗ рівень їх знижується [148, 222, 259].

Протипухлинний ефект ГКП базується на підвищенні продукції ліпокортинів, що інгібують фосфоліпазу  $A_2$ , зниженні синтезу продуктів метаболізму арахідонової кислоти – циклічних ендопероксидів, простагландинів, тромбогексанів, а також на здатності стабілізувати мембрани лізосом, знижувати продукцію лімфокінів і гальмувати міграцію макрофагів [36, 37, 132, 133].

До класичних глюкокортикоїдних засобів відносяться: преднізолон, б-метилпреднізолон, преднізон, гідрокортизон та інші, які характеризуються високою ефективністю при лікуванні хворих з тяжкими і середньо-тяжкими формами ЗЗК

[136, 138, 148, 179]. Однак їх застосування досить часто супроводжується побічними ефектами [132].

До групи цитостатиків, які використовуються в лікуванні ЗЗК належать *азатіоприн* і *6-меркаптоурин*. Основою дії цитостатика азатіоприну є супресія різних субкласів Т-лімфоцитів, Т-хелперів першого і другого типу (Th1 і Th2). Препарат блокує не лише синтез інтерлейкіну 2 і фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (цитокіну, що бере участь у запальному процесі у кишці), але й ІЛ-4 і ІЛ-10. Неселективність імуносупресивного впливу, повільне настання лікувальної дії, багато побічних ефектів – це істотні недоліки препарату, що значно обмежують можливість його використання [194, 231, 238, 261, 275, 282].

*Метотрексат* також використовується в лікуванні резистентних форм ВК. Механізм дії полягає в тому, що він інгібує фермент дигідрофолатредуктазу, яка бере участь в синтезі фолієвої кислоти, імуномодельюча активність препарату пов'язана з інгібуванням інтерлейкіну-1 і супресією Т-лімфоцитів [101].

*Циклоспорин А* використовується у клінічній практиці для лікування ВК досить недавно. Перевага цього препарату перед іншими імуносупресантами – селективність дії. Він вибірково пригнічує Th1 і синтез цими клітинами ІЛ-2 та інтерферону- $\gamma$ , зменшуючи таким чином цитотоксичність Т-лімфоцитів [221, 241].

Існує один із методів лікування ВК, що пов'язаний з антитілами і фактором некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ). *ФНП- $\alpha$*  – протизапальний цитокін, який відіграє одну із ключових ролей в розвитку запального процесу при ЗЗК. Він викликає активацію макрофагів, підвищує проникність епітелію, активує протеази, викликає деструкцію тканини, стимулює експресію молекул адгезії. На сьогодні в клінічну практику для лікування ВК впроваджуються два види моноклоальних антитіл до ФНП- $\alpha$  – химерні (інфліксімаб) і гуманізовані (адаліумаб) антитіла [161, 162, 224, 228, 229, 252, 266, 267].

Інфліксімаб – це химерне моноклоальне антитіло миші / людини (IgG1) до ФНП- $\alpha$ . Він зв'язує вільні і мембранні ФНП і викликає апоптоз ФНП-продукуючих клітин [174, 177, 188, 189]. Імунні процеси, ініційовані зв'язуванням комплекменту і антитіло-опосередкованої клітинної цитотоксичності, можливо, також

опосередковані взаємодією інфліксимабу та ФНП [192, 203, 232]. Адалімумаб є моноклональним людським антитілом (IgG1) до ФНП- $\alpha$ . І аналогічно інфліксимабу зв'язує вільні й мембранні ФНП і викликає апоптоз ФНП-продукуючих клітин [188, 189, 192, 232].

Останім часом з'явилися публікації про використання у хворих на ВК як *біологічної терапії* не тільки інфліксимабу, але і введення культур мезенхімальних стромальних клітин. Дослідники, які вивчають біологічні препарати, отримують позитивні результати [129].

*Додаткова терапія* включає використання антибіотиків (метронідазол, ципрофлоксацин); ентеросорбцію; корекцію обмінних, коагуляційних і дисбіотичних порушень; екстракорпоральну детоксикацію (гіпербаричну оксигенацію, плазмофорез, гемосорбцію) [41, 60, 76, 123, 215].

До комплексної терапії відносяться *препарати-пробіотики*. Маючи високу спорідненість до рецепторів колоноцитів, представники нормальної кишкової мікрофлори зменшують можливість дії на кишкову стінку патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів. Водночас нормальна автофлора шляхом стимулювального антигенного подразнення слизової оболонки кишечника потенціює механізми загального і локального імунітету [135, 236, 251].

## **1. 5. Таргетні інгібітори протеїнкіназ як потенційні засоби корекції запальних захворювань кишечника**

Останніми роками активно розвивається так звана таргетна терапія злоякісних новоутворень та запальних захворювань кишки. В її основі лежить точковий вплив на певні клітинні рецептори або сигнальні шляхи, які передають інформацію в ядро клітини [64, 279]. Найбільш перспективними мішенями є рецептори ростових факторів – епідермального фактору росту (EGFR), судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), інсуліноподібного фактору росту (IGF1R), фосфатидилінозитол-3-кінази (ФІЗК) I типу, які досить часто гіперекспресуються в пухлинах кишечника.

Фактор росту ендотелію судин індукуює проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин судин, призводить до формування нових капілярів, збільшує проникність судинної стінки, тим самим створюючи необхідні передумови для кращого проникнення кисню і поживних речовин до пухлинних клітин. VEGF активує відповідні рецептори (VEGFR-1, -2 і -3), сигнал від яких проходить через різні сигнальні шляхи, включаючи Akt (протеїнкіназа В) і ERK (extracellular regulated kinase - позаклітинно регульована кіназа) [3]. Таким чином, сигнальний шлях VEGF не тільки сприяє ангіогенезу, а й відіграє важливу роль у таких клітинних процесах, як розмноження, міграція, інвазія пухлинних клітин і пригнічення апоптозу. Фосфатидилінозитол-3-кінази (ФІЗК) І типу продукує фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфат (ФІ(3,4,5)Ф<sub>3</sub>), який у свою чергу залучає до плазматичної мембрани протеїнкіназу Akt (також протеїнкіназа В, ПКВ) та фосфоінозитид-залежну протеїнкіназу 1 PDK1 [182].

Відомо, що EGFR та IGF1R активують сигнальні шляхи PI3K/Akt і далі — NF-κB. EGFR також здатен активувати сигнальний шлях Jak/STAT. PDK1 та Src є ключовими ефекторами шляху PI3K/Akt. Наслідком активації цих сигнальних шляхів, окрім індукції проліферації та виживання, є прозапальний ефект. Загальновідомою є також роль запалення та оксидативного стресу в ініціації та прогресії пухлинного росту та їхній тісний взаємозв'язок [182, 220, 225, 230].

Так, на сьогодні найбільш перспективною в плані широти показань, ефективності, селективності і безпечності для організму є терапія сигнальної трансдукції, а так як основна фракція сигнальних елементів – протеїнкінази, то інгібітори протеїнкіназ є найширшим класом таргетних препаратів (транстузумаб, лапатиніб, рігиксумаб, гефітініб, сунітініб та ін.). Найбільш поширеними (і клінічно апробованими) на сьогодні є інгібітори рецепторів з тирозинкіназною активністю (РТК). Це моноклональні антитіла до таких рецепторів EGFR, VEGF, PDGFR (авастин, транстузумаб), а також низькомолекулярні синтетичні речовини – конкурентні зворотні інгібітори АТФ-зв'язуючого центру РТК (гефітініб, терцена), що характеризуються високою ефективністю і меншою токсичністю у порівнянні з класичними хіміотерапевтичними схемами. Низькомолекулярні інгібітори

рецепторів з тирозинкіназною активністю є перспективними в плані дослідження через такі їх особливості як помірنا специфічність (мультицаргетні препарати), що зумовлює широкий спектр злoякісних «мішеней», а також зручність в плані застосування (пероральне введення) [184, 188, 189, 192, 200, 224, 271].

На хімічному факультеті Київського національного університету імені Тараса Шевченка вже декілька років синтезуються таргетні інгібітори протеїнкіназ, що тестуються на предмет антипроліферативної активності на лініях нормальних і трансформованих клітинах. Похідні піролу (1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон та 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3H-пірол-3-он) МІ-1 і Д1 є одними з таких речовин. За даними літератури, відомо, що похідні піролу МІ-1 та Д1 є малотоксичними щодо системи органів серцево-судинної, видільної, травної, статевої, а також підшлункової залози та печінки при тривалому застосуванні в умовно ефективній (пригнічення пухлинного росту *in vivo*) дозі [11, 87, 90, 99]. Також встановлено, що похідні піролу МІ-1 та Д1 сприяють зменшенню запалення у нирках, підшлунковій залозі, печінці, шлунку, тонкій та товстій кишках, що супроводжує розвиток ДМГ-індукованого раку товстої кишки та CoCl<sub>2</sub>-індукованого оксидативного стресу [11, 33-34, 85-92, 96-99, 154-156, 176, 185, 207].

Таким чином, таргетна терапія є перспективною альтернативою для корекції запальних захворювань кишечника і запобігання переродження клітин в злoякісну, тому подальші пошуки і розробки в цьому напрямку залишаються актуальними.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2. 1. Загальна характеристика речовин використаних у дослідженнях

*5-фторурацил (5-FU)*  $C_4H_3FN_2O_2$  (4-диокси-5-фторпіримідин), виробництва ООО «ЛЭНС-Фарм» (ОАО «ВЕРОФАРМ») Україна, концентрація діючої речовини 50 мг/мл. Даний препарат є антиметаболітом піримідинового ряду, який використовується у лікуванні онкологічних захворювань [140, 165].

Механізм протипухлинної дії 5-фторурацилу (5-ФУ) (рис. 2. 1) пов'язаний з пригніченням фермента тимідилат-синтетази (TS). Активний метаболіт 5-ФУ – конкурує з 5-фтор-2'-дезоксидеоксиуридин-монофосфатом (FdUMP) в активному центрі тимідилат-синтетази [240] і таким чином блокує синтез дезокситимідинмонофосфата (так як атом F у фтор-дезоксидеоксиуридин-монофосфаті не заміщується на  $CH_3$ -групу). В результаті цих складних біохімічних процесів порушується синтез ДНК і утворюється структурно недосконала РНК (дефектні: рРНК (утворення неповноцінних рибосом), мРНК (помилка трансляції), тРНК (порушення транспорту амінокслот), при цьому пригнічується поділ пухлинних клітин [40, 157, 218].

Руйнування 5-ФУ до рівня фторпіримідинових нуклеотидів здійснюється в основному в печінці під дією ферменту дигідропіримідин-дегідрогенази (DPD), рівень якого обумовлює токсичність 5-ФУ. Повний дефіцит DPD може бути асоційований з церебральною дисфункцією. Знижена активність DPD не супроводжується якими-небудь клінічними проявами; однак, при лікуванні 5-ФУ у таких пацієнтів спостерігаються найважчі побічні реакції [280]. Більшість, випадків дефіциту DPD пояснюють інактивуючою мутацією у відповідному гені, мутації DPD можуть розташовуватися у будь-якій частині гена, тому для проведення молекулярного аналізу потрібно повне секвенування гена [65, 66].

Як правило, 5-ФУ застосовують внутрішньовенно, внутрішньоартеріально (найменш виражені побічні ефекти), іноді перорально (рак шлунку) та у вигляді

мазі. На сьогодні існують чимало препаратів попередника даної сполуки (капецитабін) для перорального застосування. Також, 5-ФУ застосовують при новоутвореннях сполучнотканинного і епітеліального походження: рак шлунку, стравоходу, підшлункової залози, печінки і жовчного міхура, тонкої, товстої, прямої кишок, молочної залози, яєчників та при епітеліомах, базаліомах, гіперкератозах. Лімітуючою токсичністю 5-ФУ є порушення з боку системи травлення та пригнічення гемопоезу. За глибиною ураження особливо виділяється тонка кишка, потім товста кишка і шлунок [149].

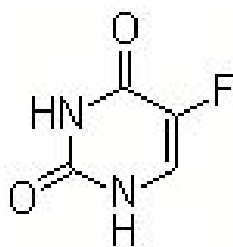


Рис. 2. 1. 5-фторурацил (5-ФУ)  $C_4H_3FN_2O_2$

*Преднізолон (Prednizolone)  $C_{12}H_{28}O_5$*  (рис. 2. 2) виробництва ПрАТ «БІОФАРМА» Україна, концентрація діючої речовини 30 мг/мл. Даний препарат є дегідрованим аналогом гідрокортизону, який має у 3-4 рази активнішу протизапальну дію, менше затримує в організмі  $Na^+$ , а отже, зменшує побічні впливи.

Основний механізм дії преднізолону: гальмування дозрівання імунокомпетентних лімфоцитів, блокада в осередках запалення звільнення арахідонової кислоти, запобігання утворення медіаторів запалення, зменшення проникності судин, вплив на тканинний фібриноліз [269, 294].

Глюкокортикоїдний препарат (ГКП) – преднізолон широко використовується в сучасній медицині завдяки своїм протизапальними і імуносупресорними властивостями. Це поставило його у ряд сильнодіючих препаратів, незамінних у ревматології, алергології, онкології, гематології, гастроентерології та інших галузях медицини [143, 144].

ГКП застосовують у лікуванні запальних процесів. При введенні парентерально ГКП діють системно. Місцево вони застосовуються у вигляді зрошень, клізм, аерозолів. ГКП також застосовуються при таких захворюваннях, як запальні захворювання суглобів (ревматоїдний артрит); гострий ревматизм; хвороба Аддісона; гостра недостатність кори надниркових залоз; адреногенітальний синдром; бронхіальна астма; астматичний статус; гострі та хронічні захворювання, що потребують швидкого підвищення концентрації глюкокортикостероїдів в організмі (підвищена чутливість до лікарських засобів, сироваткова хвороба, кропив'янка, алергічний риніт, підвищена чутливість до хімічних речовин, набряк Квінке); гепатит; печінкова кома; тяжкі форми неспецифічного виразкового коліту і хворобі Крона; гіпоглікемічні стани; ліпоїдний нефроз; захворювання кровотворної системи (агранулоцитоз, різні форми лейкозів, тромбоцитопенічна пурпура, гемолітична анемія); хвороба Ходжкіна; дифузні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, дерматоміозит, поліміозит, вузликосий періартеріїд та інші системні васкуліти); шкірні захворювання (пухирчатка, екзема, ексфолювативний дерматит, псоріаз); захворювання очей (іридоцикліт, увеїт, хоріоїдит); мала хорея, астматичний бронхіт, нефротичний синдром.

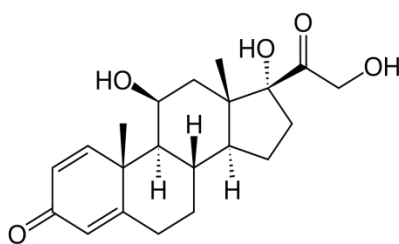


Рис. 2. 2. Преднізолон (Prednisolone)  $C_{12}H_{22}O_5$

Традиційно ГКП застосовуються при тяжкому перебігу ВК і формах середньої важкості. Вони поєднуються з прийомом препаратів 5-аміносаліцилової кислоти. Якщо пошкодження ізольовані межами прямої кишки, обмежуються ректальним введенням преднізолону. При більш великому ураженні призначають преднізолон 20-40 мг на добу. Поліпшення настає зазвичай протягом 1-2 тижнів, і

тоді переходять на сульфасалазин і поступово протягом 2-3 місяців "йдуть" від преднізолону до повного скасування [62, 110].

За даними літературних джерел, тривале застосування глюкокортикоїдів має ряд побічних ефектів (порушення балансу кальцію, обміну вітаміну D3, секреції гормону паращитовидних залоз) [157, 166, 171, 195, 197, 213, 226], що призводить до розвитку окисного стресу, вільнорадикального пошкодження органів травної системи [102, 122, 167], а також розвитку глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу [214].

Похідне піролу 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон (МІ-1) (рис. 2. 3) та похідне піролу 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3H-пірол-3-он (Д1) (рис. 2. 4), були синтезовані методом *in silico* дизайну науково-виробничим хіміко-біологічним центром Київського національного університету імені Тараса Шевченка як інгібітори протеїнкіназ. Дані сполуки завдяки просторовій структурі молекули можуть взаємодіяти з АТФ-зв'язуючим центром тирозинових протеїнкіназ [47, 200, 223] і слугувати їх ефективними блокаторами [33, 120, 288]. При дослідженні похідних піролу МІ-1 і Д1 *in vitro* показано його виражену антипроліферативну активність на лініях трансформованих [34, 120, 207] і ракових клітин [90, 247].

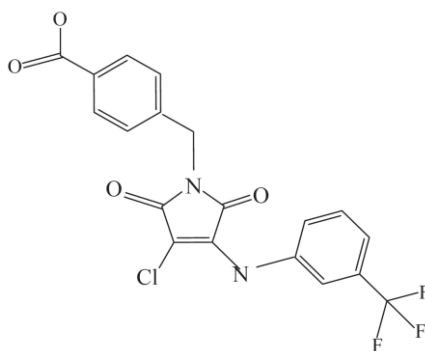


Рис. 2. 3. Похідне піролу 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон

При дослідженні похідних піролів МІ-1 і Д1 у мінімальній концентрації 10<sup>-8</sup> моль/л і 10<sup>-6</sup> моль/л відповідно спостерігалось зменшення проліферативної активності трансформованих клітин в культурі, при концентрації похідного піролу

MI-1 у  $10^{-6}$  моль/л відбувалося пригнічення клітинного росту, при дозі похідного піролу MI-1 у  $10^{-4}$  моль/л та Д1 у  $10^{-6}$  моль/л спостерігався максимальний ефект, при якому пухлинні клітини гинуть. Найбільш показовими виявилися результати культивування клітинної лінії HCT-116, SW-620 (рак товстої кишки людини) за умов дії похідного піролу MI-1 та HCT-15 (колоректальний рак людини) за умов похідного піролу Д1 [120]. Так як, відомо, що сигнальні шляхи запалення та канцерогенезу мають спільні ланки, зокрема NF $\kappa$ B [196]. Тому для дослідження протизапальної активності похідних піролів MI-1 і Д1 було обрано модель експериментального виразкового коліту (ацет-індукованого (виразкового) коліту).

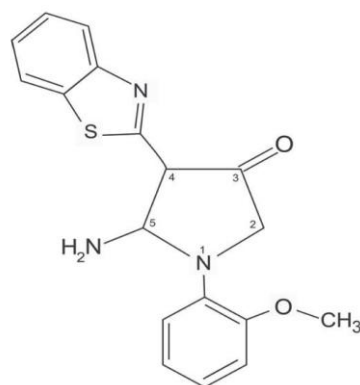


Рис. 2. 4. Похідне піролу 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3Н-пірол-3-он (Д1)

## 2. 2. Опис експериментів

Дослідження підгострої токсичності похідних піролів у порівнянні з 5-фторурацилом проводили на 85 білих нелінійних щурах-самцях з середньою масою тіла 104 г. Щурів утримували в умовах віварію на стандартному харчовому раціоні та водному режимі при нормальному світловому дні.

Вплив похідного піролу MI-1 та Д1 у різних дозах, та порівняння їх з впливом 5-фторурацилу на морфо-функціональний стан товстої кишки щурів вивчали за умов дії протягом 14 днів (табл. 2. 1). Досліджувані речовини вводили щоденно натще. Похідне піролу MI-1 у дозах 2,7 мг/кг (умовно ефективна) [87], 13,5 мг/кг (5-кратна від ефективної) та 27 мг/кг у дозах (10-кратна від ефективної) та похідне

піролу Д1 у дозах 2,3 мг/кг (умовно ефективна) [87], 11,5 мг/кг (5-кратна від ефективної) та 23 мг/кг (10-кратна від ефективної) вводили розчиненими у соняшниковій олії, що містить 15% ДМСО (всього 0,1 мл) per os, що за умов повного всмоктування створюють концентрації в крові  $10^{-4}$ М,  $5 \times 10^{-4}$ М та  $10 \times 10^{-4}$ М відповідно. 5-ФУ вводили внутрішньоочеревинно у дозах 0,86 мг/кг, 4,3 мг/кг, 8,6 мг/кг, що за умов повного всмоктування створюють концентрації в крові  $10^{-4}$ М,  $5 \times 10^{-4}$ М,  $10 \times 10^{-4}$ М (умовно ефективна) [87] відповідно та 45 мг/кг (5 кратна від ефективної). Контрольні тварини отримували олію, що містить 15% ДМСО (всього 0,1 мл). Тварин забивали через 1 добу після останнього введення речовин шляхом інгаляції  $\text{CO}_2$  з наступною цервікальною дислокацією.

Таблиця 2. 1.

**Схема експерименту:**

I група	Дослідний контроль (n=8)
II група	МІ-1 у дозі 2,7 мг/кг (n=5)
III група	МІ-1 у дозі 13,5 мг/кг (n=7)
IV група	МІ-1 у дозі 27 мг/кг (n=7)
V група	Д1 у дозі 2,3 мг/кг (n=7)
VI група	Д1 у дозі 11,5 мг/кг (n=7)
VII група	Д1 у дозі 23 мг/кг (n=7)
VIII група	5-ФУ у дозі 0,86 мг/кг (n=7)
IX група	5-ФУ у дозі 4,3 мг/кг (n=7)
X група	5-ФУ у дозі 8,6 мг/кг (n=7)
XI група	5-ФУ у дозі 45 мг/кг (n=7)

Дослідження ефектів похідних піролів МІ-1 та Д1 за умов експериментального коліту [248] проводили протягом 2 тижнів на 61 білих лабораторних нелінійних щурах-самцях з середньою масою 213 г та на 61 щурах-самках з середньою масою 208 г. Тварин утримували, як і в попередньому

експерименті. Модель експериментального виразкового коліту відтворювали 2-кратним ректальним введенням 1 мл 4 % розчину оцтової кислоти з інтервалом в 1 тиждень. Попередньо тваринам очищали товсту кишку шляхом ректального введення 2-3 мл фіз. розчину з наступним масажем нижньої частини черева для полегшення випорожнення за 10-15 хв до введення оцтової кислоти. МІ-1 у дозі 2,7 мг/кг та Д1 у дозі 2,3 мг/кг вводили щоденно інтрагастрально, розчиненими у соняшниковій олії, що містить 15 % ДМСО (всього 0,1 мл). Преднізолон (ПрАТ «БІОФАРМА», Україна, розчин для ін'єкції) у дозі 0,7 мг/кг [269], що відповідає концентрації  $10^{-4}$ М у крові є терапевтично ефективним, вводили щоденно внутрішньоочеревинно розведеним у фізіологічному розчині (табл. 2. 2). Перше введення сполук здійснювали через 2 години після першого введення оцтової кислоти. Контрольні тварини отримували відповідні розчинники. Щурів умертвляли через 1 добу після останнього введення речовин шляхом інгаляції з  $\text{CO}_2$  та наступною цервікальною дислокацією.

Таблиця 2. 2.

**Схема експерименту:**

I група	Дослідний контроль (n=5)
II група	Експериментальний коліт (n=7)
III група	Коліт + Д1 (n=7)
IV група	Коліт + МІ-1 (n=7)
V група	Коліт + Д1 + МІ-1 (n=7)
VI група	Коліт + преднізолон (n=7)
VII група	Коліт + преднізолон + Д1 (n=7)
VIII група	Коліт + преднізолон + МІ-1 (n=7)
IX група	Коліт + преднізолон + Д1 + МІ-1 (n=7)

Дослідження були проведені відповідно до загальноприйнятих біоетичних норм гуманного поводження з лабораторними тваринами згідно з національними та міжнародними положеннями стосовно проведення експериментальних робіт

(«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).

## 2. 3. Методи дослідження

**2. 3. 1. Макроскопічні.** При розтині досліджених тварин виділяли товсту кишку, розтинали її по лінії прикріплення очеревини, промивали у фізіологічному розчині, і аналізували внутрішню поверхню слизової оболонки. Стан слизової оболонки товстої кишки оцінювали за 10 бальною шкалою [268]. При оцінці макропошкоджень слизової оболонки вважали: 0 – відсутність пошкоджень; 1 – локалізована гіперемія, без виразки; 2 – виразка без гіперемії або потовщення стінки кишки кишки; 3 – виразка із запаленням в одному місці; 4 – два або більше сайтів виразки / запалення; 5- великі сайти пошкодження завдовжки більше 1 см по всій довжині товстої кишки ; 6-10 пошкодження більше 2 см по всій довжині товстої кишки, де оцінка на 1 бал збільшується по кожному додатковому 1 см ушкодження [268].

**2. 3. 2. Гістологічні.** Для гістологічного аналізу використовували парафінові зрізи висхідної і низхідної ободової, сліпої і прямої кишки. Зразки тканин товстої кишки фіксували у 10% нейтральному сольовому формаліні протягом 2 тижнів. Фіксований матеріал після відмивання у проточній воді протягом 2 год заливали в парафін:

### 1. Зневоднення у спиртах зростаючої концентрації:

- спирту по 3 год;
- спирт на ніч;
- , та абсолютний спирт по 1,5 год.

### 2. Заливали у парафін:

- витримували у 2-х порціях хлороформу по 10 хв;

- занурювали у суміші хлороформу і парафіну (2:1) на 20 хв; С
- занурювали у суміші тих же речовин (1:2) при температурі +3 С на 30 хв;
- переміщали об'єкти у рідкий парафін при - С на 45 хв;
- заливали у розплавлений парафін з застиганням у вигляді блоків [30, 80, 107, 125].

Зрізи тканин виготовляли на санному мікротомі товщиною 5-7 мкм і переміщували на предметні скельця. Потім препарати забарвлювали гематоксилін-еозином по стандартній методиці:

1. депарафінували у 2 порціях бензолу по 15 хв;
2. по 5 хв;
3. промивали у 2 порціях дистильованої води по 5 хв;
4. забарвлювали гематоксиліном Бюмера 2 хв;
5. промивали у водопровідній воді;
6. диференціювали у підкисленому спирті до 4 сек;
7. промивали у водопровідній воді до посиніння препарату  $\approx$  5 хв;
8. промивали у дистильованій воді;
9. дофарбовували 0,5% водним розчином еозину 30 сек;
10. по 1 сек та абсолютний спирт (100°) 5 хв;
11. проводили через 3 порції бензолу по 5 хв;
12. заключали під покривне скло у канадський бальзам [30, 80, 95, 125].

**2. 3. 3. Морфометричні.** Гістологічні препарати аналізували на світлооптичному рівні за допомогою мікроскопів Bresser Researcher Trino (Bresser, Germany) та Olympus BX41 (Olympus Europe GmbH, Японія) при збільшенні X100 та X400. Кольорові мікрофотографії отримували за допомогою цифрової фотокамери Olympus C-5050 Zoom (Olympus Europe GmbH, Японія) та

програми Olympus DP-Soft 3.2 для фотознімків при тих же збільшеннях. Стан слизової оболонки товстої кишки оцінювали за 11 бальною шкалою згідно [173] на світлооптичному рівні. При оцінці стану слизової оболонки кількість балів обчислювали як: 0 балів – норма; 0-3 бали – втрата архітектури слизових оболонок (0 – відсутня, 1 – слабо помірно, 2 – помірно, 3 – значна); 0-3 бали – клітинна інфільтрація (0 – відсутня, 1 – слабо помірно, 2 – помірно, 3 – значна); 0-3 бали – мязове потовщення (0 – відсутня, 1 – слабо помірно, 2 – помірно, 3 – значна); 0-1 бал – формування крипт абсцесів (0 – відсутні, 1 – наявні); 0-1 бал – виснаження келихоподібних крипт (0 – відсутні, 1 – наявні) [173]. Оцінювали стан мікроциркуляторного русла (наявність та вираженість розширення (звуження) кровоносних та лімфатичних капілярів, еритростаз, лімфопедезу, крововиливів, крово- та лімфостазів). Морфометричні дослідження проводили за допомогою програми WCIF ImageJ. Вимірювали у препаратах товстої кишки: товщину слизової оболонки (мкм), глибину та ширину крипт (мкм), висоту колоноцитів (мкм), площу поперечного перетину келихоподібних клітин та ядер колоноцитів (мкм<sup>2</sup>), підраховували відносну кількість келихоподібних клітин (%) та мітотичний індекс (%). Здійснювали по 5 вимірів кожного параметру на 1 поле зору, у 5 полях зору на 1 тварину (всього 25 вимірів кожного параметру на 1 тварину), кількісні параметри (відносна кількість біфуркаційних крипт, мітотичний індекс, відносна кількість келихоподібних клітин) обчислювали на 200 клітин (крипт). Загальний стан тканини (рівень запального процесу, стан судинного русла) оцінювали по всьому препарату (4-8 зрізів [4]).

**2. 3. 4. Методи статистичного аналізу.** Статистичну обробку експериментальних даних здійснювали методами варіаційної статистики 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 F-критерію Фішера, а також за допомогою U-тесту Манна-Уїтні. Різниця між значеннями показників, що порівнювались, вважалась вірогідною при  $p \leq 0,05$  [4, 134].

## РОЗДІЛ 3

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 3. 1. Порівняльний аналіз впливу похідних піролу MI-1 і Д1 із впливом 5-фторурацилу на слизову оболонку різних відділів товстої кишки щурів

*3. 1. 1. Вплив похідного піролу MI-1 різної концентрації на морфофункціональний стан різних відділів товстої кишки щурів.* На гістологічних препаратах слизова оболонка товстої кишки щурів контрольної групи має типову гістологічну структуру, характерну для даного виду піддослідних тварин, без ознак патологічних процесів (рис. 3.1.) [112]. Морфометричні дані представлено у таблицях 3.1. - 3.12.

Таблиця 3.1.

#### Морфометричні показники слизової оболонки сліпої кишки щурів за умов дії різних доз похідного піролу MI-1 (M±SD)

	Контроль	MI-1 2,7 мг/кг	MI-1 13,5 мг/кг	MI-1 27 мг/кг
товщина слизової оболонки, мкм	482,7±33,0	505,8±90,6	545,8±71,1	575,7±111,2
глибина крипт, мкм	204,5±58,3	223,5±45,0	194,4±21,4	218,6±41,2
ширина крипт, мкм	28,9±4,4	38,6±5,6	29,5±3,6	28,8±5,0
висота колоноцитів, мкм	12,9±1,6	15,9±3,0*	12,5±2,0	14,1±1,8
площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>	15,8±3,4	19,9±1,8	13,3±2,0	14,3±2,8
площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	102,0±21,6	99,6±9,6	90,6±24,6	94,6±19,4
відносна кількість келихоподібних клітин, %	19,4±2,0	26,6±7,0	29,0±3,6*	25,0±4,8
міготичний індекс, %	2,4±0,6	5,0±1,6	2,3±0,4	2,7±0,8
відносна кількість біфуркаційних крипт, %	4,1±1,0	5,0±1,0	4,6±1,2	4,0±1,6

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

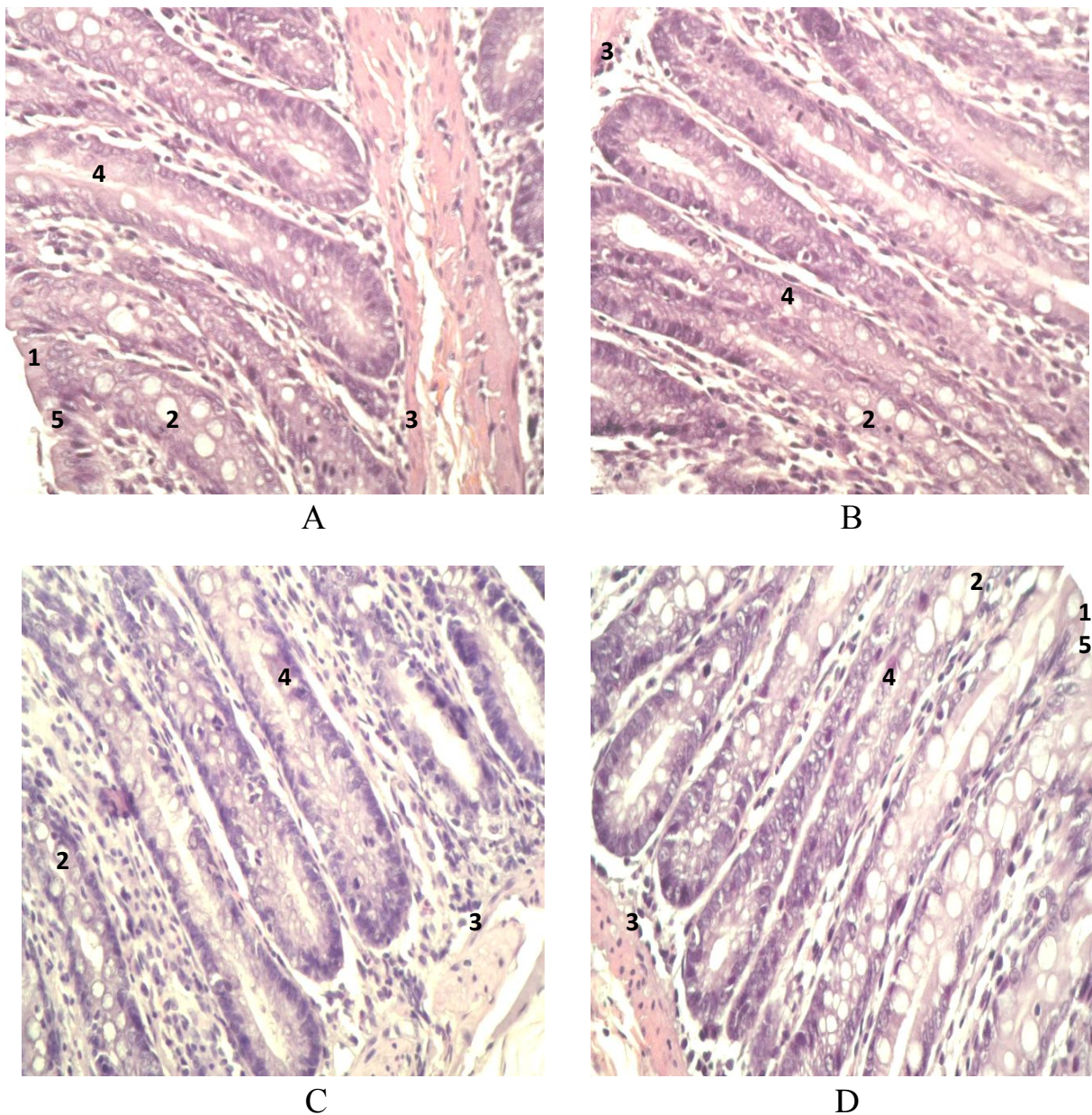


Рис. 3. 1. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів контрольної групи (1. – епітеліальна пластинка, 2. – келихоподібні клітини, 3. – м’язова пластинка слизової оболонки, 4. – крипти, 5. – колоноцити). Зabarвлення гематоксилін-еозин. Збільшення X400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

При дії похідного піролу МІ-1 у ефективній дозі (2,7 мг/кг) [87] протягом 14 днів патологічних змін слизової оболонки товстої кишки не спостерігається, окрім її сліпого відділу, де має місце розширення кровоносних капілярів (рис. 3.2.) та незначне злущення епітелію. Значення морфометричних показників висхідної

ободової, низхідної ободової, прямої кишки вірогідно не відрізняються від

Таблиця 3. 2.

**Морфометричні показники слизової оболонки висхідної ободової кишки щурів за умов дії різних доз похідного піролу MI-1 (M±SD)**

	Контроль	MI-1 2,7 мг/кг	MI-1 13,5 мг/кг	MI-1 27 мг/кг
товщина слизової оболонки, мкм	618,4±177,2	584,3±91,8	610,8±103,4	605,5±37,0
глибина крипт, мкм	251,0±50,8	230,6±35,0	239,1±47,2	192,7±33,6*
ширина крипт, мкм	27,6±4,0	27,1±2,0	29,4±1,4	26,1±1,6
висота колоноцитів, мкм	16,3±2,4	16,6±2,2	16,7±1,2	16,6±2,6
площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>	26,1±3,0	25,0±3,0	25,1±1,4	24,0±1,8
площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	78,2±37,2	93,8±13,4	73,7±15,2	77,4±18,2
відносна кількість келихоподібних клітин, %	26,2±2,6	25,7±2,6	26,6±2,6	26,0±2,4
міготичний індекс, %	3,5±0,4	3,2±0,8	4,5±0,4*	4,0±0,8
відносна кількість біфуркаційних крипт, %	4,2±0,8	4,2±0,6	5,0±1,0	4,4±1,0

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

Таблиця 3. 3.

**Морфометричні показники слизової оболонки низхідної ободової кишки щурів за умов дії різних доз похідного піролу MI-1 (M±SD)**

	Контроль	MI-1 2,7 мг/кг	MI-1 13,5 мг/кг	MI-1 27 мг/кг
товщина слизової оболонки, мкм	636,8±81,6	717,0±81,6	658,3±75,2	642,4±34,2
глибина крипт, мкм	247,0±19,2	244,9±35,0	292,2±10,8	272,0±65,5
ширина крипт, мкм	28,9±3,2	28,6±2,5	27,9±1,6	33,3±1,1
висота колоноцитів, мкм	18,0±1,5	16,6±0,9	12,2±0,3*	18,8±6,6
площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>	27,7±2,3	27,1±2,2	22,6±4,2	28,5±8,6
площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	88,6±26,7	109,2±34,1	80,3±7,6	73,7±29,7
відносна кількість келихоподібних клітин, %	25,5±2,6	26,7±4,0	25,5±1,0	25,0±2,0
міготичний індекс, %	5,3±0,9	5,7±0,5	5,5±1,0	5,0±1,4
відносна кількість біфуркаційних крипт, %	5,2±1,1	5,5±1,2	6,5±1,0	5,0±1,4

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

3.1.), що може свідчити про посилення їх функціональної активності, яке є ознакою активації адаптаційних процесів у слизовій оболонці [107].

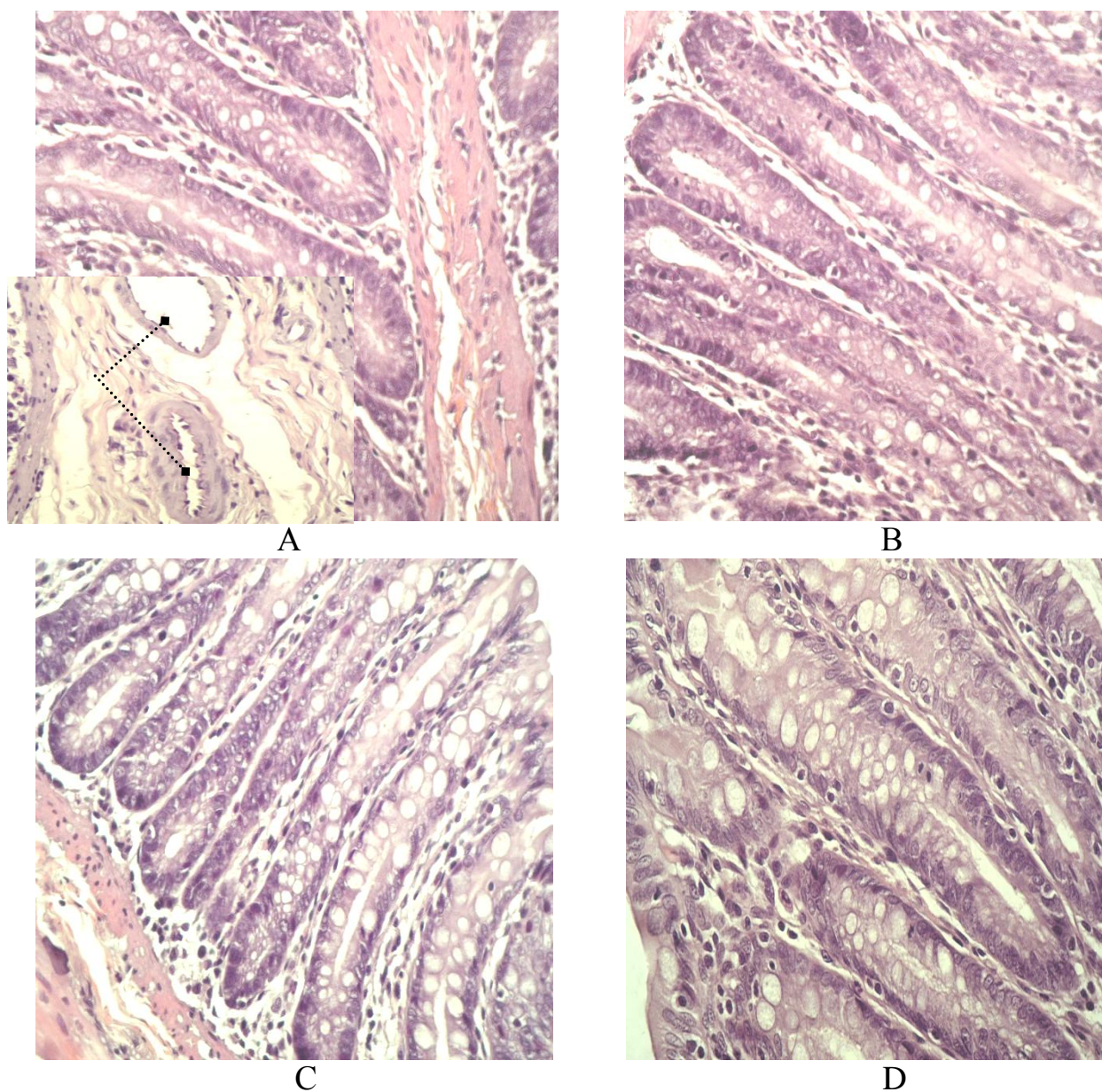


Рис. 3. 2. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів після дії похідного піролу МІ-1 у дозі 2,7 мг/кг (пунктирними стрілками показані розширення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

Вплив 5-кратної дози похідного піролу МІ-1 (13,5 мг/кг) спричиняє появу невеликих розширень кровоносних капілярів у сліпій і висхідній ободовій кишках,

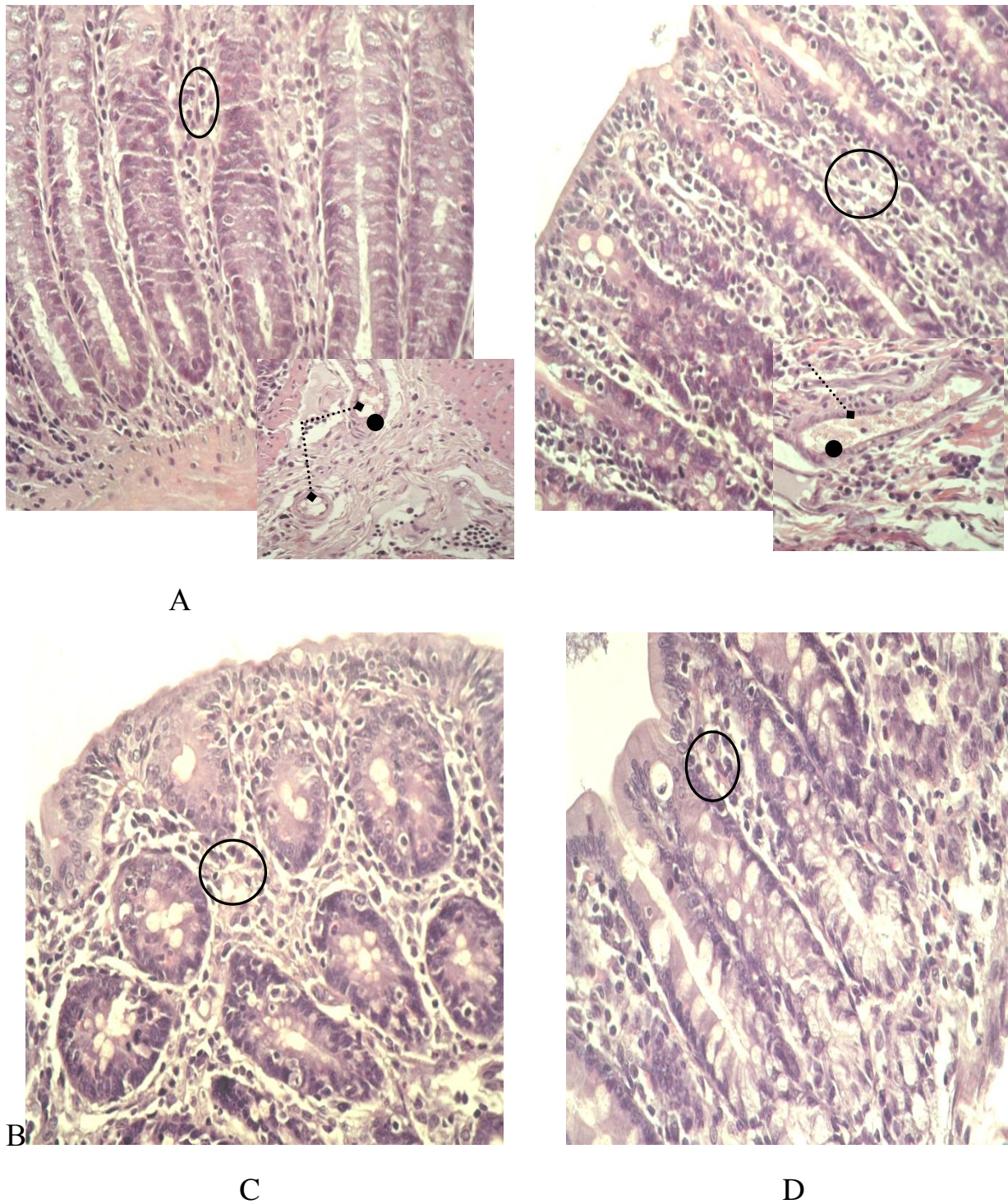


Рис. 3.3. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів після дії похідного піролу MI-1 у дозі 13,5 мг/кг (пунктирними стрілками розширення судин, колами – скупчення лейкоцитів, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення X400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

незначну інфільтрацію лімфоцитами власної пластинки слизової оболонки у всіх досліджуваних відділах товстої кишки (сліпа, висхідна ободова, низхідна ободова

та пряма кишки) (рис. 3.3.). При дії МІ-1 у даній дозі вірогідно збільшуються мітотичний індекс у криптах висхідної ободової кишки на 28,5 % (табл. 3.2), що є ознакою посиленої проліферації, відносна кількість келихоподібних клітин сліпої кишки на 49,4 % (табл. 3.1.), що є ознаками посиленого слизоутворення як адаптивної реакції, та зменшується висота колоноцитів низхідної ободової кишки на 32,2 % (табл. 3.3.), що може свідчити про певне пригнічення функціональної активності колоноцитів [38, 119].

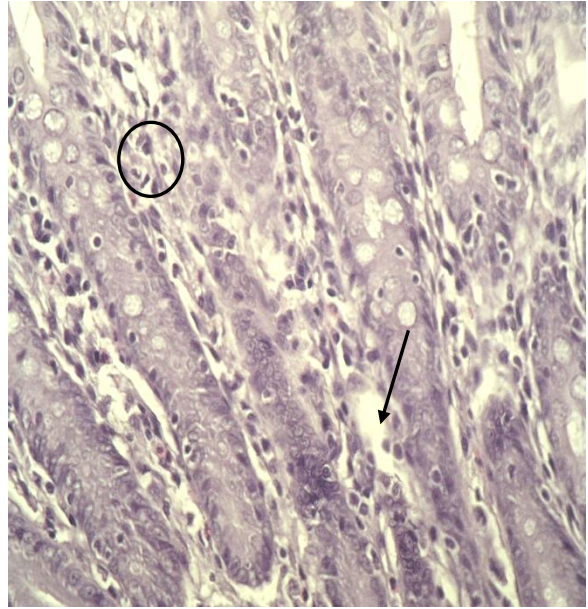
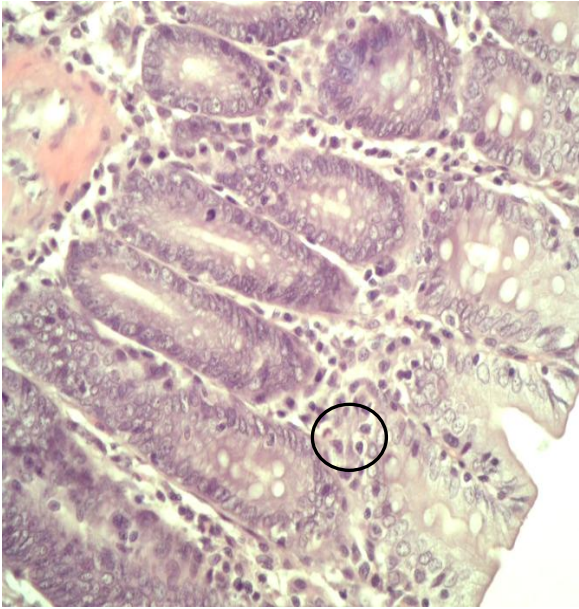
Таблиця 3. 4.

**Морфометричні показники слизової оболонки прямої кишки щурів за умов дії різних доз похідного піролу МІ-1 (M±SD)**

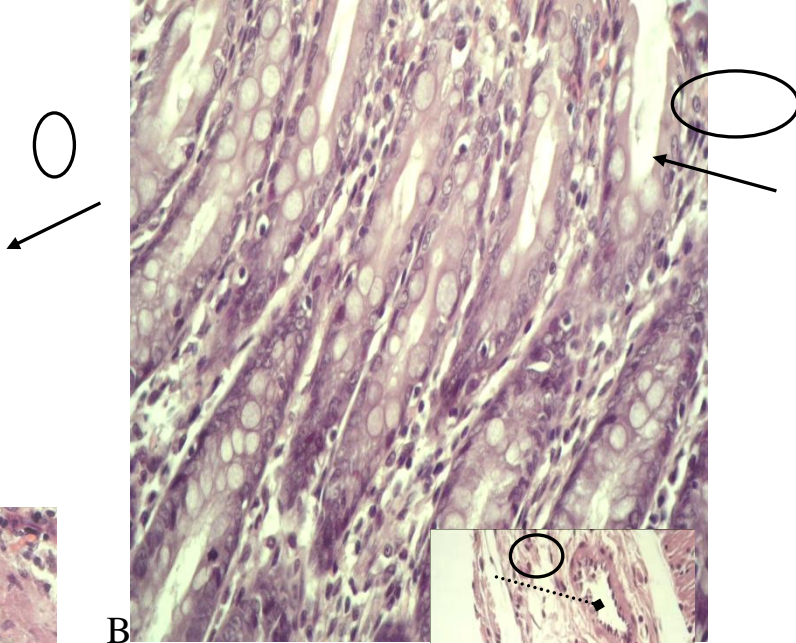
	Контроль	МІ-1 2,7 мг/кг	МІ-1 13,5 мг/кг	МІ-1 27 мг/кг
товщина слизової оболонки, мкм	680,9±99,0	763,3±128,5	743,7±111,1	718,7±61,8
глибина крипт, мкм	243,6±22,5	262,3±26,0	242,9±28,4	234,0±53,3
ширина крипт, мкм	31,2±3,8	26,6±2,3	28,6±2,7	26,0±1,4*
висота колоноцитів, мкм	13,6±2,4	12,6±1,6	14,6±2,8	12,6±3,1
площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>	19,8±2,8	17,7±1,6	19,9±2,0	20,3±4,5
площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	77,9±44,4	95,9±19,7	78,3±18,6	74,2±9,9
відносна кількість келихоподібних клітин, %	23,8±4,6	24,2±4,0	24,2±4,0	25,8±1,9
мітотичний індекс, %	5,8±1,1	5,5±2,6	5,5±0,8	5,6±0,8
відносна кількість біфуркаційних крипт, %	4,8±0,8	5,5±1,2	5,5±1,1	5,0±1,5

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

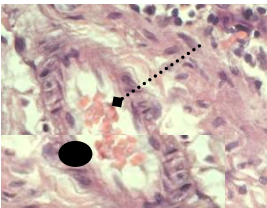
При дії 10-кратної дози похідного піролу МІ-1 (27,0 мг/кг) спостерігається незначна інфільтрація лімфоцитами власної пластинки слизової оболонки, набряк висхідної ободової, низхідної ободової та прямої кишки, а також незначні розширення кровоносних капілярів, збільшене їх кровонаповнення та подекуди пристінкові тромби у низхідній ободовій кишці, що є ознаками запалення. У серозному шарі низхідної ободової і прямої кишках також спостерігається незначна інфільтрація лімфоцитами і розширення капілярів (рис. 3.4.). Іноді зустрічається



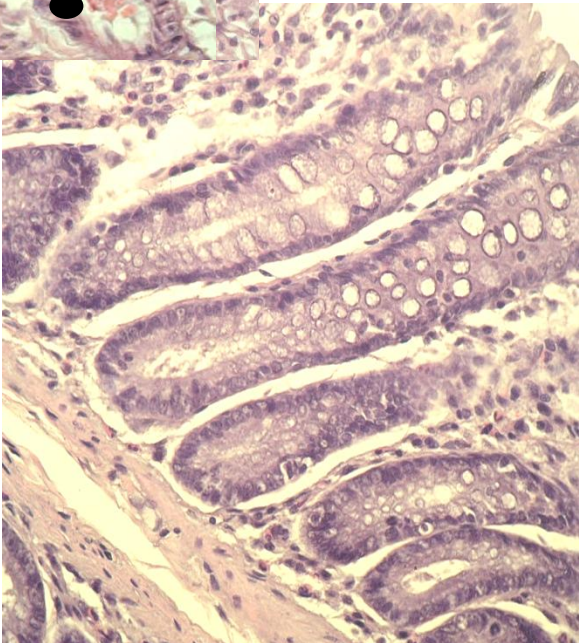
A



B



Серозна оболонка



С

D

Рис. 3. 4. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів після дії похідного піролу МІ-1 у дозі 27 мг/кг (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, колами – скупчення лейкоцитів, чорною крапкою – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

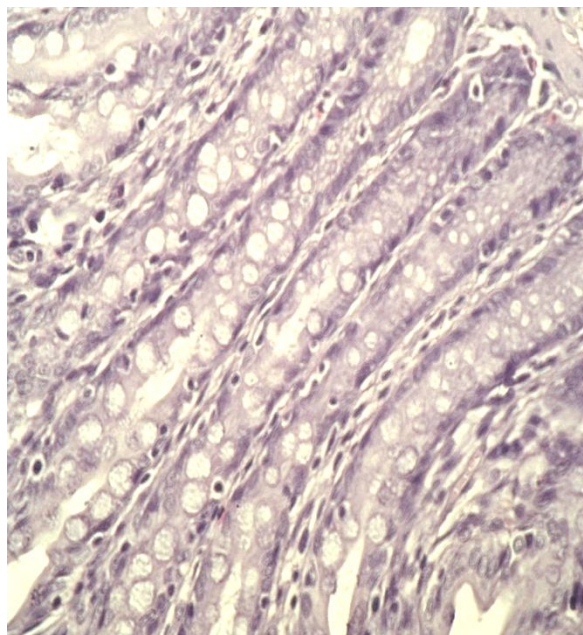
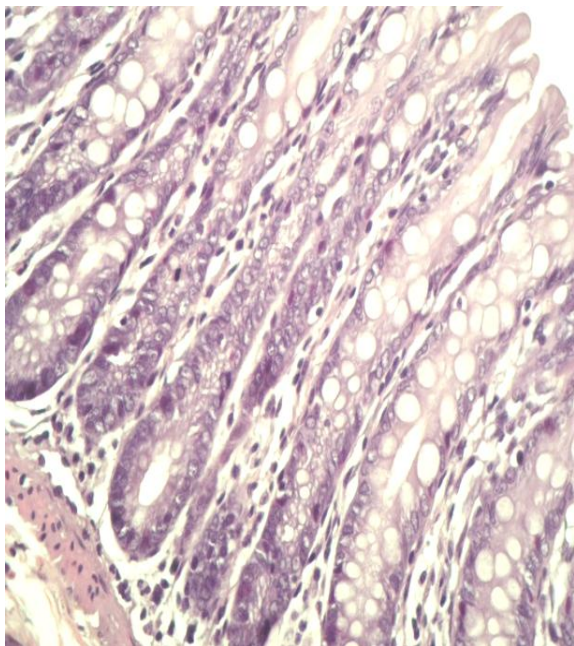
деяке збільшення лімфатичних фолікул. У порівнянні з показниками контрольної групи достовірно зростає глибина крипт висхідної ободової кишки на 23 % (табл. 3.2.), що є пристосувальною реакцією, та зростає ширина крипт прямої кишки на 16,6 % (табл. 3.4.), що може бути наслідком набряку [9].

Таким чином, ефекти похідного піролу 1-(4-СІ-бензил)-3-СІ-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1Н-пірол-2,5-діон (МІ-1) у слизовій оболонці товстої кишки нарастають дозозалежно. Так незначні ознаки запалення з'являються при дії 5-кратної дози, і збільшенням дози нарастають. При цьому компенсаторні процеси виражені за дії досліджуваної сполуки у 5-кратній від ефективної дози. Крім того, компенсаторні процеси більш виражені у верхніх відділах товстої кишки (сліпа, висхідна ободова), тоді як у нижніх відділах (низхідна ободова, пряма) має місце пригнічення функціональної активності слизової, що узгоджується з даними літератури [11, 87, 99].

**3. 1. 2. Вплив похідного піролу Д1 різної концентрації на морфофункціональний стан товстої кишки щурів.** За дії похідного піролу Д1 у ефективній дозі (2,3 мг/кг) [87] протягом 14 діб, як і при дії МІ-1 у такій же дозі патологічних змін слизової оболонки товстої кишки не спостерігається (рис. 3.5.). Морфометричні показники слизової оболонки вірогідно не відрізнялися від контрольних (табл. 3.5. – 3.8.).

Вплив 5-кратної дози похідного піролу Д1 (11,5 мг/кг) спричиняє у низхідній кишці набряк, незначну інфільтрацію лімфоцитами власної пластинки слизової

оболонки та подекуди розростання лімфоїдної тканини у підслизовій основі. А також, виражені зміни судинного русла – розширення кровоносних капілярів сліпої, висхідної ободової, низхідної ободової і прямої кишки та збільшене їх кровонаповнення у низхідній ободової і прямій кишці, розширення і збільшене кровонаповнення артерій і вен дрібного калібру та поява тромбів, незначних стазів у низхідній ободовій кишці. У сліпій і прямій кишці спостерігається лімфоінфільтрація серозної оболонки, у прямій кишці потовщення її м'язового шару (рис.3.6.). Порівняно з контролем має місце зростання мітотичного індексу у висхідній ободовій кишці на 37 % (табл. 3.6.) та товщини слизової оболонки низхідної ободової кишки на 25,7 % (табл. 3.7.). Такі зміни свідчать про інтенсивність процесів проліферації [119].



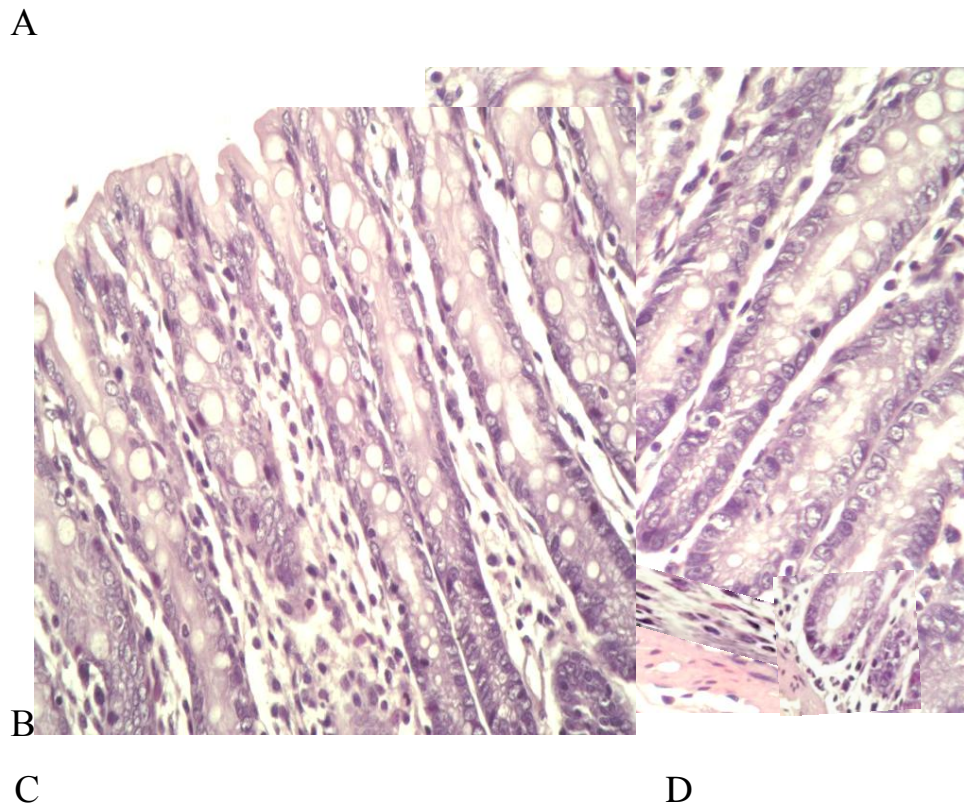
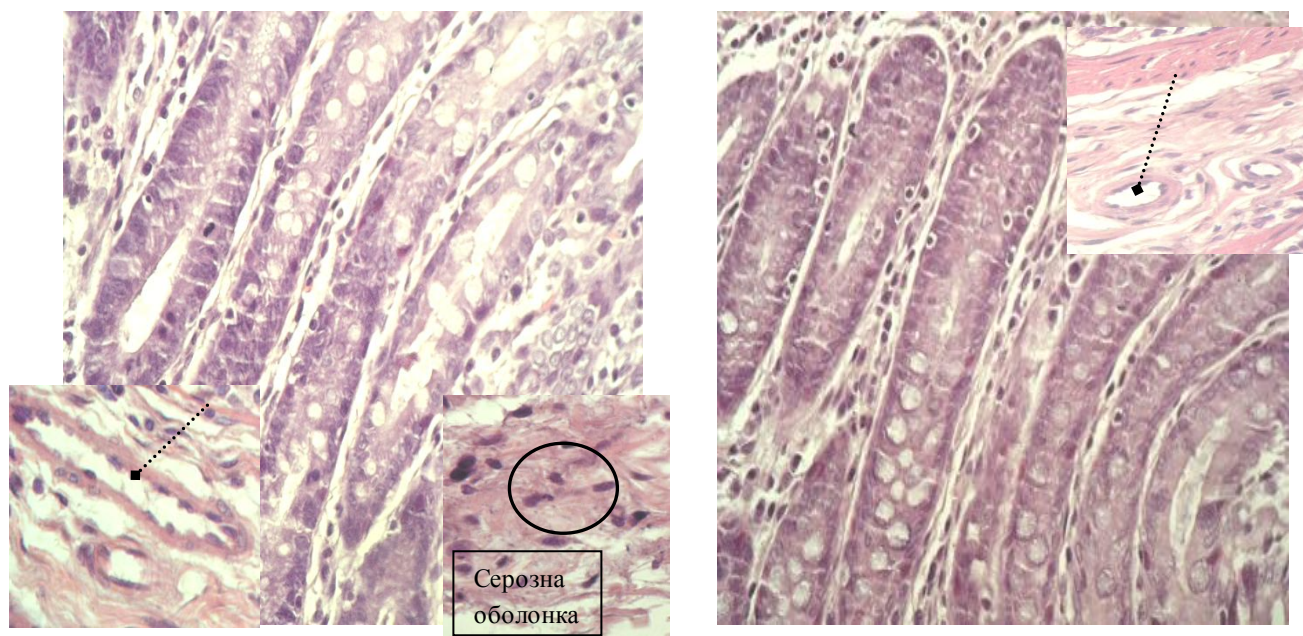


Рис. 3. 5. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів після дії похідного піролу Д1 у дозі 2,3 мг/кг. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

При дії 10-кратної дози похідного піролу Д1 (23,0 мг/кг) у слизовій оболонці помітна незначна лімфо-інфільтрація слизової оболонки сліпої, висхідної ободової і



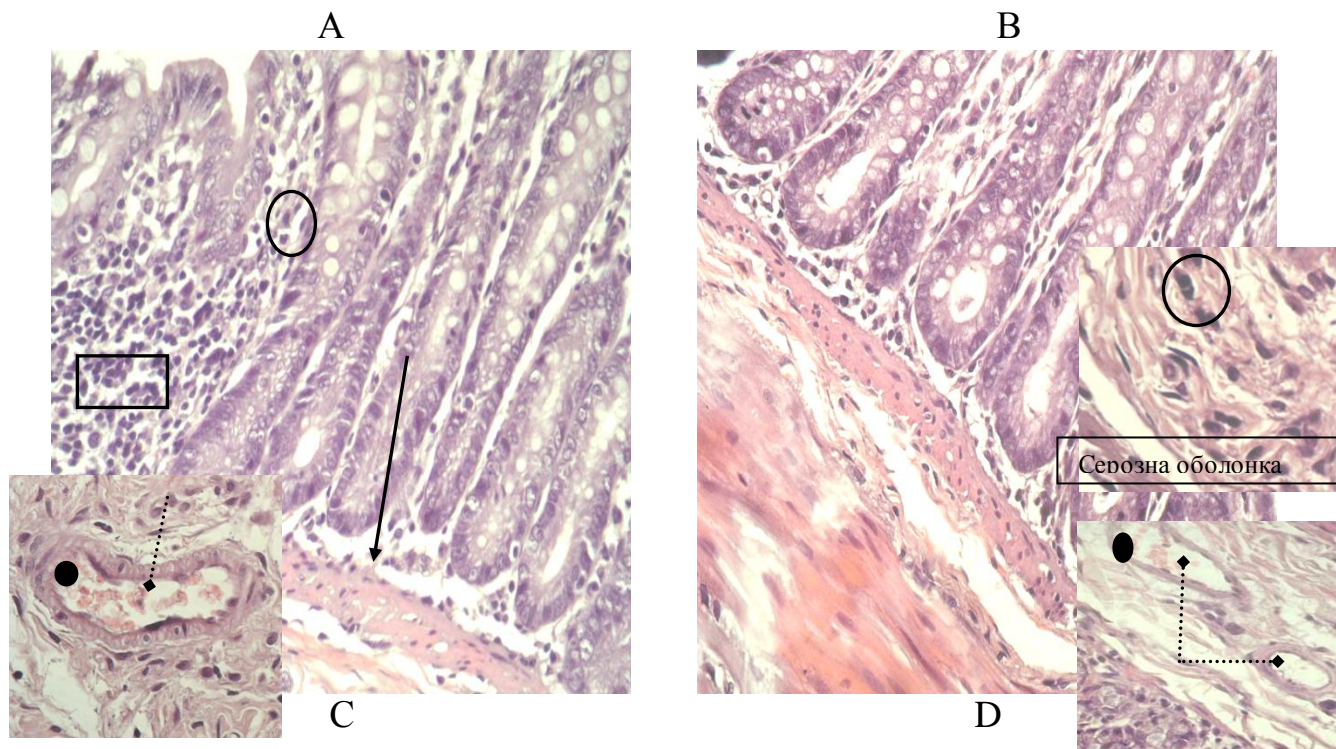


Рис. 3.6. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів після дії похідного піролу Д1 у дозі 11,5 мг/кг (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками – розширення судин, колами – скупчення лейкоцитів, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна кишка, С – низхідна кишка, D – пряма кишка  
прямої кишки, набряк низхідної ободової і прямої кишки. Також, спостерігаються

Таблиця 3. 5.

	Контроль	Д1 2,3 мг/кг	Д1 11,5 мг/кг	Д1 23 мг/кг
товщина слизової оболонки, мкм	482,7±33,0	609,2±36,9	541,3±96,9	646,8±117,1
глибина крипт, мкм	204,5±58,3	221,4±4,0	187,2±27,9	226,4±63,7
ширина крипт, мкм	28,9±4,4	27,1±1,4	27,7±3,5	26,4±3,3
висота колоноцитів, мкм	12,9±1,6	12,2±1,5	9,6±0,9	11,9±0,4
площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>	15,8±3,4	11,7±1,2	15,5±1,8	17,5±3,1
площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	102,0±21,6	83,1±14,9	110,1±22,5	93,5±27,6

відносна кількість келихоподібних клітин, %	19,4±2,0	24,1±2,4	23,0±4,6	25,6±3,4
міготичний індекс, %	2,4±0,6	4,0±0,8	3,6±0,8	2,2±0,9*
відносна кількість біфуркаційних крипт, %	4,1±1,0	3,2±1,1	4,4±1,0	2,2±0,7

**Морфометричні показники слизової оболонки сліпої кишки щурів за умов дії різних доз похідного піролу Д1 (M±SD)**

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

Таблиця 3. 6.

**Морфометричні показники слизової оболонки висхідної ободової кишки щурів за умов дії різних доз похідного піролу Д1 (M±SD)**

	Контроль	Д1 2,3 мг/кг	Д1 11,5 мг/кг	Д1 23 мг/кг
товщина слизової оболонки, мкм	618,4±177,2	590,2±90,8	534,6±114,0	614,6±69,0
глибина крипт, мкм	251,0±50,8	232,6±37,2	252,0±56,8	195,3±30,8*
ширина крипт, мкм	27,6±4,0	26,7±1,0	27,2±1,4	27,0±4,2
висота колоноцитів, мкм	16,3±2,4	15,9±1,2	15,7±2,2	17,2±1,8
площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>	26,1±3,0	24,2±1,0	23,5±1,6	26,5±1,6
площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	78,2±37,2	81,8±10,6	105,6±30,8	93,7±16,2
відносна кількість келихоподібних клітин, %	26,2±2,6	27,1±1,2	25,4±3,0	25,6±2,4
міготичний індекс, %	3,5±0,4	3,6±0,8	4,8±0,6*	3,8±0,6
відносна кількість біфуркаційних крипт, %	4,2±0,8	3,6±1,2	4,4±1,2	5,8±1,8

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

Таблиця 3. 7.

**Морфометричні показники слизової оболонки низхідної ободової кишки щурів за умов дії різних доз похідного піролу Д1 (M±SD)**

	Контроль	Д1 2,3 мг/кг	Д1 11,5 мг/кг	Д1 23 мг/кг
товщина слизової оболонки, мкм	636,8±81,6	608,8±44,9	800,6±89,1*	623,5±25,3
глибина крипт, мкм	247,0±19,2	235,4±19,7	224,9±24,0	232,4±21,4
ширина крипт, мкм	28,9±3,2	27,1±5,1	29,7±2,1	30,2±2,6
висота колоноцитів, мкм	18,0±1,5	17,4±2,2	16,4±3,1	14,7±1,8
площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>	27,7±2,3	27,5±1,8	27,9±3,2	23,2±1,5

площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	88,6±26,7	88,7±3,0	98,9±13,1	97,5±17,5
відносна кількість келихоподібних клітин, %	25,5±2,6	26,2±3,2	26,7±2,6	23,0±2,9
міготичний індекс, %	5,3±0,9	6,0±0,8	5,5±2,0	4,7±0,5
відносна кількість біфуркаційних крипт, %	5,2±1,1	5,5±0,5	5,2±0,9	5,5±1,2

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

Таблиця 3. 8.

**Морфометричні показники слизової оболонки прямої кишки щурів за умов дії різних доз похідного піролу Д1 (M±SD)**

	Контроль	Д1 2,3 мг/кг	Д1 11,5 мг/кг	Д1 23 мг/кг
товщина слизової оболонки, мкм	680,9±99,0	710,9±99,0	696,2±30,1	925,3±107,3*
глибина крипт, мкм	243,6±22,5	250,7±85,2	254,5±71,4	242,3±64,2
ширина крипт, мкм	31,2±3,8	30,4±8,4	30,7±5,6	30,5±2,5
висота колоноцитів, мкм	13,6±2,4	15,6±7,4	12,4±1,5	14,0±0,2
площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>	19,8±2,8	17,6±9,3	20,1±2,2	16,4±5,1
площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	77,9±44,4	103,8±8,0	90,4±5,5	91,8±22,3
відносна кількість келихоподібних клітин, %	23,8±4,6	23,0±10,0	25,5±5,0	24,0±2,0
міготичний індекс, %	5,8±1,1	5,5±1,0	6,0±4,0	6,5±5,0
відносна кількість біфуркаційних крипт, %	4,8±0,8	5,5±3,0	4,0±1,0	7,0±2,0

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

сліпої і прямої кишок, еритростаз у судинах слизової оболонки висхідної ободової, прямої кишках та пристінкові тромби у судинах слизової оболонки висхідної ободової кишки, що може вказувати на запалення (рис. 3.7.). При аналізі морфометричних даних показано вірогідне зростання товщини слизової оболонки

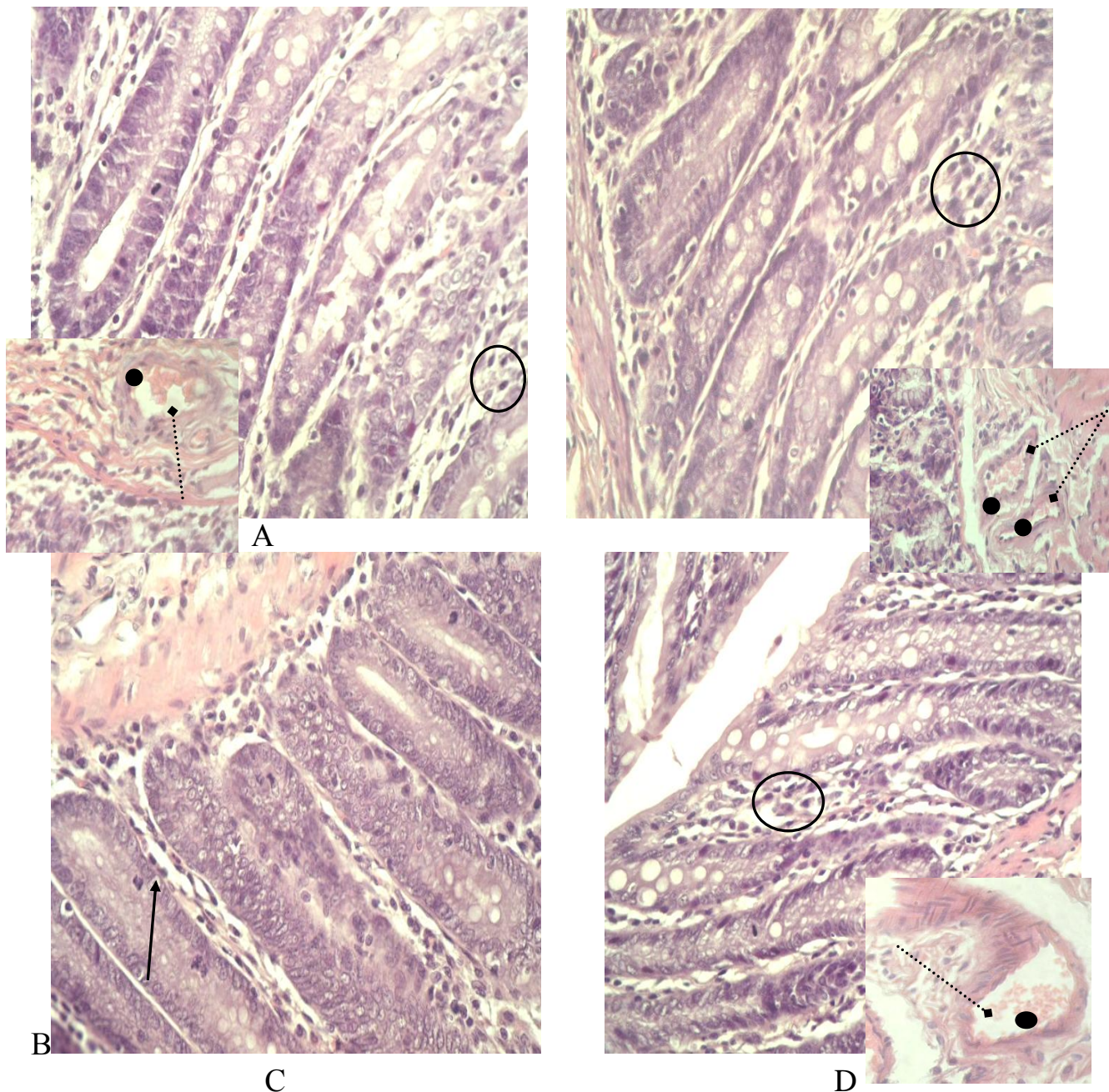


Рис. 3.7. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів після дії похідного піролу Д1 у дозі 23,0 мг/кг (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, колами – скупчення лейкоцитів, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

прямої кишки на 35,8 % (табл.3.8.) та мітотичного індексу сліпої кишки на 40 % (табл.3.5.), що вказують на інтенсивну проліферацію клітин, а також зниження

глибини крипт висхідної ободової кишки на 22 % (табл. 3.6.), що може свідчити про перерозтягнення кишки [119].

Таким чином, як і для похідного піролу МІ-1, ефекти похідного піролу 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3Н-пірол-3-он (Д1) зростають дозозалежно: при дії дози вищої за ефективну у 5 разів спостерігаються ознаки запалення, які наростають із збільшенням дози (переважно). компенсаторні процеси виражаються у вигляді посилення проліферативної активності і мають місце на відмінно від похідного піролу МІ-1, у обох вищих за ефективну дозах. При цьому ефектів пригнічення функціональної активності у нижніх відділах товстої кишки не спостерігаються. Відсутність значних патологічних змін слизової оболонки товстої кишки за умов дії похідних піролу МІ-1 і Д1 в усіх досліджуваних дозах свідчить про відносну безпечність даних сполук для шлунково-кишкового тракту, що узгоджується з даними літератури [11, 87, 99], та їх перспективність у якості протипухлинних і протизапальних агентів.

**3. 1. 3. Вплив 5-фторурацилу різної концентрації на морфо-функціональний стан різних відділів товстої кишки щурів.** Протипухлинний препарат 5-фторурацил (5-ФУ) є антиметаболітом піримідинового ряду, який широко використовується у лікуванні онкологічних захворювань вже більше 50 років [140]. Так як похідне піролу МІ-1 та Д1 у попередніх дослідженнях [11, 87, 99] продемонстрували протипухлинну ефективність на рівні 5-ФУ, для оцінки відносної безпечності вищих доз цих похідних піролу як препарат порівняння було обрано саме цей протипухлинний засіб у таких же дозах.

5-ФУ у дозі 0,86 мг/кг (концентрація в крові  $10^{-4}$  М) протягом 14 діб викликає дифузну десквамацію епітелію у висхідній ободовій і низхідній ободовій кишці, розростання лімфатичної тканини сліпої кишки у власній пластинці слизової оболонки та місцями у підслизовій основі сліпої і прямої кишки, лімфо-інфільтрацію власної пластинки слизової оболонки висхідної ободової, низхідної

*Таблиця 3. 9.*

**Морфометричні показники слизової оболонки сліпої кишки щурів за умов дії різних доз 5-ФУ (M±SD)**

	Контроль	5-ФУ 0,86 мг/кг	5-ФУ 4,3 мг/кг	5-ФУ 8,6 мг/кг
товщина слизової оболонки, мкм	482,7±33,0	621,5±5,4*	601,4±106,8	642,0±156,2*
глибина крипт, мкм	204,5±58,3	254,2±37,6	215,4±37,3	239,6±45,2
ширина крипт, мкм	28,9±4,4	33,3±2,9	26,8±2,6	27,6±3,7
висота колоноцитів, мкм	12,9±1,6	11,9±1,3	12,4±2,7	14,2±1,5
площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>	15,8±3,4	15,0±3,6	11,7±2,7	13,4±2,3
площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	102,0±21,6	107,8±32,3	106,6±12,4	112,1±22,7
відносна кількість келихоподібних клітин, %	19,4±2,0	24,2±2,6*	29,6±6,9*	29,1±4,8*
мітотичний індекс, %	2,4±0,6	4,5±1,2*	4,8±1,3*	4,6±1,3*
відносна кількість біфуркаційних крипт, %	4,1±1,0	6,7±2,5	10,6±2,4*	11,8±3,2*

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

ободової і прямої кишки, набряк слизової оболонки сліпої і висхідної ободової кишках, подекуди розширення судин і збільшення їх кровонаповнення у стінці кишок на 54,7 % і 67,6 % відповідно (табл. 3.10., 3.11), що можуть вказувати на ознаки посиленої регенерації клітин слизової оболонки, площа келихоподібних клітин низхідної ободової кишки на 44,2 % (табл. 3.11), відносна кількість келихоподібних клітин сліпої кишки на 24,7 % (табл. 3.9.), що можуть свідчити про посилене слизоутворення та зменшуються: площа ядер колоноцитів висхідної ободової кишки на 18 % (табл. 3.10.) і низхідної ободової на 41,5 % (табл. 3.11.), що може свідчити про пригнічення функціональної активності колоноцитів, або, з урахуванням тенденції до зростання мітотичного індексу, про їх незрілість [9, 119].

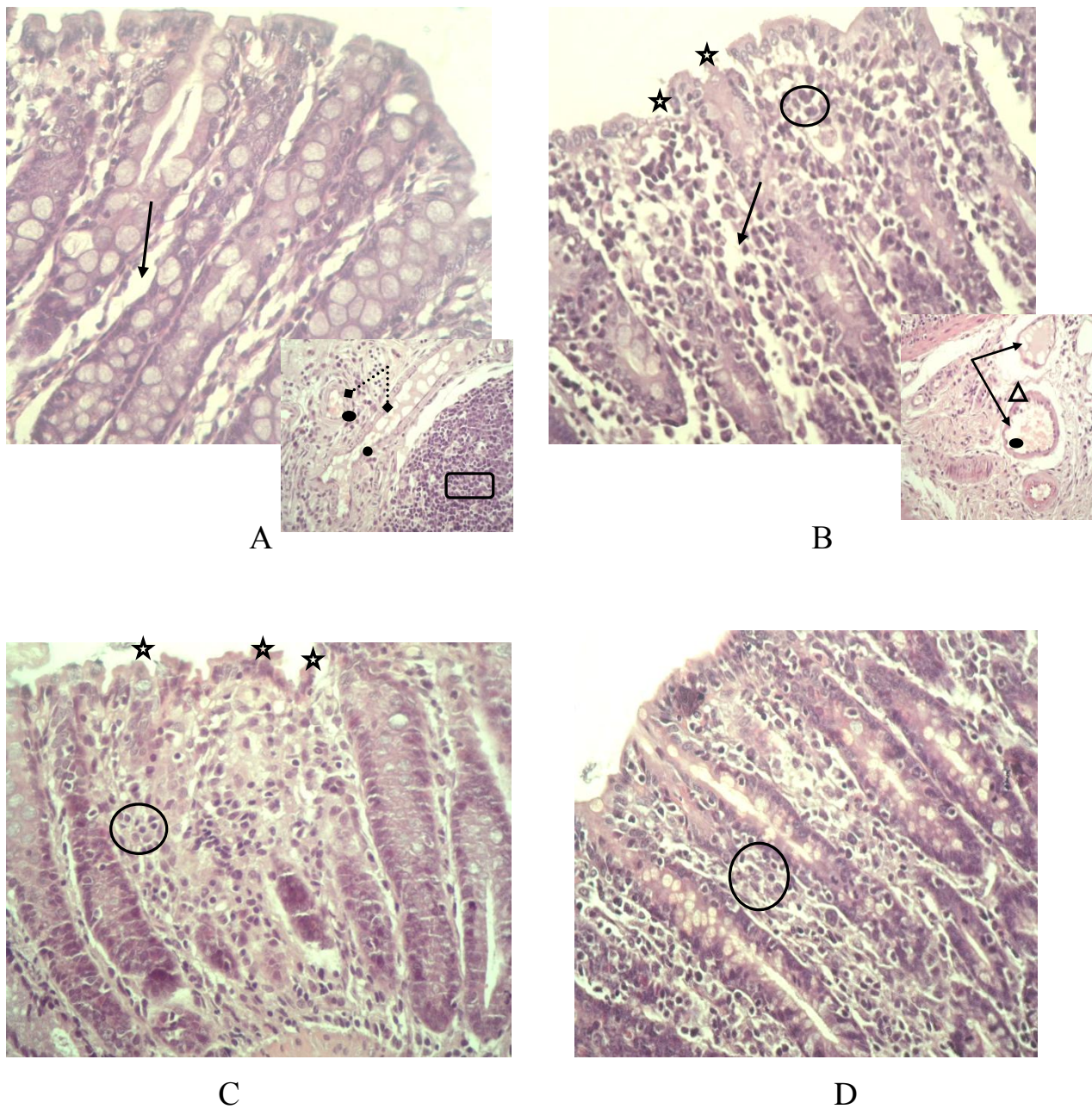


Рис. 3.8. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів після дії 5-ФУ у дозі 0,86 мг/кг (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутником показані крововиливи, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – дифузне злушення поверхневого епітелію, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення X400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

5-ФУ у дозі 4,3 мг/кг викликає ознаки запалення та пошкодження слизової оболонки товстої кишки як і дія меншої дози: має місце десквамація поверхневого

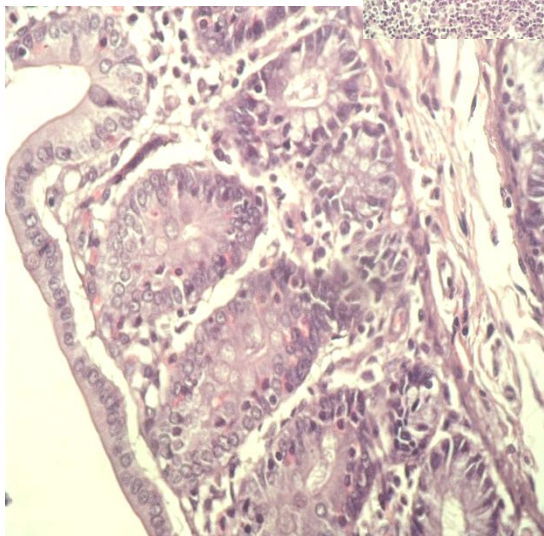
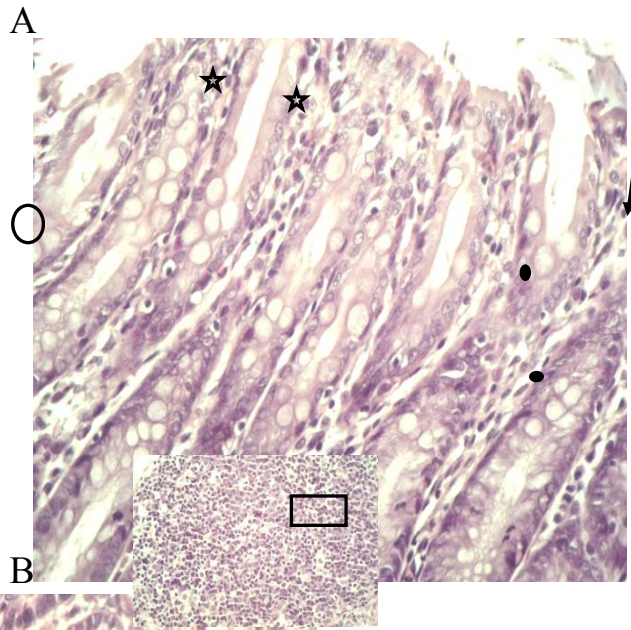
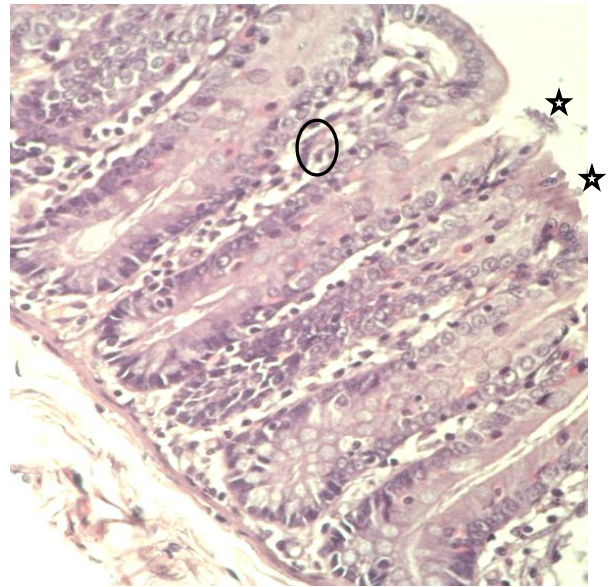
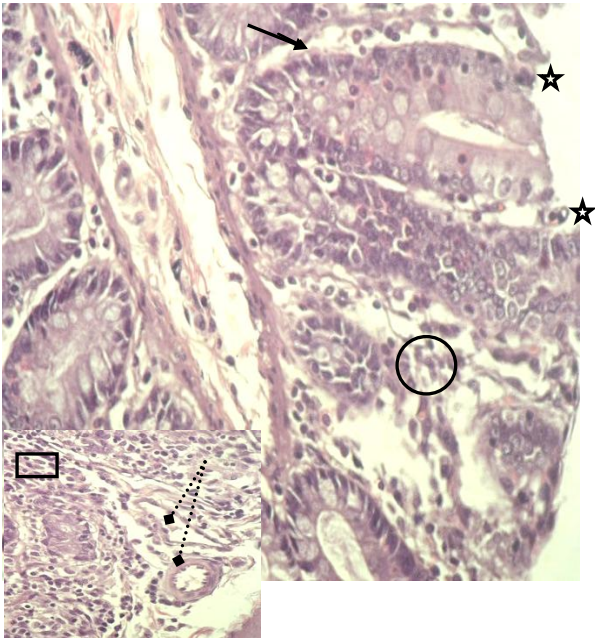
епітелію слизової оболонки сліпої, висхідної ободової і низхідної ободової кишок, лімфо-інфільтрація власної пластинки слизової оболонки висхідної ободової, низхідної ободової і прямої кишок, розростання лімфатичної тканини у власній пластинці слизової оболонки сліпої кишки та меншою мірою – у підслизовій основі сліпої і низхідної ободової кишки, значний набряк стінки низхідної ободової, сліпої та прямої кишки (рис. 3.9.), еритростаз у судинах стінки прямої кишки. У порівнянні з показниками контрольної групи вірогідно зростають: мітотичний індекс клітин слизової оболонки сліпої, висхідної ободової, низхідної ободової та прямої кишок на 100 %, 46 %, 41,5 % та 55,1 % відповідно (табл. 3.9.-3.12.), відносна кількість біфуркаційних крипт сліпої, висхідної ободової, низхідної ободової та прямої кишок на 158,5%, 109 %, 63,4 %, 77 % відповідно (табл. 3.9.-3.12.), що може свідчити про інтенсивні регенераторні процеси. Збільшена відносна

Таблиця 3. 10.

**Морфометричні показники слизової оболонки висхідної ободової кишки щурів за умов дії різних доз 5-ФУ (M±SD)**

	Контроль	5-ФУ 0,86 мг/кг	5-ФУ 4,3 мг/кг	5-ФУ 8,6 мг/кг
товщина слизової оболонки, мкм	618,4±177,2	659,9±89,0	620,0±58,6	556,2±41,6
глибина крипт, мкм	251,0±50,8	253,9±37,2	211,3±19,0	235,2±38,4
ширина крипт, мкм	27,6±4,0	28,5±3,6	29,0±3,4	29,4±2,4
висота колоноцитів, мкм	16,3±2,4	14,4±1,2	13,3±2,2	13,1±2,0
площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>	26,1±3,0	21,3±1,6*	19,5±1,8*	15,7±1,8*
площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	78,2±37,2	83,9±27,0	83,3±17,2	99,8±8,2
відносна кількість келихоподібних клітин, %	26,2±2,6	24,3±4,4	25,8±5,0	25,1±4,2
мітотичний індекс, %	3,5±0,4	4,2±1,4	5,1±0,8*	7,4±1,4*
відносна кількість біфуркаційних крипт, %	4,2±0,8	6,5±1,2*	8,8±1,8*	11,0±2,2*

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем



C

D

Рис. 3.9. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів після дії 5-ФУ у дозі 4,3 мг/кг (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками – розширення судин, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – дифузне злушення поверхневого епітелію, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – підвищене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

кількість келихоподібних клітин сліпої кишки та низхідної ободової кишки на 52,5%, 25,4 % відповідно (табл. 3.9., 3.11.) може бути ознакою посилення слизоутворення як адаптивної реакції, а зменшення площі ядер колоноцитів висхідної ободової кишки на 25 % (табл. 3.10.) може свідчити про пригнічення функціональної активності колоноцитів [38, 119].

Таблиця 3. 11.

**Морфометричні показники слизової оболонки низхідної ободової кишки щурів за умов дії різних доз 5-ФУ (M±SD)**

	Контроль	5-ФУ 0,86 мг/кг	5-ФУ 4,3 мг/кг	5-ФУ 8,6 мг/кг
товщина слизової оболонки, мкм	636,8±81,6	675,7±199,8	660,1±10,1	549,3±77,0
глибина крипт, мкм	247,0±19,2	291,0±83,1	246,3±47,2	259,8±98,3
ширина крипт, мкм	28,9±3,2	30,9±1,6	26,3±2,4	31,5±5,1
висота колоноцитів, мкм	18,0±1,5	12,9±4,3	22,1±8,7	18,1±4,8
площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>	27,7±2,3	16,2±4,3*	31,6±11,1	26,7±6,0
площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	88,6±26,7	148,5±70,9*	94,2±25,8	112,0±19,5
відносна кількість келихоподібних клітин, %	25,5±2,6	31,0±8,0	32,0±2,0*	19,0±8,0
міготичний індекс, %	5,3±0,9	6,5±1,0	7,5±1,0*	6,5±1,0
відносна кількість біфуркаційних крипт, %	5,2±1,1	7,5±1,0*	8,5±3,0*	5,5±1,0

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

При дії 5-ФУ у дозі 8,6 мг/кг ( $10 \times 10^{-4}$ М у крові, терапевтично ефективна) у слизовій оболонці всіх відділів товстої кишки спостерігається десквамація епітелію, а також ознаки запального процесу у вигляді лімфо-інфільтрації власної пластинки слизової оболонки, розростання лімфатичної тканини у сліпій і прямій кишках, набряку (рис. 3.10.), гіперемії у всіх відділах товстої кишки та стаз крові у сліпій кишці, виражені сильніше, ніж за дії менших доз 5-ФУ. Також спостерігається потовщення м'язової оболонки сліпої кишки. Порівняно з контролем вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої кишки на 33 % (табл. 3.9.), мітотичний індекс висхідної ободової і прямої на 111 % і 87,5 % відповідно (табл. 3.10, 3.12.), відносна кількість біфуркаційних крипт висхідної ободової, сліпої і прямої кишок на 162 %, 163,4 %, 87,5 % відповідно (табл. 3.9., 3.10., 3.12.), площа

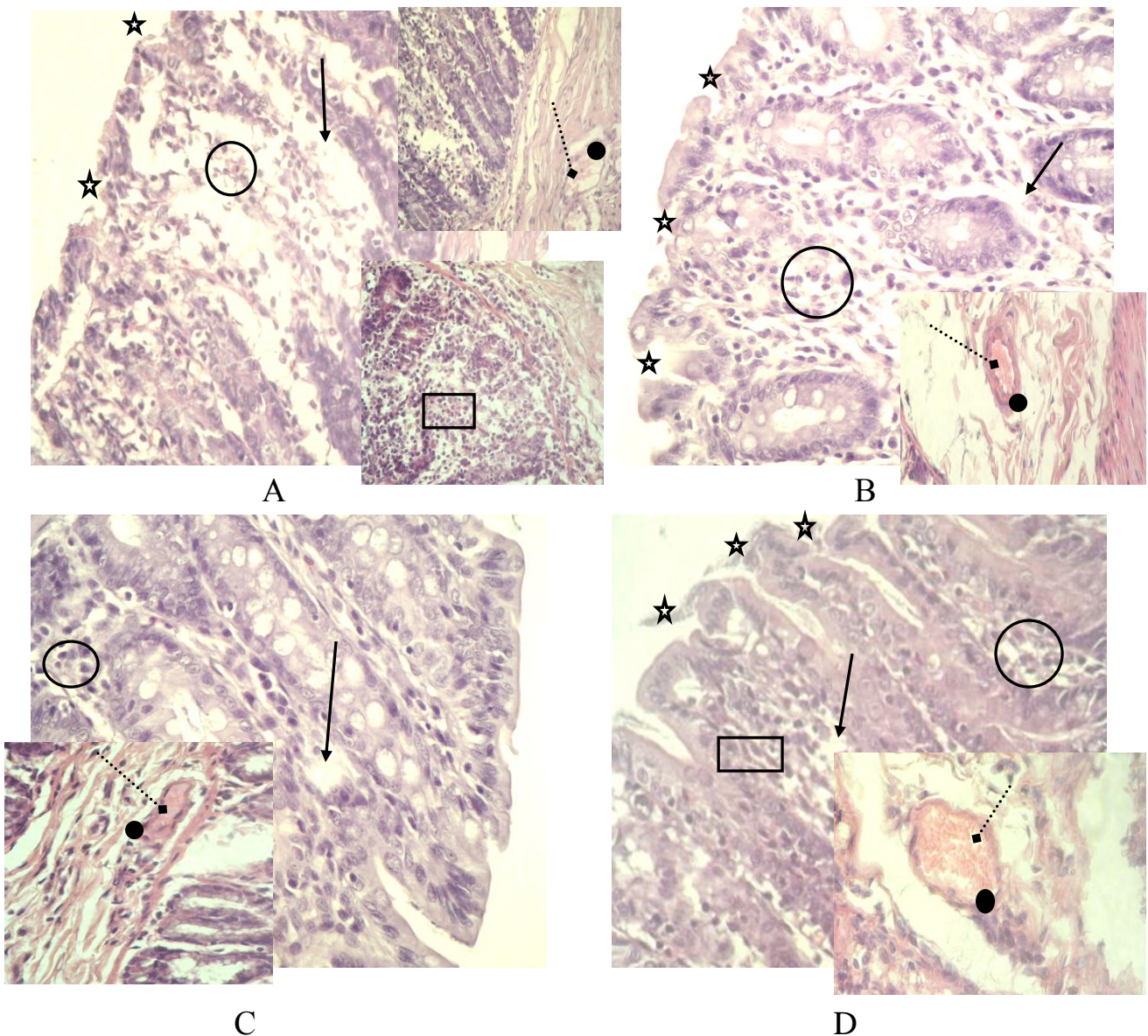


Рис. 3.10. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів після дії 5-ФУ у дозі 8,6 мг/кг (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – дифузне злушення поверхневого епітелію, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

келихоподібних клітин прямої кишки на 52,8 % (табл. 3.12.), відносна кількість келихоподібних клітин сліпої кишки на 50 % (табл. 3.9.), глибина крипт прямої кишки на 24,7 % (табл. 3.12.), висота колоноцитів прямої кишки на 42,6 % (табл. 3.12.), а також зменшується площа ядер колоноцитів висхідної ободової кишки на 4 % (табл. 3.10.). Морфометричні зміни можуть свідчити про ознаки посиленої регенерації та проліферації, збільшення кількості продукованого слизу, розвиток компенсаторно-приспосувальних реакцій, та незрілість (низьку функціональну активність) епітелію слизової оболонки [9, 264]. Бачимо, що ці зміни є подібними до ефектів нижчої дози 5-ФУ.

Таблиця 3. 12.

**Морфометричні показники слизової оболонки прямої кишки щурів за умов дії різних доз 5-ФУ (M±SD)**

	Контроль	5-ФУ 0,86 мг/кг	5-ФУ 4,3 мг/кг	5-ФУ 8,6 мг/кг
товщина слизової оболонки, мкм	680,9±99,0	694,2±182,7	654,4±136,1	800,7±109,7
глибина крипт, мкм	243,6±22,5	268,4±50,7	243,8±81,2	303,9±16,8*
ширина крипт, мкм	31,2±3,8	29,7±10,1	30,0±9,4	34,7±7,2
висота колоноцитів, мкм	13,6±2,4	10,4±1,3	14,0±3,2	19,4±1,2*
площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>	19,8±2,8	16,6±1,1	22,4±3,9	23,4±5,4
площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	77,9±44,4	108,5±76,7	96,3±25,6	119,1±15,4*
відносна кількість келихоподібних клітин, %	23,8±4,6	22,5±1,0	21,5±7,0	26,0±4,0

мітотичний індекс, %	5,8±1,1	7,5±1,0	9,0±2,0*	7,0±2,0
відносна кількість біфуркаційних крипт, %	4,8±0,8	4,5±3,0	8,5±3,0*	9,0±4,0*

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

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

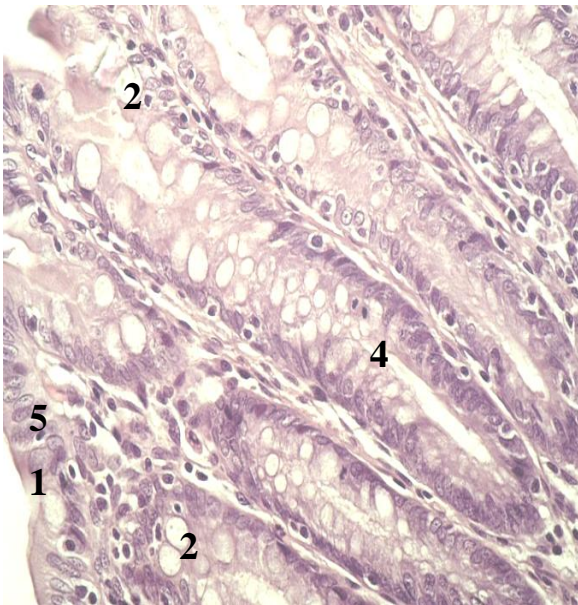
Як бачимо, 5-ФУ при дії у всіх дозах (0,86, 4,3 та 8,6 мг/кг – терапевтична) викликає десквамацію епітелію, запалення (свідченням чого є набряки строми, її лімфо-інфільтрація та гіперемія, а також розростання лімфоїдної тканини як джерела Т- і В- лімфоцитів), потовщення м'язової оболонки. Посилені слизоутворення та регенерація є проявами адаптивних процесів. Такі ознаки можуть вказувати на розвиток медикаментозного гострого катарального коліту.

Таким чином, дія сполук 5-ФУ, похідних піролів МІ-1 та Д1 у слизовій оболонці товстої кишки щурів зростає дозозалежно. Похідні піролу МІ-1 та Д1, на відміну від 5-фторурацилу, є значно менш токсичними для товстої кишки щурів при дії у дозах, що у 5- та 10-разів перевищують умовно ефективну. Так, ефекти досліджуваних доз похідних піролів МІ-1 та Д1 обмежені ознаками запального процесу та незначною десквамацією епітелію, дистрофічні зміни з'являються тільки при дії 10-кратної від ефективної дози, регенерація залишається на фізіологічному рівні, тоді як 5-ФУ спричиняє розвиток медикаментозного гострого катарального коліту навіть у найменшій дозі. Отже, отримані дані вказують на достатньо широкий безпечний діапазон доз (широке терапевтичне вікно) похідних піролів МІ-1 і Д1, тобто їх безпечність для кишечника.

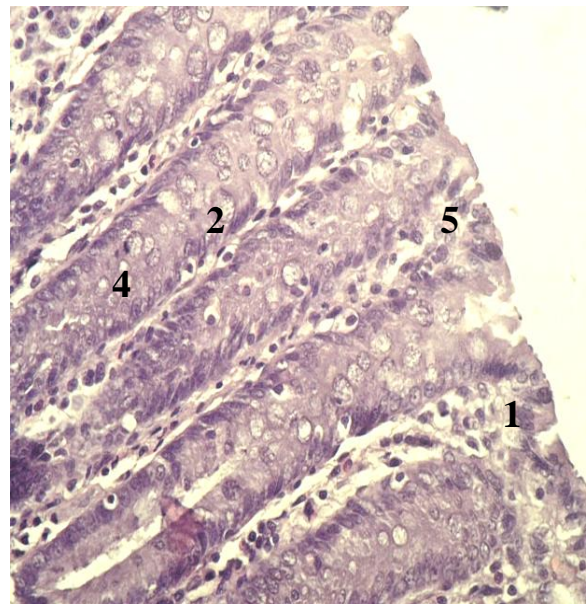
### 3. 2. Вплив похідних піролу МІ-1, ДІ на слизову оболонку товстої кишки щурів за умов коліту

3. 2. 1. *Морфо-функціональні зміни слизової оболонки товстої кишки щурів при виразковому коліті.* У контрольній групі щурів обох статей слизова оболонка товстої кишки має типову гістологічну будову, що характерна для даного виду піддослідних тварин, без ознак патологічних станів [112] (рис. 3.11. - 3.12). Морфометричні дані представлені у таблицях 3.13 - 3.20.

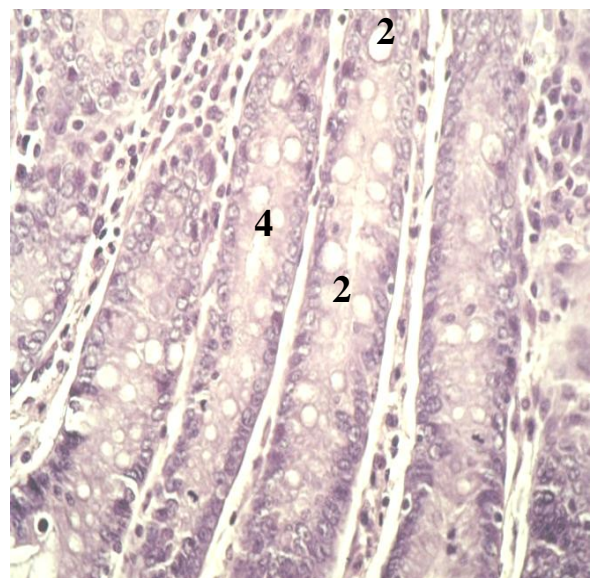
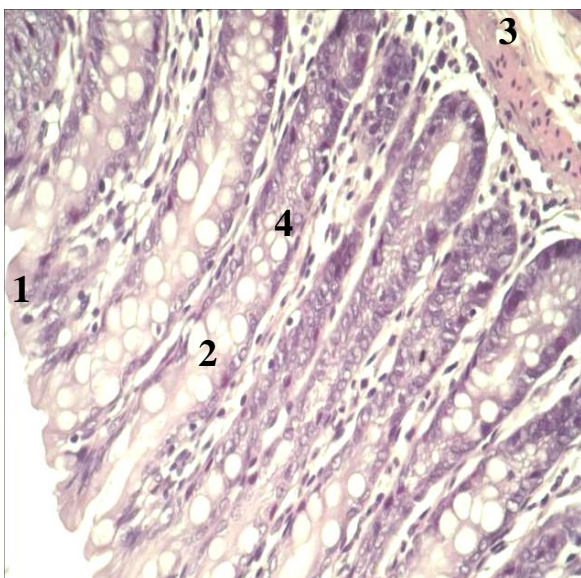
При огляді тварин обох статей при виразковому коліті спостерігається скуйовджена шерсть тварин, «мокрый хвіст», неоформлені випорожнення, що є явними ознаками діареї. Крім цього у тварин при експериментальному коліті спостерігаються на макрорівні у самців – незначні тріщини та виразки у ободовій кишці, а також розширення слизової оболонки у



A



B



5

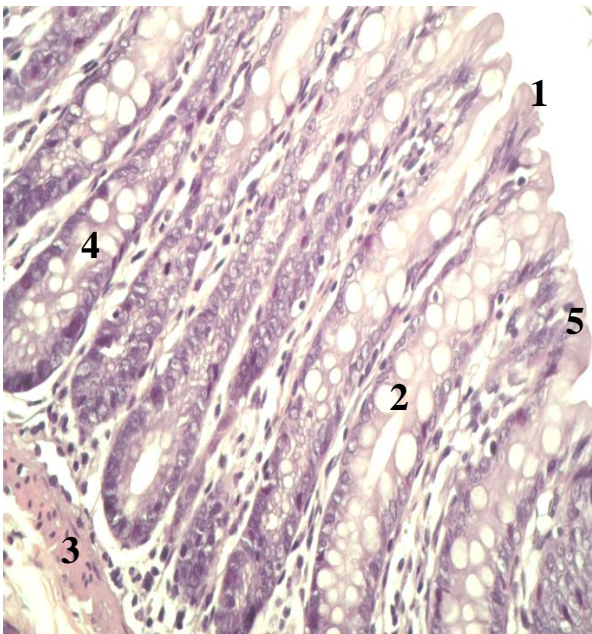
2

С

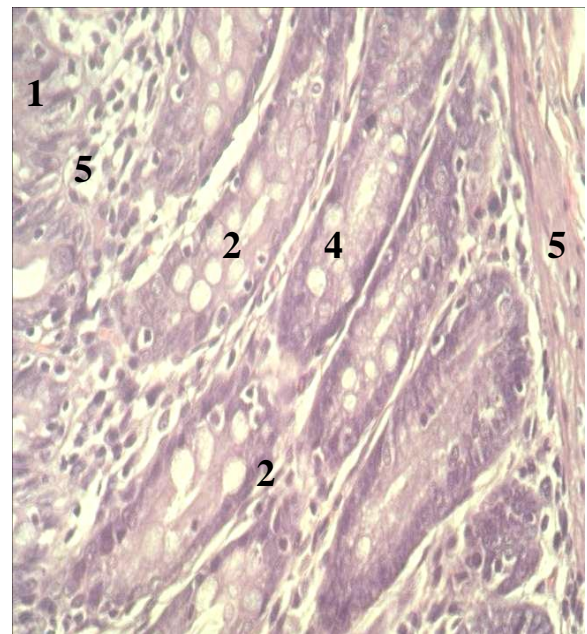
D

Рис. 3.11. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самців контрольної групи (1. – епітеліальна пластинка, 2. – келихоподібні клітини, 3. – м'язова пластинка слизової оболонки, 4. – крипти, 5. – колоноцити). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення X400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

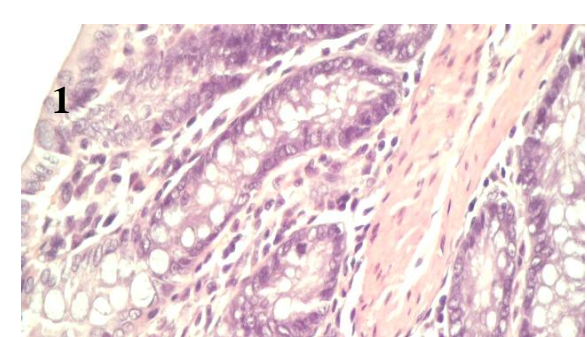
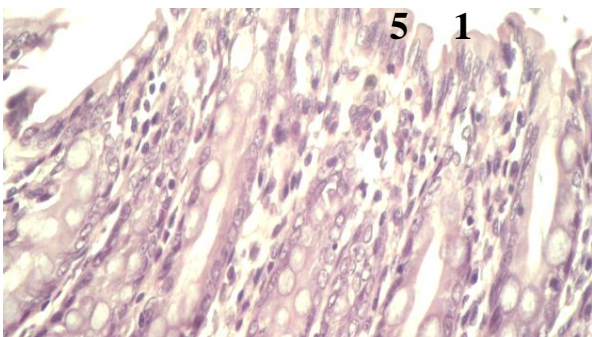
сліпій та прямій кишках (рис. 3.14.), а у самок-щурів – гіперплазія, гіперемія, ерозії, виразки та спайки між петлями у слизовій оболонці висхідної ободової і низхідної ободової кишок, а у прямій і сліпій – розширення та спайки між петлями кишки (рис.3.16.). При аналізі ступеня пошкодження кишки за методикою [268] у самців відповідає 3,6 балів (рис. 3.15.), а у самок – 3,8 балів (рис. 3.17.).



A



B



2

3

4

2

4

5

С

D

Рис. 3.12. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самок контрольної групи (1. – епітеліальна пластинка, 2. – келихоподібні клітини, 3. – м'язова пластинка слизової оболонки, 4. – крипти, 5. – колоноцити). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

Таблиця 3. 13.

Стать	Назва групи	товщина слизової оболонки, мкм	глибина крипт, мкм	ширина крипт, мкм	висота колоноцитів, мкм	площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>
самці	Контроль	656,3±92,3	212,9±28,0	30,9±1,8	15,2±2,8	16,4±1,6
	Коліг	551,6±33,5*	201,4±19,3*	33,2±2,3	18,2±1,6	17,5±1,6
	Коліг + Преднізолон	855,5±81,7*#	149,0±45,1*#	26,1±6,5*#	13,2±2,3#	20,6±0,4*#
	Коліг + МІ-1	723,9±71,4*#	184,8±22,5*#	33,6±4,7*	15,1±2,0	17,1±4,0
	Коліг + Д1	701,8±188,0*#	221,6±28,8*#	34,1±1,8*	18,5 ±1,1*#	16,5±2,4
	Коліг +Д1+МІ-1	838,9±53,5*#	214,1±84,2#	34,2±3,8	14,0±0,6	22,5±4,8*#
	Коліг + Преднізолон + МІ-1	753,1±10,8*#	240,5±25,7*#	33,6±1,1	13,1±3,1*	14,8±1,0
	Коліг + Преднізолон + Д1	657,3±63,1#	153,7±26,0*#	30,1±5,5#	21,1±1,3*	19,8±1,8
сам	Контроль	621,3±48,6	191,2±24,1	33,5±0,6	11,3±4,8	19,8±2,3
	Коліг	529,9±138,5*	183,7±53,3*	30,7±4,2*	13,4±1,3*	15,1±0,8*

Коліт + Преднізолон	744,3±103,7*#	220,9±65,2*#	28,0±1,4#	11,1±1,6	17,8±1,2
Коліт + МІ-1	614,3±34,2*#	194,1±52,9*#	33,8±5,5#	12,0±0,8	18,3±1,9#
Коліт + Д1	664,8±37,4*#	195,5±32,6*#	34,2±2,7#	11,2±1,2	18,0±1,1#
Коліт + Д1+МІ-1	638,8±23,4*#	183,5±22,8	34,0±2,0#	13,8±1,5*	24,5±5,8*#
Коліт + Преднізолон + МІ-1	687,8±128,7*#	177,2±17,5*	28,5±1,6*	13,2±3,4	17,1±2,4*
Коліт + Преднізолон + Д1	608,6±85,2*#	197,5±18,3*#	30,6±2,3	12,3±1,2	21,2±4,4#
Коліт + Преднізолон+ Д1+МІ-1	692,5±63,8*#	195,2±61,8#	31,6±4,5	16,5±3,2*#	22,2±5,0*#

**Морфометричні показники слизової оболонки сліпої кишки щурів при виразковому коліті (M±SD)**

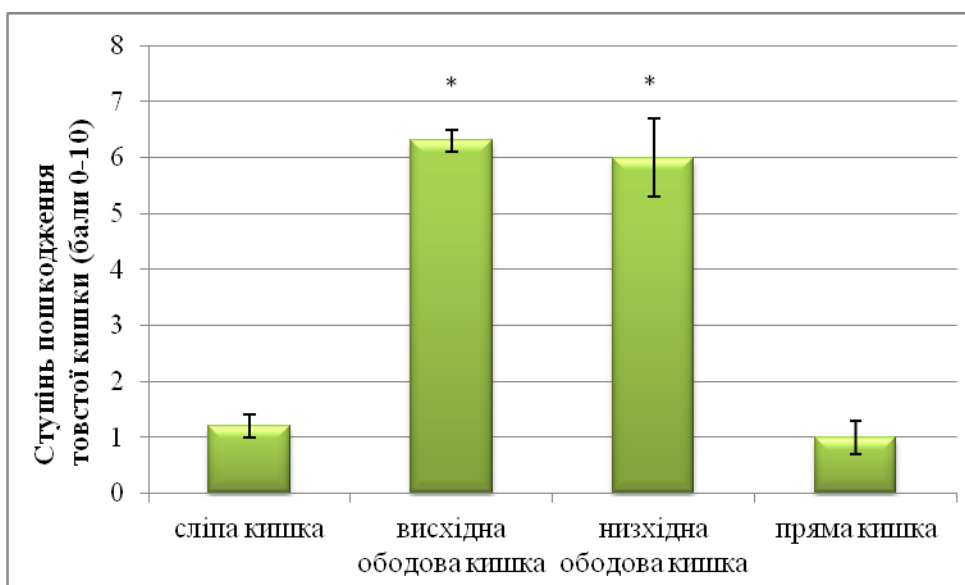
Примітка: \*-  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, # -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

При гістологічному описі препаратів товстої кишки у самців-щурів при виразковому коліті помітна дифузна десквамація поверхневого епітелію слизової оболонки у низхідній ободовій і прямій кишці, набряк, лімфо-інфільтрація власної пластинки у всіх відділах кишки, розростання лімфоїдної тканини сліпої і прямої кишки. А також, виражені зміни судинного русла – розширення судин сліпої



Рис. 3. 14. Макрофотографія товстої кишки щурів-самців при виразковому коліті. 1 – тріщини у слизовій оболонці, 2 – дрібні виразки

і прямої кишки, гіперемія у висхідній ободовій і низхідній ободовій кишках, незначні крововиливи у прямій кишці, діapedезні крововиливи та кровостазу у висхідній ободовій і низхідній ободовій кишках. У сліпій кишці спостерігається лімфо-інфільтрація, набряк, розширення кровоносних капілярів, артерій і вен дрібного калібру серозної оболонки, у низхідній ободовій кишці подекуди крововиливи та розширення капілярів і незначні крововиливи серозної оболонки (рис. 3.18.) та потовщення її м'язового шару. Ступінь запального процесу відповідає 6 балам (рис. 3.19.) за методикою [173]. Порівняно з контролем вірогідно зростають: площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової і прямої кишки



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0.

Рис. 3. 15. Ступінь пошкодження товстої кишки щурів-самців при виразковому коліті

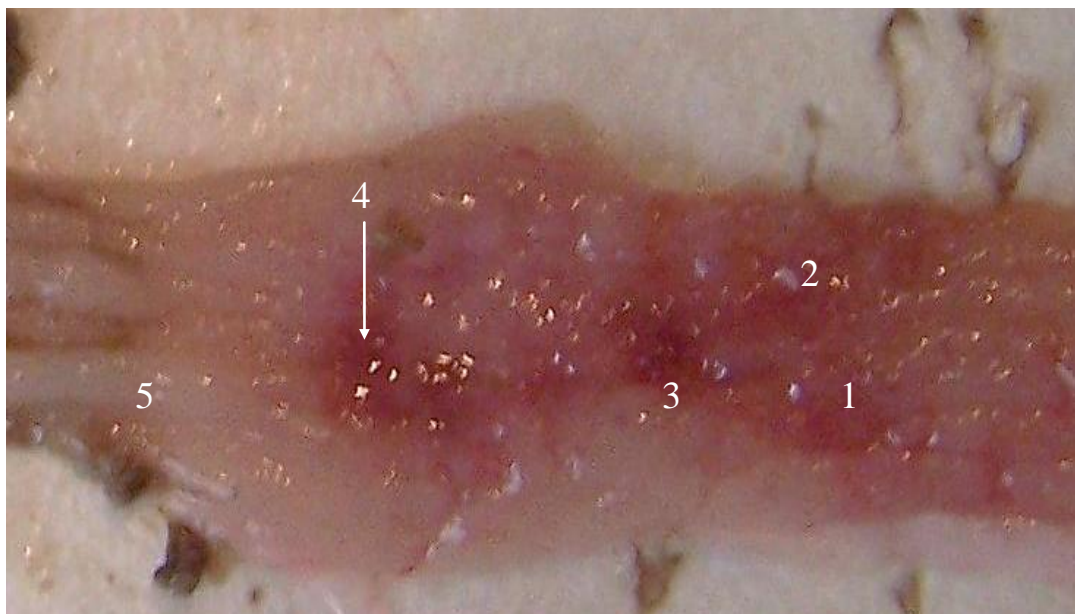
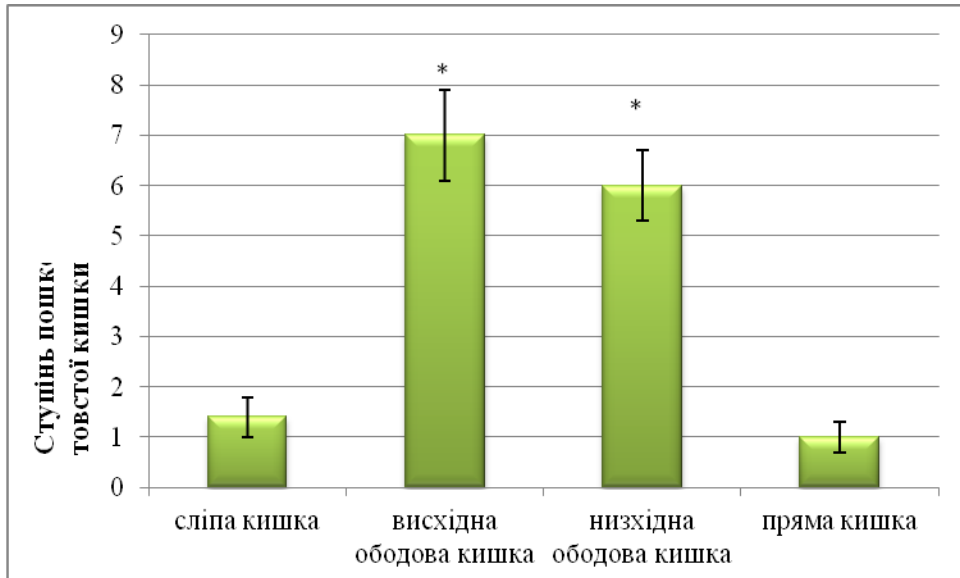


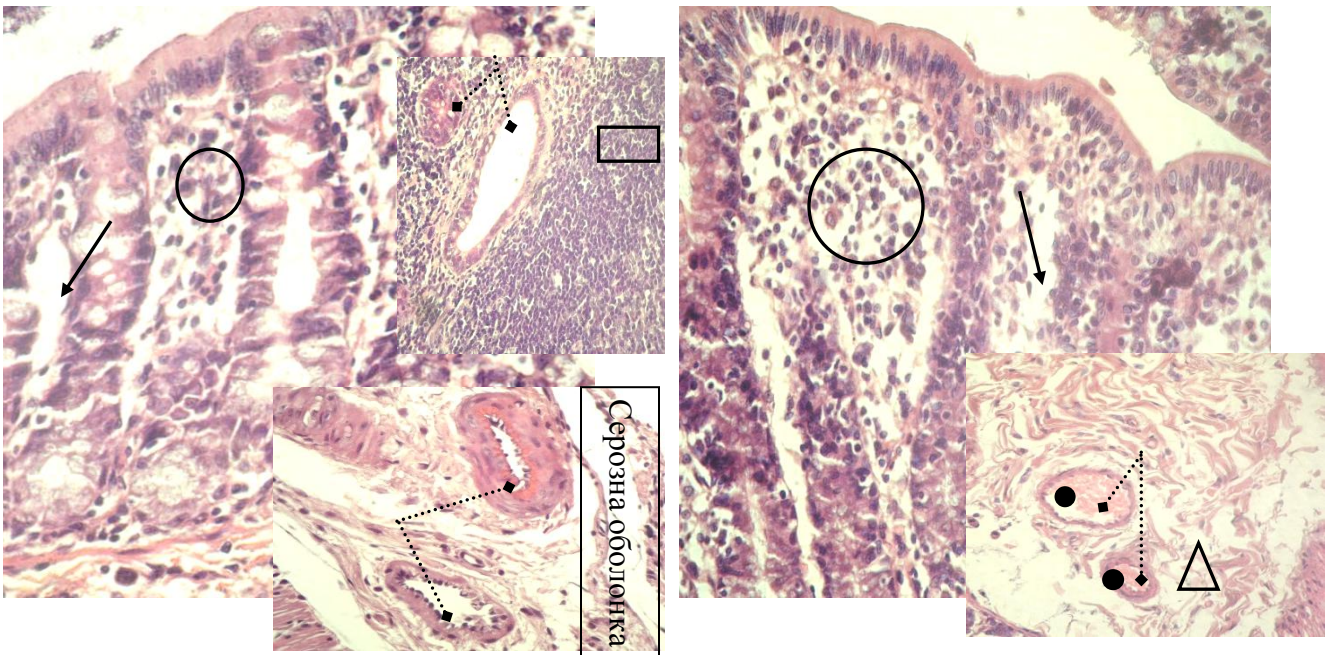
Рис. 3. 16. Макрофотографія товстої кишки шурів-самок при виразковому коліті. 1 – гіперплазія слизової оболонки, 2 – гіперемія слизової оболонки, 3 – виразки, 4 – ерозії, 5 – спайки між петлями кишки

на 26,5 %, 16,6 % і 6,4 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.20), відносна кількість келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової і прямої кишки на 17,8 %, 17,2 %, 18,5 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.20.), відносна кількість біфуркаційних крипт висхідної ободової кишки на 12,5 % (табл. 3.16), мітотичний індекс сліпої і висхідної ободової кишки на 42,8 % і 57,1 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.), а також зменшується: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової і прямої кишки на 15,9 %, 18,9 % і 0,4 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), глибина крипт сліпої, висхідної ободової і прямої кишки на 5,4 %, 4,5 % і 7,8 % відповідно (табл. 3.13., 3.14., 3.19.), ширина крипт прямої кишки на 23,9 % (табл. 3.19), висота колоноцитів висхідної ободової кишки на 32 % (табл. 3.15.), площа ядер колоноцитів висхідної ободової кишки на 10,7 % (табл. 3.15.). Зміни морфометричних показників можуть свідчити про ознаки посиленої регенерації і проліферації клітин, пригнічення функціональної активності колоноцитів, збільшення продукції слизу та «здавлювання» крипт набряклою стромою [31, 119].



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0.

Рис. 3.17. Ступінь пошкодження товстої кишки щурів-самок при виразковому коліті



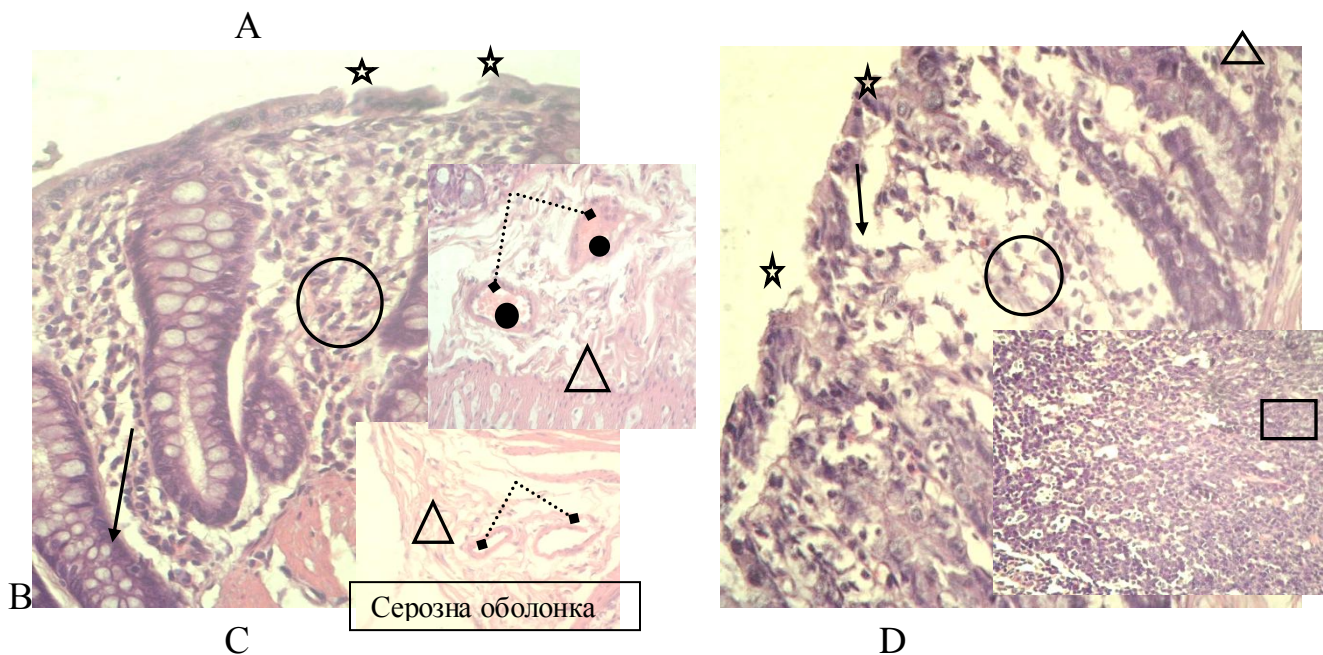
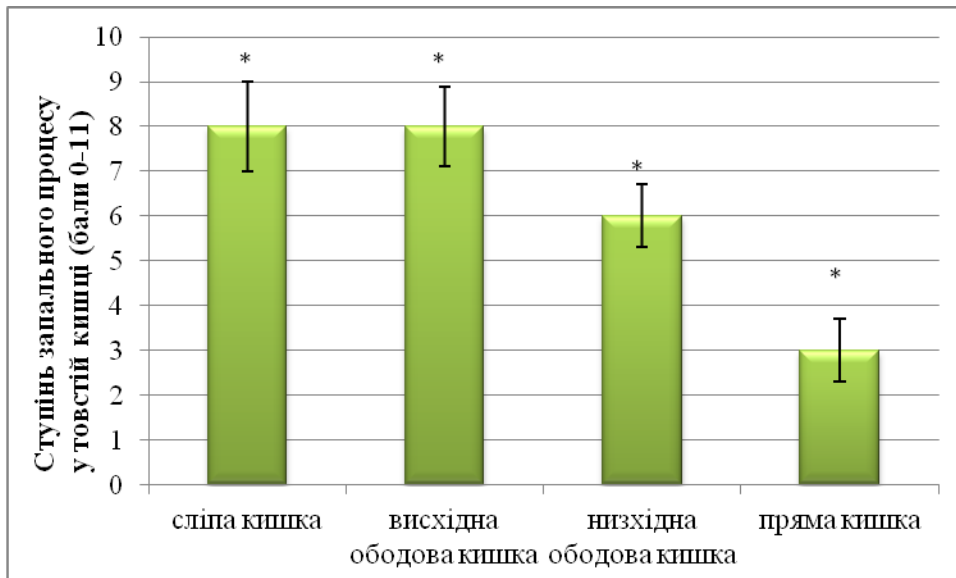


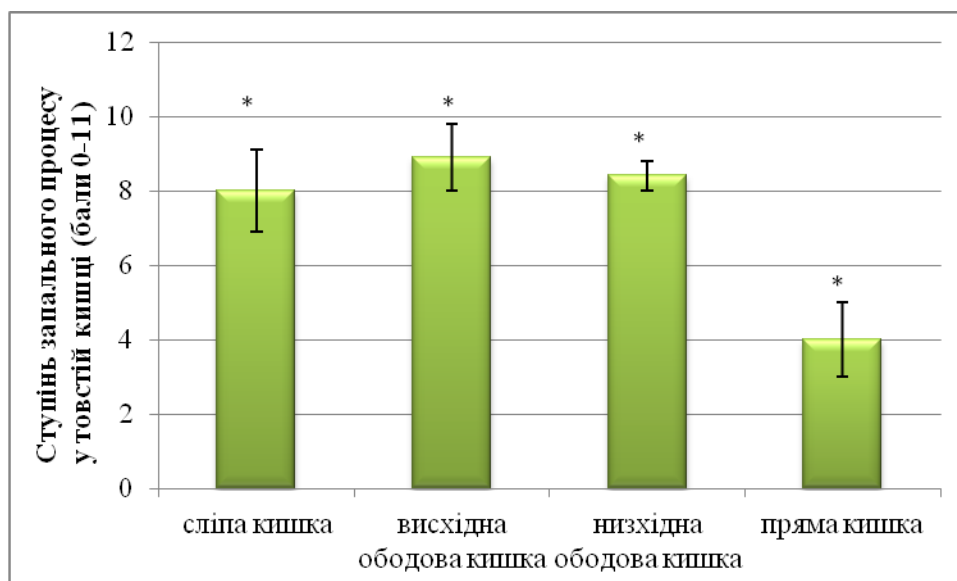
Рис. 3. 18. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самців при виразковому коліті (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутниками показані крововиливи, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – дифузне злучення поверхневого епітелію, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення X400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

У самок-щурів при виразковому коліті помітна дифузна десквамація поверхневого епітелію висхідної ободової і низхідної ободової кишок, інфільтрація лімфоцитами та набряк у всіх відділах кишки, окрім низхідної ободової, де інфільтрація спостерігалася і у підслизовій основі та гіперплазія лімфоїдної тканини сліпої, висхідної ободової і прямої кишки. А також, виражені зміни у мікроциркуляторному руслі – гіперемія висхідної ободової, низхідної ободової і



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0.

Рис. 3.19. Степінь запального процесу у товстій кишці щурів-самців при виразковому коліті



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0.

Рис. 3.20. Степінь запального процесу у товстій кишці щурів-самок при виразковому коліті

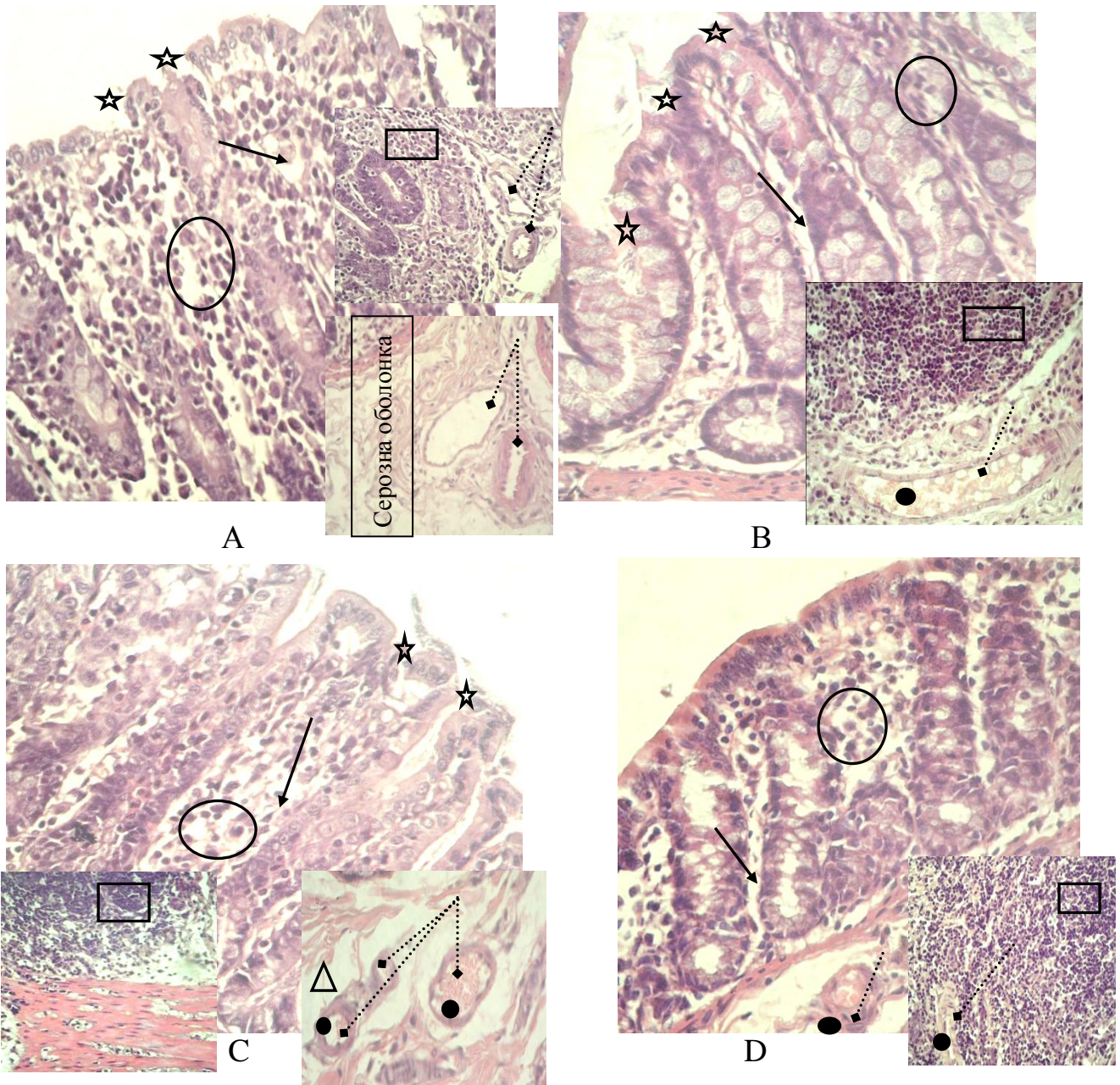


Рис. 3.21. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самок при виразковому коліті (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутниками показані крововиливи, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – дифузне злущення поверхневого епітелію, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення X400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

прямої кишки, крововиливи у низхідній ободовій кишці і розширення капілярів сліпої кишки. У м'язовому шарі сліпої і низхідної ободової кишки спостерігається її

потовщення і скупчення лімфоїдної тканини у її основи, що зосереджувалось у низхідній ободовій кишці; а у серозному шарі сліпої кишки – розширення капілярів, артерій і вен дрібного калібру (рис. 3.21.). Ступінь запального процесу відповідає 7,3 балам (рис. 3.20.) за методикою [173]. При аналізі морфометричних даних показано вірогідне зростання: висоти колоноцитів сліпої і висхідної ободової кишки на 18,5 % і 31,1 % відповідно (табл. 3.13, 3.15.), мітотичного індексу сліпої і висхідної ободової кишки на 100 % і 50 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.), а також зниження: товщини слизової оболонки сліпої, висхідної ободової і прямої кишки на 14,7 %, 14,2 % і 4,7 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), глибини крипт сліпої і висхідної ободової кишки на 3,9 % і 12 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), ширини крипт сліпої кишки на 8,3 % (табл. 3.13.), площі ядер колоноцитів сліпої кишки на 23,7 % (табл. 3.13), площі келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової і прямої кишки на 59 %, 53,4 % і 38 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.20.), відносної кількості келихоподібних клітин сліпої і висхідної ободової кишки на 11,1 % і 10,3 % відповідно (табл. 3.14, 3.16.). Морфометричні зміни можуть свідчити про ознаки посиленої проліферації клітин, незрілість (низьку функціональної активності) колоноцитів, зменшення продукції слизу та «перерозтягнення» слизом крипт через утруднене слизовиділення [9, 264].

Таким чином, гістологічні зміни разом з морфометричними показниками в обох статей свідчать про розвиток коліту.

**3. 2. 2. Вплив преднізолону на слизову оболонку товстої кишки щурів на тлі виразкового коліту.** За умов впливу преднізолону на тлі виразкового коліту при макроскопічному дослідженні, пошкоджень кишки тварин обох статей не спостерігалось, за методикою [268].

При гістологічному дослідженні за дії преднізолону у щурів-самців спостерігається набряк, лімфо-інфільтрація власної пластинки слизової оболонки у всіх відділах товстої кишки, розростання лімфоїдної тканини у сліпій кишці, а також розширення кровоносних капілярів у сліпій, висхідній і прямій кишки

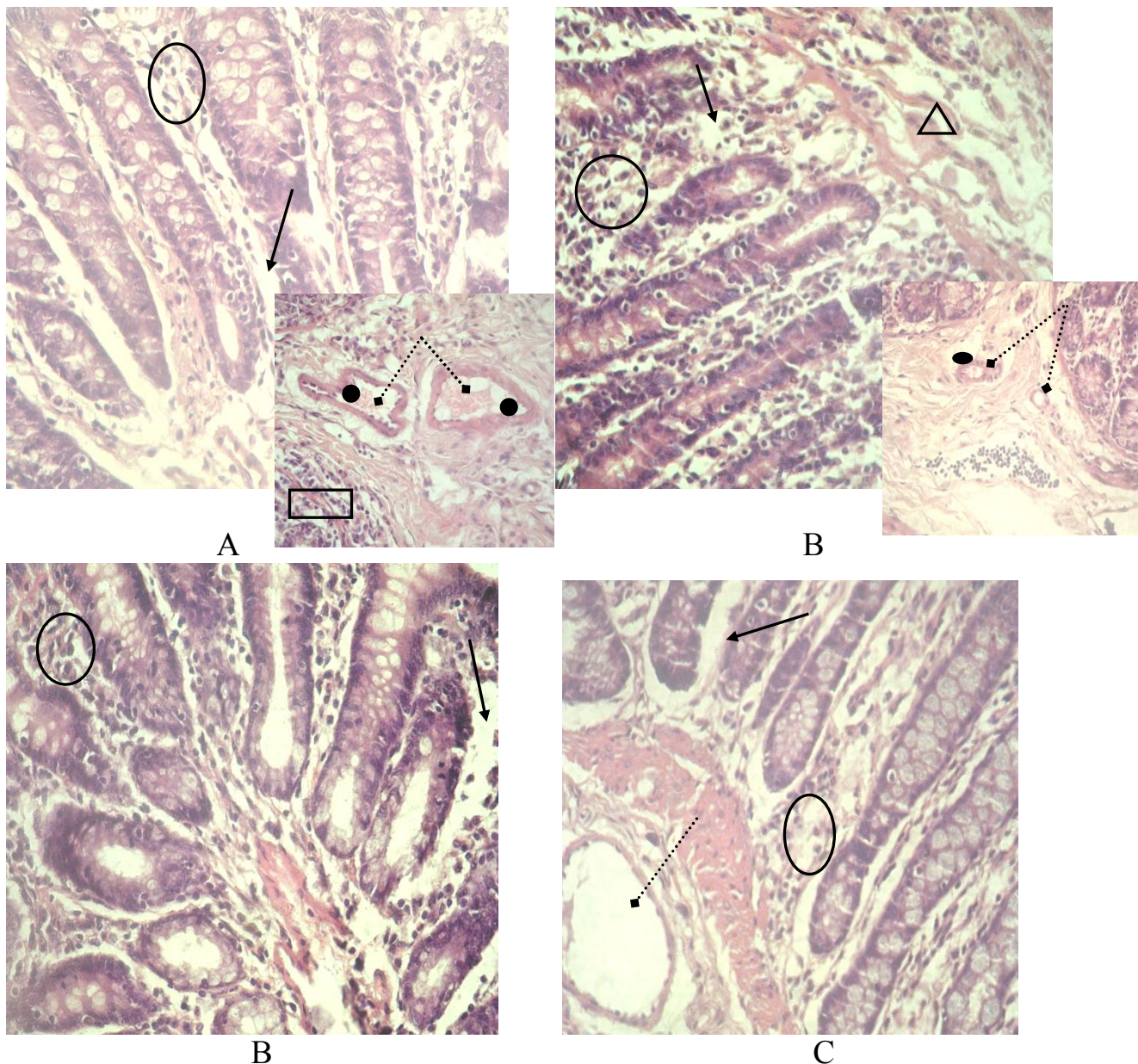


Рис. 3.22. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самців при дії преднізолону за умов виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутниками показані крововиливи, колами – скупчення лейкоцитів, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення X400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

артерій і вен дрібного калібру, еритростаз і крововиливи у висхідній кишці, тромби у сліпій кишці (рис. 3.22). У висхідній ободовій, низхідній ободовій і прямій кишках має місце потовщення її м'язового шару. Ступінь запального процесу за

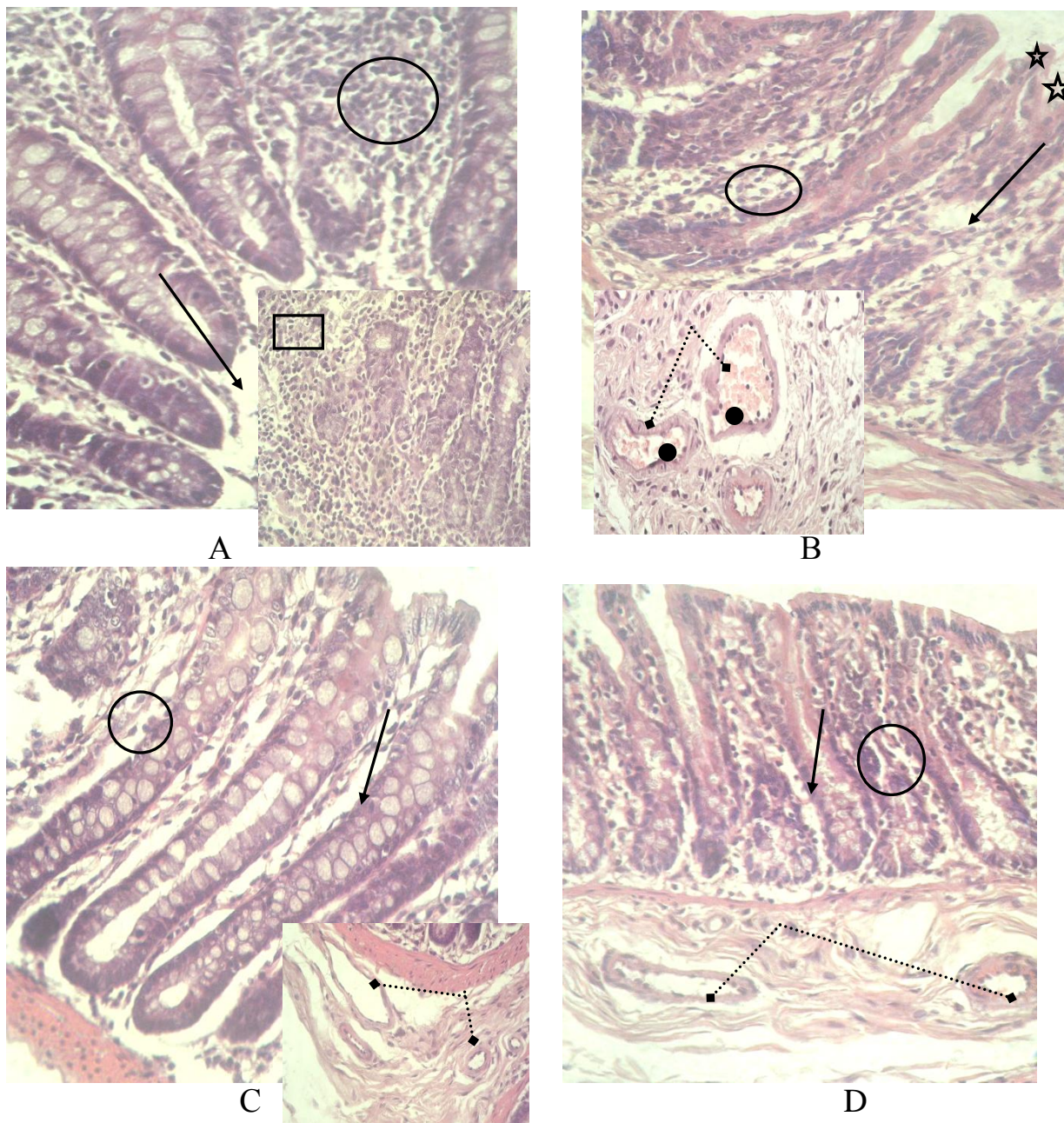


Рис. 3.23. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самок при дії преднізолону за умов виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, колами – скупчення лейкоцитів, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення X400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

даних умов відповідає 2,5 балам (рис. 3.24) за методикою [173]. Порівняно з контролем вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної

Таблиця 3. 14.

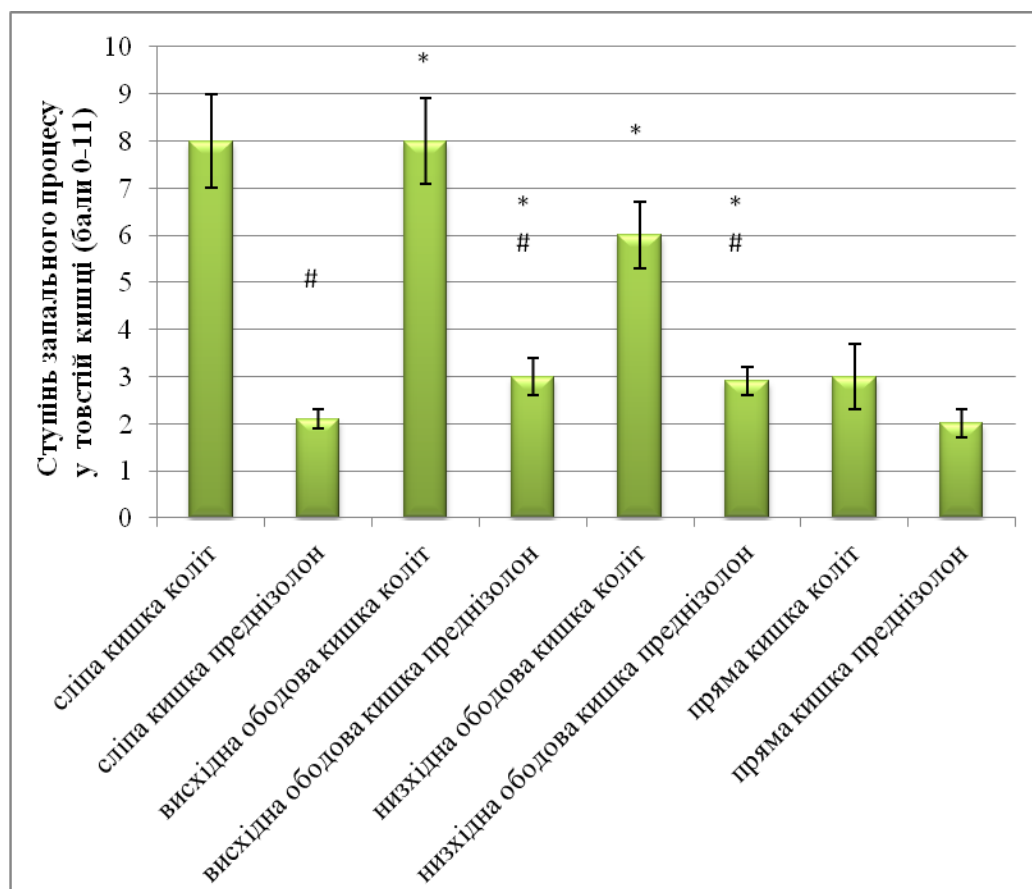
**Стан келихоподібних клітин та мітотичного індексу сліпої кишки щурів  
при виразковому коліті (M±SD)**

Стать	Назва групи	площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	відносна кількість келихоподібних клітин, %	мітотичний індекс, %	відносна кількість біфуркаційних крипт, %
самці	Контроль	65,9±3,1	28,0±3,0	7,0±0,9	7,0±1,2
	Коліт	83,4±22,4*	33,0±3,8*	10,0±1,4*	8,0±0,6
	Коліт + Преднізолон	72,9±11,4*#	29,6±1,0#	6,0±0,6#	8,0±1,2
	Коліт + МІ-1	71,4±10,0*#	28,0±2,8#	7,0±0,5#	7,0±2,0
	Коліт + Д1	66,0±8,6	27,0±2,9	7,0±1,6#	7,0±0,4
	Коліт +Д1+МІ-1	60,6±9,9*	31,0±2,4*	5,0±0,8#	8,0±1,3
	Коліт + Преднізолон + МІ-1	63,2±5,6#	27,0±1,6#	6,0±1,5#	8,0±2,2
	Коліт + Преднізолон + Д1	61,7±13,1*#	24,0±6,2*#	7,0±1,0	8,0±0,8
самки	Коліт + Преднізолон+Д1+МІ-1	89,1±36,9*	29,0±4,8#	7,0±2,3	8,0±1,8
	Контроль	80,0±25,0	27,0±4,4	4,0±0,9	5,0±1,3
	Коліт	32,8±7,3*	24,0±5,0*	8,0±2,6*	7,0±0,6
	Коліт + Преднізолон	48,5±5,5*#	26,3±1,2	4,0±0,5#	6,0±1,1
	Коліт + МІ-1	56,2±17,2*#	27,0±4,3	4,0±1,2#	5,0±1,0
	Коліт + Д1	65,0±14,9*#	26,0±4,1#	4,0±0,8	5,0±1,3
	Коліт +Д1+МІ-1	81,9±27,6#	25,0±0,8	4,0±1,1#	6,0±1,7
	Коліт + Преднізолон + МІ-1	88,1±43,0*#	25,0±1,2	3,0±4,0#	6,0±2,1
Коліт + Преднізолон + Д1	54,5±8,0*#	26,0±2,6	5,0±0,4	5,0±0,7	
	Коліт + Преднізолон+Д1+МІ-1	94,7±19,7*#	38,0±1,4*#	3,0±1,0#	6,0±1,5

Примітка: \*-  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, # -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

ободової і прямої кишки на 30,3 %, 37,1 %, 6,4 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), площа ядер колоноцитів сліпої кишки на 25,6 % (табл. 3.13.), площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової і прямої кишки на 53,4 %, 35,6 % і 8,1 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.20.), відносна кількість келихоподібних клітин висхідної кишки на 10,3 % (табл. 3.16.) та зменшується: глибина крипт сліпої, висхідної ободової і прямої кишки на 30 %, 6,5 % і 11,5 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), ширина крипт сліпої кишки на 15,5 % (табл. 3.13.). Такі зміни можуть

свідчити про активацію захисних процесів, запальні процеси у слизовій оболонці, посилення функціональної активності колоноцитів, збільшення продукції слизу та «здавлювання» крипт стромою внаслідок її набряку [9, 31, 38, 119].



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0;  
# -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

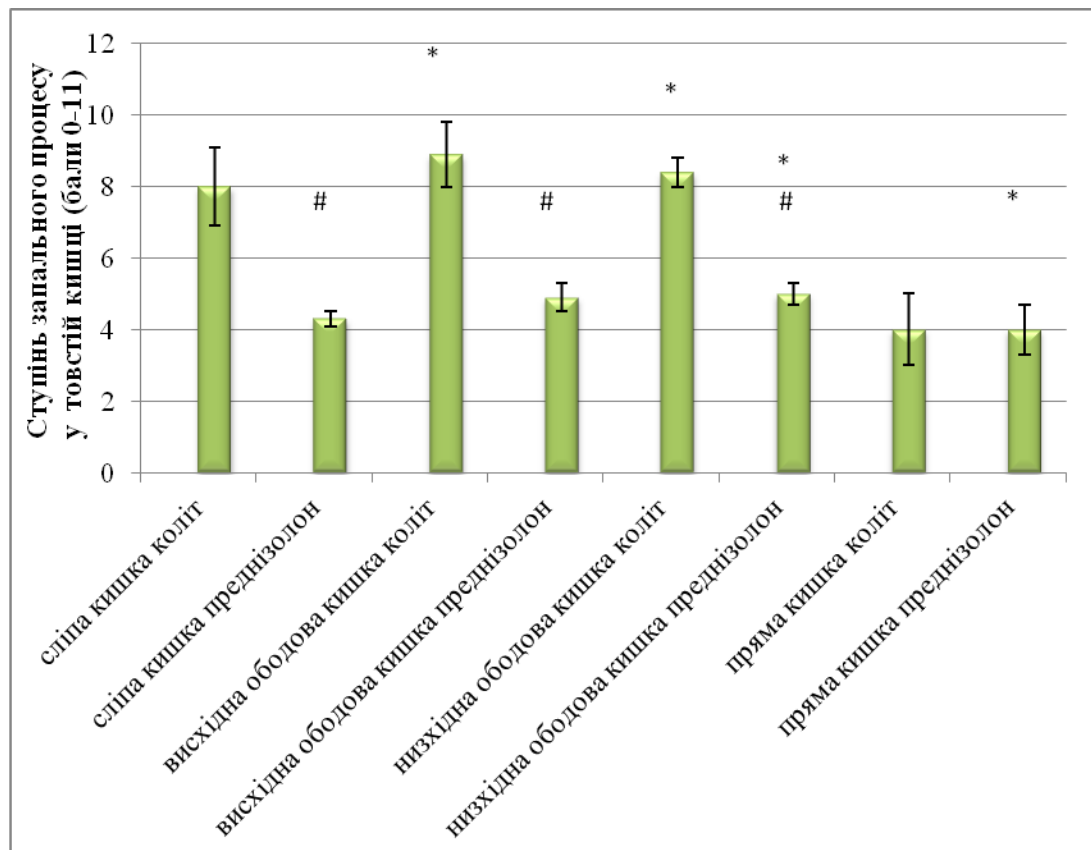
Рис. 3.24. Ступінь запального процесу у товстій кишці щурів-самців при дії преднізолону на тлі виразкового коліту

Порівнюючи дію преднізолону з групою коліт у щурів-самців спостерігається зникнення десквамації поверхневого епітелію слизової оболонки, зменшення ознак запалення, які були виражені у вигляді гіперемії судин, інфільтрації лімфоцитами та набряком серозної оболонки. У порівнянні з колітом вірогідно збільшується: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової і прямої кишки на 55 %, 69,1 %, 6,8 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), висота колоноцитів сліпої, висхідної ободової кишки на 27,0 %, 42,9 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа ядер колоноцитів сліпої кишки на 17,7 % (табл. 3.13.). Одночасно зменшується:

глибина крипт сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 26 %, 2,1 %, 3,9 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), ширина крипт сліпої, прямої кишки на 21,3 %, 33,8 % відповідно (табл. 3.13., 3.19.), площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової кишки на 12,5 %, 6,8 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.), відносна кількість келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової, низхідної ободової і прямої кишки на 10,3 %, 5,8 %, 20,1 % і 21,8 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.18., 3.20.), міготичний індекс сліпої, висхідної ободової кишки на 40 %, 36,3 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.). Дані зміни можуть вказувати про активацію захисних процесів, пригнічення проліферативної активності клітин, посилення функціональної активності колоноцитів, запальні процеси у слизовій оболонці, зниження продукції слизу та «здавлювання» крипт строною внаслідок її набряку [9, 31, 38, 119]. Отже, преднізолон у порівнянні з групою коліт пригнічує запальний процес на 58 % (згідно бальної оцінки запального процесу), сприяє збереженню цілісності поверхневого епітелію і відновленню слизової оболонки товстої кишки.

У щурів-самок при дії преднізолону на тлі виразкового коліту спостерігається лімфо-інфільтрація власної пластинки слизової оболонки, набряк у всіх відділах товстої кишки, дифузна десквамація поверхневого епітелію висхідної кишки, розростання лімфоїдної тканини у сліпій кишці. А також, виражені зміни судинного русла – розширення судин у низхідній ободовій, сліпій, прямій кишках та гіперемія судин у висхідній ободовій кишці (рис. 3.23.). Так, в середньому ступінь запального процесу відповідає 4,5 балам (рис. 3.25) за методикою [173]. У порівнянні з показниками контрольної групи вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової кишки на 19,2 %, 6,2 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), глибина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 15,5 %, 8,3 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), ширина крипт висхідної ободової кишки на 18,4 % (табл. 3.15.), висота колоноцитів висхідної ободової кишки на 14 % (табл. 3.15.), площа ядер колоноцитів висхідної ободової кишки на 17,3 % (табл. 3.15.). Водночас зменшується: площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової кишки на 39,3 %, 33,3 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.). Морфометричні зміни можуть свідчити про активацію захисних процесів, розвиток пристосувальної реакції,

перерозтягнення слизом крипт через утруднене слизовиділення, посилення функціональної активності колоноцитів та зменшення продукції слизу [9, 31, 38, 119].



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0; # -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

Рис. 3.25. Ступінь запального процесу у товстій кишці щурів-самок при дії преднізолону на тлі виразкового коліту

Порівнюючи дію преднізолону з групою виразковий коліт у щурів-самок зменшуються ознаки запалення слизової оболонки, проте мають місце деякі порушення мікроциркуляторного русла, як капілярна гіперемія; зникає потовщення м'язового шару та розростання лімфоїдної тканини біля її основи. У порівнянні з групою коліт вірогідно зростає: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 40,4 %, 23,9 %, 53 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), глибина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 20,2 %, 23,9 % відповідно (табл.

3.13., 3.15.), ширина крипт висхідної кишки на 22 % (табл. 3.15.), площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової і прямої кишки на 47,8 %, 43,2 % і 43,1 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.20) та знижується: висота колоноцитів сліпої, висхідної ободової кишки на 17,1 %, 17 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), мітотичний індекс сліпої, висхідної ободової кишки на 50 %, 40 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.). Такі зміни можуть вказувати про активацію захисних процесів, розвиток пристосувальних реакцій, посилення секретії слизу як адаптивної реакції і відповідно «розтягнення» слизом крипт, пригнічення функціональної та проліферативної активності колоноцитів [9, 31, 38, 119]. Отже, преднізолон у порівнянні з групою коліт у щурів-самок пригнічує запальний процес на 38 % (згідно бальної оцінки запального процесу), який був зосереджений у слизовій та м'язовій оболонці, а також у судинному руслі.

Отримані дані свідчать, що при дії преднізолону протягом 14 діб на тлі виразкового коліту як у самців, так і у самок зникають запальні зміни слизової оболонки, потовщення м'язової оболонки, злущення поверхневого епітелію, гіперемія та розростання лімфатичної тканини. В цілому у самок на відміну від самців, дещо зменшується продукція слизу, проте імовірно утруднюється слизовиділення внаслідок чого перерозтягуються крипти слизом. Крім цього, гістологічні ознаки запалення більш виражені у самок, ніж у самців, де інтенсивність запалення виражена на 80 % (згідно бальної оцінки запального процесу), що вказує на схильність самок до запальних захворювань кишки та меншу чутливість до терапії протизапальними засобами [31, 283].

Таким чином, протизапальна дія преднізолону більш виражена щодо самців порівняно з самками.

**3. 2. 3. Вплив похідного піролу МІ-1 на слизову оболонку товстої кишки щурів на тлі виразкового коліту.** На макроскопічних препаратах товста кишки щурів-самців за умов дії похідного піролу МІ-1 на тлі виразкового коліту має типову гістологічну будову без ознак патологічних процесів, що оцінювали за методикою [268].

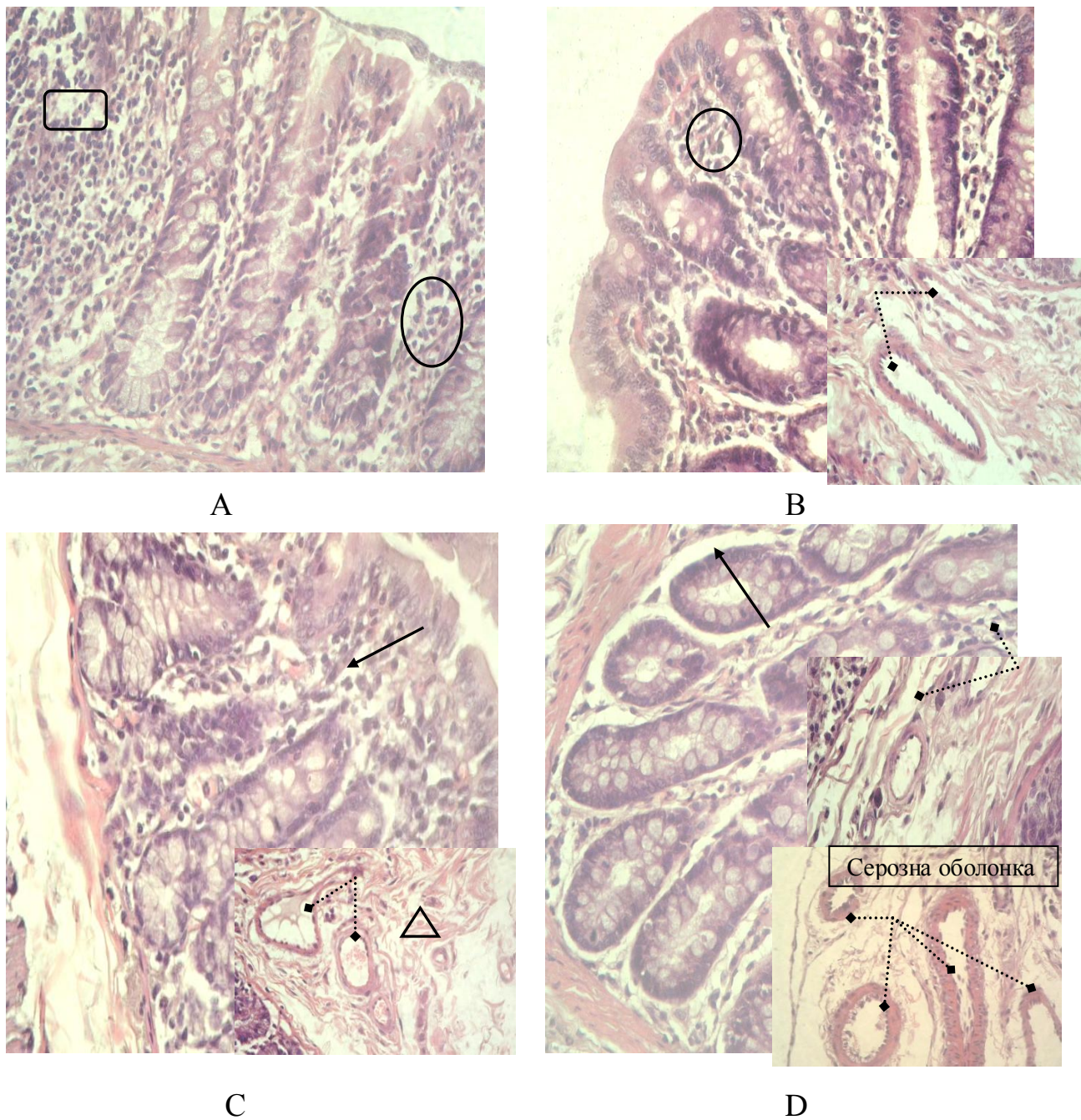


Рис. 3.26. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самців при дії похідного піролу МІ-1 на тлі виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутником показані крововиливи, колами – скупчення лейкоцитів, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

За умов дії похідного піролу МІ-1 на тлі виразкового коліту у щурів-самців має місце незначна лімфо-інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки сліпої

Таблиця 3. 15.

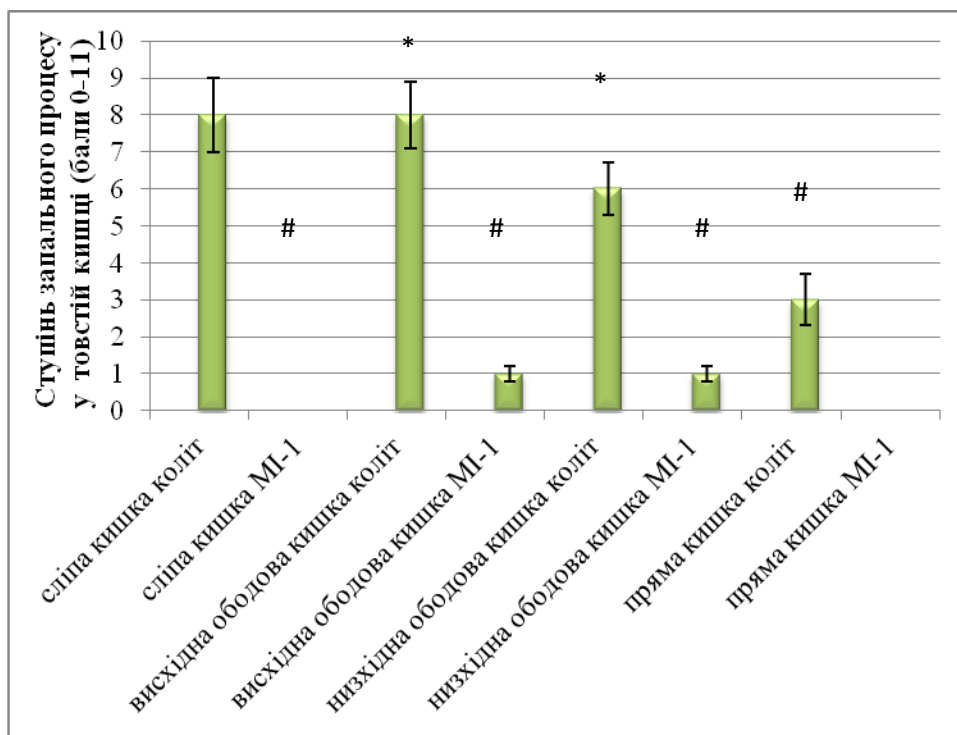
**Морфометричні показники слизової оболонки висхідної ободової кишки щурів при виразковому коліті (M±SD)**

Стать	Назва групи	товщина слизової оболонки, мкм	глибина крипт, мкм	ширина крипт, мкм	висота колоноцитів, мкм	площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>
самці	Контроль	538,8±21,1	197,4±24,7	28,5±5,1	18,6±0,4	22,8±1,2
	Коліт	436,9±81,6*	188,4±35,2*	26,8±3,2	12,8±1,8*	20,4±1,6*
	Коліт + Преднізолон	739,2±63,0*#	184,4±40,0*#	29,0±4,3	18,3±1,0 #	21,4±6,1
	Коліт + МІ-1	521,8±94,1#	178,9±68,1#	30,3±4,6#	16,1±6,7#	21,2±5,8
	Коліт + Д1	634,2±65,5*#	245,3±52,3*#	29,1±1,2#	19,2±4,2	24,0±2,0
	Коліт +Д1+МІ-1	631,0±116,3*#	197,0±19,3#	30,1±3,3*#	17,9±3,7#	26,4±3,8*#
	Коліт + Преднізолон + МІ-1	764,5±95,0#	161,0±55,1	23,0±6,5*	13,7±0,8*	21,8±4,2
	Коліт + Преднізолон + Д1	632,2±86,1*#	154,1±53,6*	20,4±2,8*#	13,7±1,5*	22,8±0,6
самки	Контроль	562,7±75,9	165,8±46,3	20,6±7,1	14,9±4,8	16,7±1,6
	Коліт	482,5±110,0*	145,9±32*	20,0±2,1	20,5±2,7*	17,2±6,1
	Коліт + Преднізолон	597,9±81,0*#	179,6±28,4*#	24,4±6,2*#	17,0±2,5*#	19,6±3,2*
	Коліт + МІ-1	494,5±54,5#	188,5±20,7#	27,1±1,7#	13,1±0,5	20,9±2,4#
	Коліт + Д1	562,6±83,3*#	178,1±17,5*#	22,7±4,2*#	16,0±1,6#	24,1±4,3*#
	Коліт +Д1+МІ-1	639,8±21,3*#	246,5±50,1*#	25,1±3,4#	11,2±3,2#	20,5±1,0*#
	Коліт + Преднізолон + МІ-1	524,9±38,2#	157,8±26,4*#	18,5±3,6*	10,3±2,1*#	13,1±5,5*#
	Коліт + Преднізолон + Д1	525,1±37,4*#	280,2±32,1*#	33,7±1,2*#	17,7±1,8*	27,7±3,2*#
	Коліт + Преднізолон+ Д1+МІ-1	684,8±55,7*#	199,0±2,7*#	24,4±6,8*#	14,7±3,8#	22,6±2,7*#

Примітка: \*- p≤0,05 порівняно з контролем, # - p≤0,05 порівняно з групою коліт

і висхідної ободової кишки, набряк сліпої і прямої кишки, розростання лімфоїдної тканини сліпої кишки, деякі порушення з боку кровоносного русла у вигляді розширення кровоносних капілярів висхідної ободової і прямої кишки, еритростаз,

незначні діapedезні крововиливи низхідної ободової кишки. У прямій кишці спостерігається розширення капілярів та артерій дрібного калібру серозної оболонки (рис. 3.26.). Так, в середньому ступінь запального процесу відповідає 0,5 балів (рис. 3.27.) за методикою [173]. У порівнянні з контрольною групою вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, прямої кишки на 10,3 %, 24,7 % відповідно (табл. 3.13., 3.19.), ширина крипт сліпої кишки на 8,7 % (табл. 3.13.), площа келихоподібних клітин сліпої, прямої на 8,3 %, 8,9 % відповідно (табл. 3.14., 3.20.) та зменшується: глибина крипт сліпої кишки на 13,1 % (табл. 3.13.). Такі зміни можуть свідчити про активацію захисних процесів, посилення секреції слизу як адаптивної реакції і відповідно «розтягнення» слизом крипт, а також про запальні процеси у слизовій оболонці [9, 31, 38, 119].



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0; # -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

Рис. 3.27. Степінь запального процесу у товстій кишці щурів-самців при дії похідного піролу MI-1 на тлі виразкового коліту

Порівнюючи дію похідного піролу МІ-1 з групою коліт у самців зникала десквамація поверхневого епітелію, ознаки запалення у слизовій – гіперемія судин та у серозному шарі – інфільтрація лімфоцитами, набряк, а також потовщення м'язового шару. У порівнянні з групою коліт вірогідно зростає: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 31,2 %, 74,9 %, 25,2 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), ширина крипт висхідної ободової, прямої кишки на 13 %, 8,5 % відповідно (табл. 3.15., 3.19.), висота колоноцитів висхідної ободової кишки на 13 % (табл. 3.15.), площа ядер колоноцитів низхідної ободової кишки на 22,7 % (табл. 3.17.) та знижується: глибина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 8,2 %, 5,0 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), відносна кількість келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової, низхідної ободової кишки на 15,1 %, 14,7 %, 4,5 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.18.), площа келихоподібних клітин сліпої кишки на 14,3 % (табл. 3.14.), мітотичний індекс сліпої, висхідної ободової кишки на 30 %, 27,2 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.), відносна кількість біфуркаційних крипт низхідної ободової кишки на 54,2 % (табл. 3.18.). Значення морфометричних показників можуть свідчити про активацію захисних процесів, запальні процеси у слизовій оболонці, посилення функціональної активності колоноцитів, зниження продукції слизу, пригнічення проліферативної активності колоноцитів та пригнічення ознак регенерації [9, 31, 38, 119]. Отже, похідне піролу МІ-1 пригнічує запальний процес на 91,6 % (згідно бальної оцінки запального процесу) та сприяє збереженню цілісності поверхневого епітелію слизової оболонки у щурів-самців.

Похідне піролу МІ-1 на тлі виразкового коліту у щурів-самок викликає дифузну десквамацію поверхневого епітелію у сліпій кишці, лімфо-інфільтрацію власної пластинки слизової оболонки сліпої, висхідної ободової і прямої кишки, незначний набряк у всіх відділах товстої кишки, а також розростання лімфоїдної тканини у висхідній ободовій кишці. У підслизовому шарі спостерігається розширення кровоносних капілярів сліпої, висхідної ободової і низхідної ободової кишках та збільшення їх кровонаповненням у низхідній ободовій кишці, місцями гіперемія у низхідній ободовій кишці, крововиливи у висхідній ободовій кишці та стаз крові у сліпій кишці; окрім цього дрібні артерії і вени також розширені і

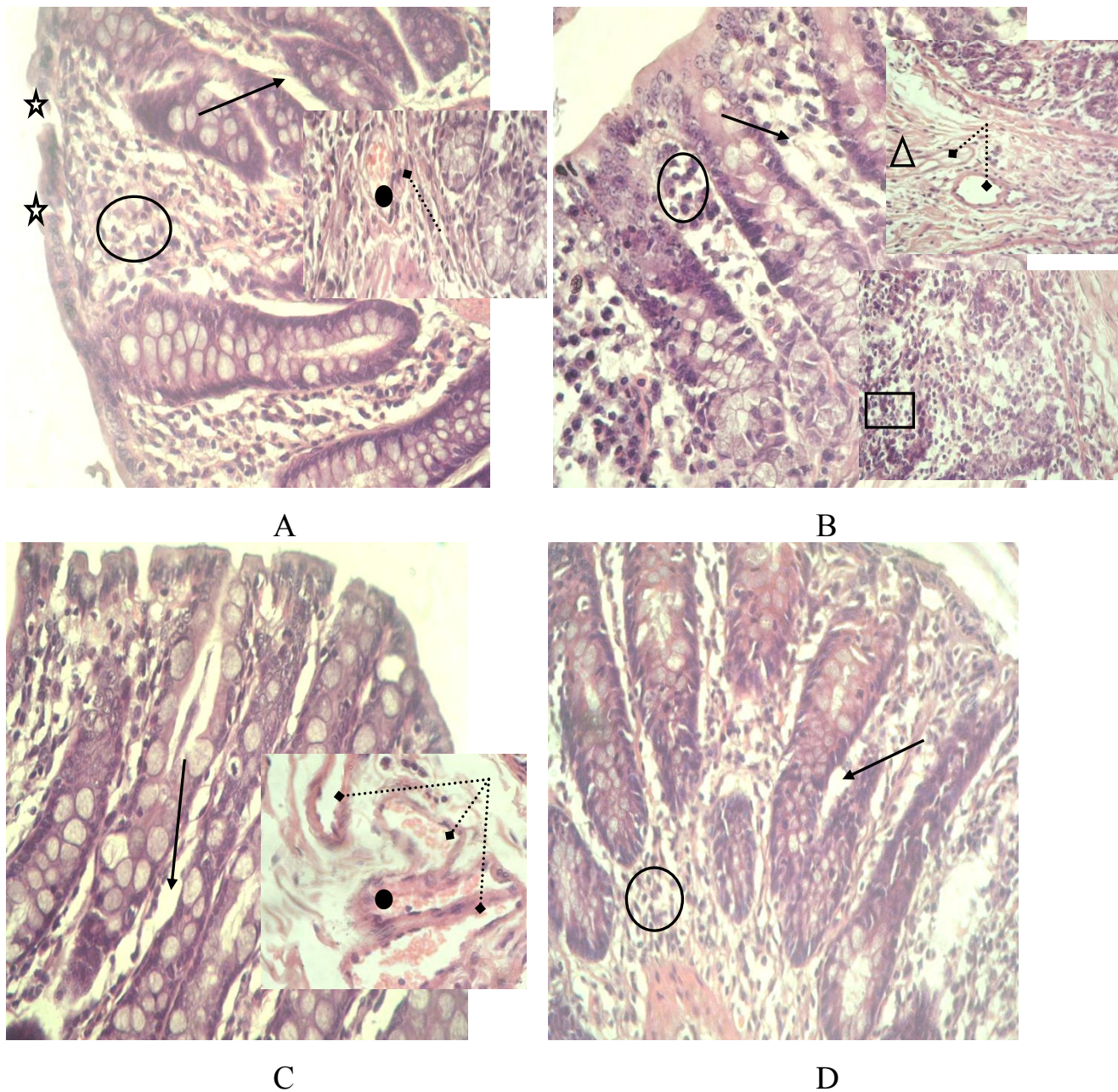
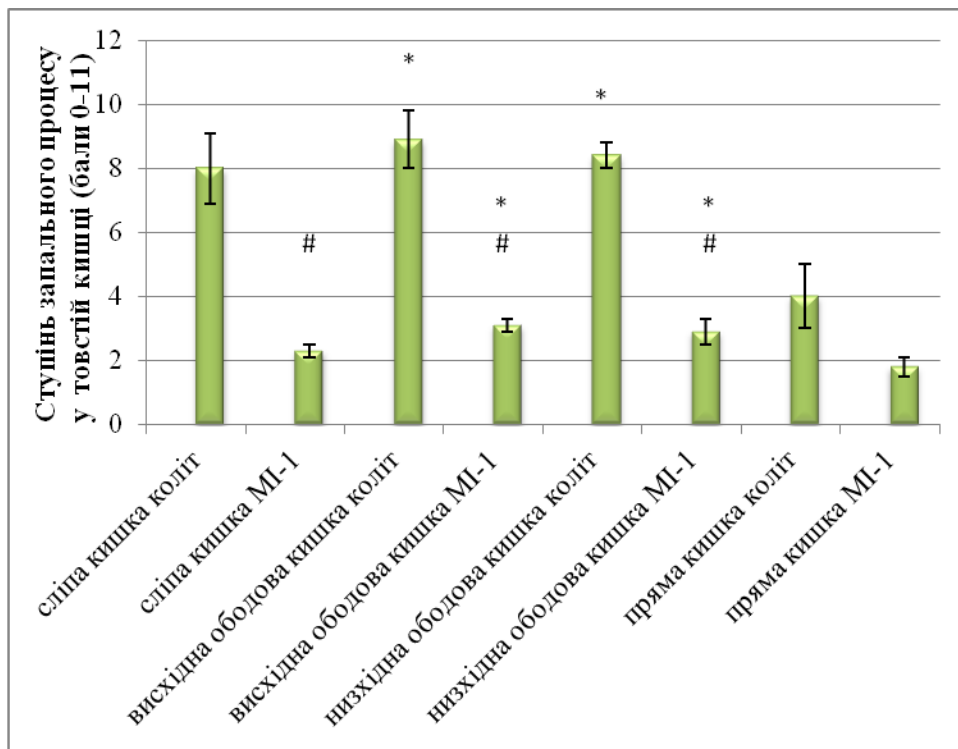


Рис. 3.28. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самок при дії похідного піролу MI-1 на тлі виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутником показані крововиливи, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – дифузне злушення поверхневого епітелію, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

кровонаповненні у низхідній ободовій кишці (рис. 3.28.). Так, в середньому ступінь запального процесу відповідає 2,5 балів (рис. 3.29.) за методикою [173]. У

порівнянні з показниками контрольної групи вірогідно зростає: глибина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 1,5 %, 13,6 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), ширина крипт висхідної ободової кишки на 31,5 % (табл. 3.15.), площа ядер колоноцитів висхідної ободової кишки на 25,1 % (табл. 3.15.), висота колоноцитів низхідної кишки на 30,5 % (табл. 3.17.) та зменшується: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової кишки на 1,1 %, 12,1 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової кишки на 29,7 %, 17,3 % (табл. 3.14., 3.16.). Морфометричні зміни можуть свідчити про запальний процес у слизовій оболонці, зменшення кількості продукованого слизу, розвиток пристосувальної реакції та посилення функціональної активності колоноцитів та [9, 31, 38, 119].



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0; # -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

Рис. 3.29. Ступінь запального процесу у товстій кишці щурів-самок при дії похідного піролу MI-1 на тлі виразкового коліту

При дії похідного піролу МІ-1 у порівнянні з групою коліт у самок спостерігається зникнення лімфо-інфільтрації біля підслизової основи, розростання лімфоїдної тканини, гіперемії судин та потовщення м'язового шару. У порівнянні з показниками групи коліт вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої кишки на 15,9 % (табл. 3.13.), глибина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 5,6 %, 29,1 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), ширина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 10,0 % 35,5 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа ядер колоноцитів сліпої, висхідної ободової кишки на 21,1 %, 21,5 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 71,3 %, 77,5 %, 59,2 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.20.) та знижуються: висота колоноцитів висхідної ободової кишки на 36 % (табл. 3.15.), мітотичний індекс сліпої, висхідної ободової кишки на 50 %, 50 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.). Морфометричні зміни можуть свідчити про активацію захисних процесів, розвиток пристосувальних реакцій, посилення секреції слизу як адаптивної реакції і відповідно «розтягнення» слизом крипт, пригнічення проліферативної активності колоноцитів [9, 31, 38, 107]. Таким чином, похідне піролу МІ-1 пригнічує запальний процес на 65,7 % (згідно бальної оцінки запального процесу), і так само сприяє покращенню морфо-функціонального стану слизової оболонки товстої кишки у щурів-самок.

Описані зміни можуть свідчити, що похідне піролу МІ-1 при дії за умов виразкового коліту пригнічує запальний процес, сприяє відновленню морфо-функціонального стану товстої кишки у тварин обох статей, збереженню цілісності поверхневого епітелію слизової оболонки у щурів-самців та є ефективнішим в цьому за преднізолон. Такі зміни більш виражені у висхідній ободовій та сліпій кишці, на відміну від низхідної ободової та прямої кишки у щурів обох статей. Однак, порівнюючи дію похідного піролу МІ-1 між обома статями, спостерігається зменшення інтенсивності запального процесу у самців, порівняно з самками, про що свідчить про більшу схильність самок до запальних захворювань кишки і меншу чутливість до лікування протизапальними засобами [9, 272]. Крім цього, у самців за умов дії досліджуваної сполуки спостерігаються протизапальні і захисні ефекти,

збільшується продукція слизу та пригнічується функціональна активність колоноцитів. Щодо самок, то протизапальні ефекти так само присутні, проте зменшувалась продукція слизу та посилювалася функціональна активність колоноцитів.

Таким чином, цитостатична сполука МІ-1 при дії за умов коліту виявляє протизапальні та протективні властивості більш виражені порівняно з ефектами преднізолону, і тому може бути перспективним засобом для терапії запальних захворювань кишки.

**3. 2. 4. Вплив похідного піролу Д1 на слизову оболонку товстої кишки щурів при виразковому коліті.** При макроскопічному огляді препаратів групи, що отримували похідне піролу Д1 за умов коліту пошкоджень кишки у щурів-самців не спостерігається, а у щурів-самок помітна гіперемія по всій довжині товстої кишки та подекуди незначні виразки з появою щілеподібних утворень ерозивного характеру у висхідній ободовій і низхідній ободовій кишці (рис. 3.30., 3.31.), що оцінювали за методикою [268].

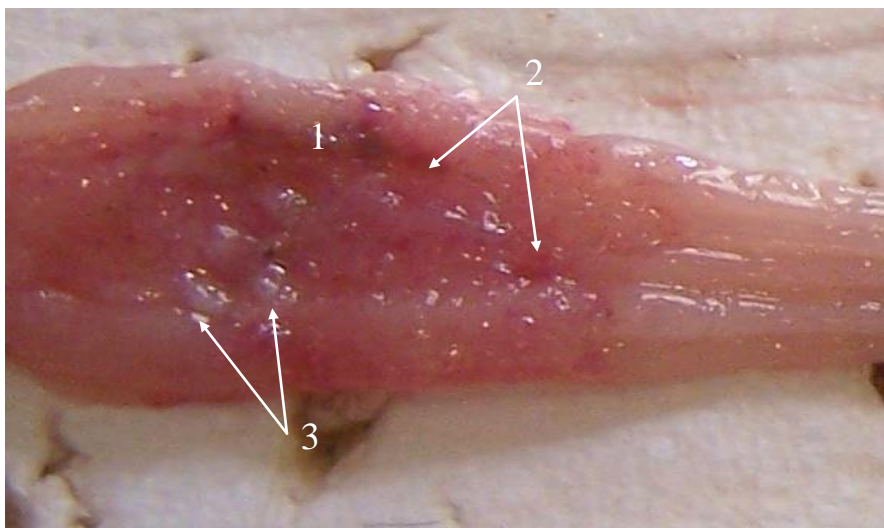
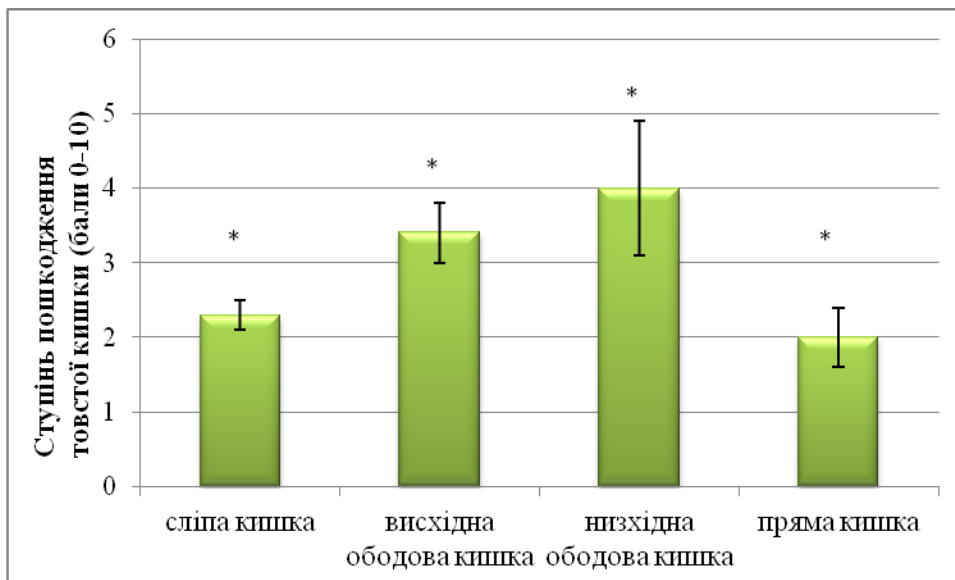


Рис. 3. 30. Макрофотографія товстої кишки щурів-самок при дії похідного піролу Д1 при виразковому коліті. 1 – гіперемія, 2 – дрібні виразки, 3 – щілеподібні утворення ерозивного характеру



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0

Рис. 3. 31. Ступінь пошкодження товстої кишки щурів-самок при дії похідного піролу Д1 на тлі виразкового коліту

За умов дії похідного піролу Д1 при виразковому коліті у щурів-самців спостерігається дифузна десквамація поверхневого епітелію, дистрофія поверхневого епітелію у низхідній ободовій кишці, лімфо-інфільтрація та набряк у сліпій, висхідній ободовій і прямій кишках, а також розростання лімфоїдної тканини у сліпій кишці. А також, виражені зміни у мікроциркуляторному руслі – гіперемія низхідної ободової кишки, розширення судин висхідної ободової і прямої кишки, еритростаз висхідної ободової і низхідної ободової кишки та подекуди незначні крововиливи у висхідній ободовій кишці. Крововиливи були різної форми та величини (енхімози) і розвивалися безпосередньо від слизової оболонки аж до підслизової основи (рис. 3.32.). Так, в середньому ступінь запального процесу відповідає 3 балам (рис. 3.33.) за методикою [173]. У порівнянні з морфометричними показниками контрольної групи вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової, низхідної ободової, прямої кишки на 6,9 %, 17,7 %, 31,8 %, 1,1 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.17., 3.19.), глибина крипт сліпої, прямої кишки на 4 %, 14,7 % відповідно (табл. 3.13., 3.19.), ширина крипт сліпої кишки на 10,3 % (табл. 3.13.), висота колоноцитів прямої кишки на 29,1 % (табл. 3.19.), площа келихоподібних клітин висхідної ободової, прямої

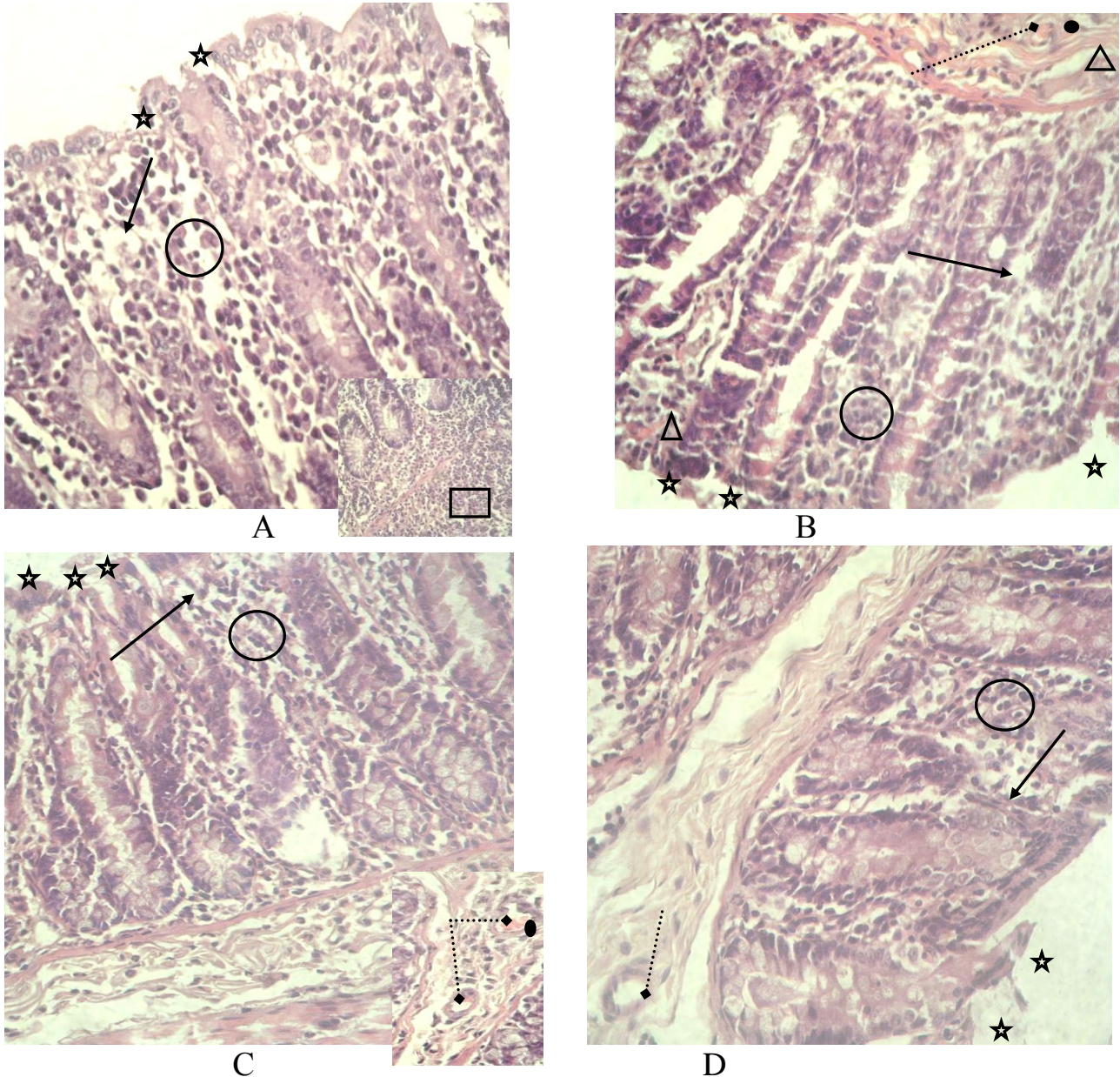
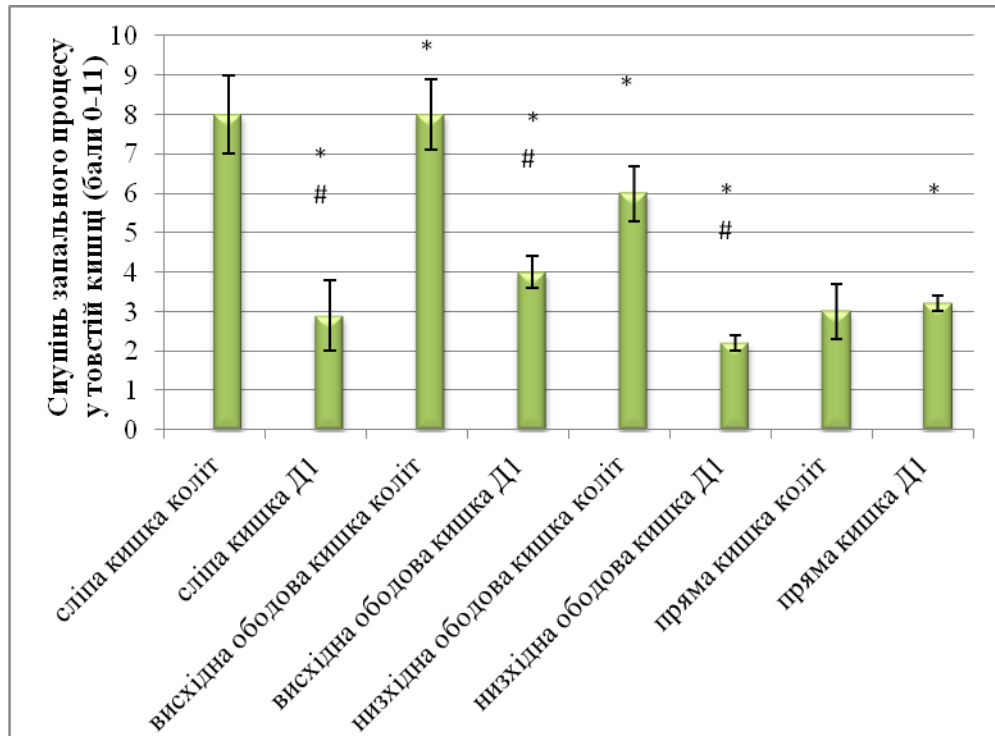


Рис. 3.32. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самців при дії похідного піролу Д1 на тлі виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутниками показані крововиливи, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – дифузне злушення поверхневого епітелію, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

кишки на 17,9 %, 23,7 % відповідно (табл. 3.16., 3.20.). Морфометричні зміни можуть свідчити про активацію захисних процесів, посилення секреції слизу як

адаптивної реакції і відповідно «розтягнення» крипт слизом, розвиток пристосувальних реакцій та посилення функціональної активності колоноцитів [9, 31, 38, 119].



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0; # -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

Рис. 3.33. Степінь запального процесу у товстій кишці щурів-самців при дії похідного піролу Д1 на тлі виразкового коліту

Порівнюючи похідне піролу Д1 з групою виразковий коліт у щурів-самців присутні відмінності у вигляді гіперемії судин, лімфо-інфільтрації, набряку у серозній оболонці, проте потовщення м'язового шару відсутнє. Морфометричні показники у порівнянні з групою коліт вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 27,2 %, 45 %, 18,9 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), глибина крипт сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 10 %, 30,2 %, 24,5 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), ширина крипт висхідної ободової, прямої кишки на 8,5 %, 33,4 % (табл. 3.15., 3.19.) та зменшується: висота колоноцитів сліпої кишки на 23 % (табл. 3.13.), відносна кількість келихоподібних клітин висхідної ободової, прямої кишки на 17,6 %, 15,6 % (табл. 3.16., 3.20.), мітотичний індекс сліпої, висхідної ободової кишки на

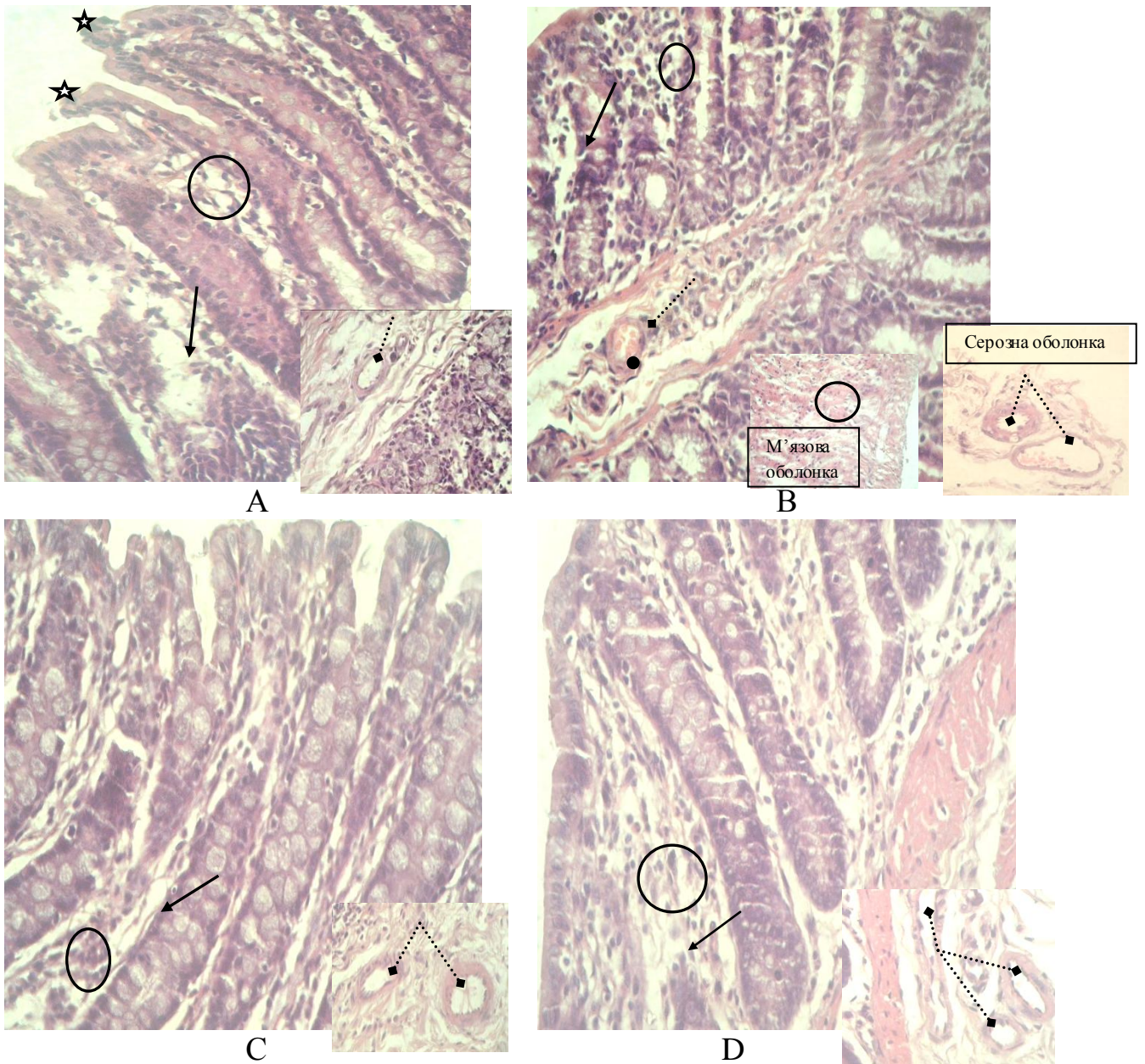


Рис. 3.34. Мікрофотографія зрізу товстої кишки шурів-самок при дії похідного піролу Д1 на тлі виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – дифузне злушення поверхневого епітелію, чорними крапками – кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

30 %, 27,2 % (табл. 3.14., 3.20.). Зміни морфометрії можуть свідчити про активацію захисних процесів, розвиток пристосувальних реакцій, зменшення продукції слизу,

пригнічення функціональної активності колоноцитів, пригнічення проліферативної активності колоноцитів [9, 31, 38, 119]. Отже, похідне піролу Д1 пригнічує запальний процес на 50 % (згідно бальної оцінки запального процесу) і сприяє відновленню морфо-функціонального стану слизової оболонки товстої кишки щурів-самців.

Таблиця 3. 16.

**Стан келихоподібних клітин та мітотичного індексу висхідної ободової кишки щурів при виразковому коліті (M±SD)**

Стать	Назва групи	площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	відносна кількість келихоподібних клітин, %	мітотичний індекс, %	відносна кількість біфуркаційних крипт, %
самці	Контроль	55,3±22,8	29,0±2,7	7,0±0,2	8,0±0,4
	Коліт	64,4±35,0*	34,0±1,4*	11,0±2,0*	9,0±1,1
	Коліт + Преднізолон	60,5±14,8*#	32,0±3,3*#	7,0±1,8#	9,0±1,7
	Коліт + МІ-1	75,0±25,2	29,0±6,5#	8,0±3,3#	8,0±2,1
	Коліт + Д1	65,2±10,7*	28,0±1,2#	8,0±0,8#	8,0±1,3
	Коліт +Д1+МІ-1	77,5±21,9*#	30,0±8,0	6,0±3,0#	9,0±2,2
	Коліт + Преднізолон + МІ-1	53,9±8,1#	28,3±3,2#	7,0±1,6#	9,0±2,5
	Коліт + Преднізолон + Д1	55,9±6,6#	25,0±3,8*#	8,0±1,1	9,0±0,8
	Коліт + Преднізолон+Д1+МІ-1	83,6±24,0#	32,0±0,8*	8,0±3,1	9,0±1,8
самки	Контроль	83,4±29,0	29,0±2,2	5,0±0,1	7,0±1,5
	Коліт	38,8±8,4*	26,0±4,5*	10,0±1,4*	9,0±3,0
	Коліт + Преднізолон	55,6±14,4*#	27,0±2,0	6,0±0,7#	8,0±2,5
	Коліт + МІ-1	68,9±23,0#	29,0±1,6	5,0±0,3#	7,0±0,5
	Коліт + Д1	63,8±27,4*#	28,0±4,0	6,0±1,3#	7,0±1,6
	Коліт +Д1+МІ-1	83,6±32,9#	27,0±2,8	6,0±2,6	8,0±2,7
	Коліт + Преднізолон + МІ-1	61,8±13,1#	28,0±1,2	5,0±1,2#	8,0±1,8
	Коліт + Преднізолон + Д1	56,3±9,7*#	28,0±5,1	7,0±1,3	7,0±0,9
	Коліт + Преднізолон+Д1+МІ-1	83,1±26,9#	40,0±0,6*#	5,0±0,7#	8,0±1,7

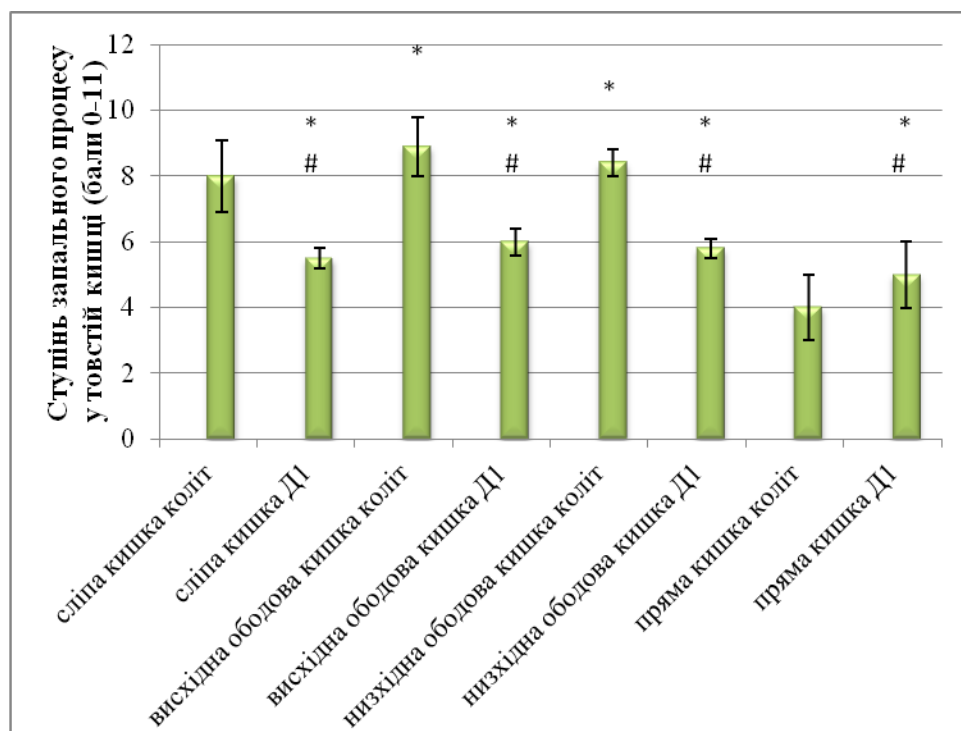
Примітка: \*- p≤0,05 порівняно з контролем, # - p≤0,05 порівняно з групою коліт

При дії похідного піролу Д1 у щурів-самок спостерігається дифузна десквамация поверхневого епітелію сліпої кишки, лімфо-інфільтрація, набряк у всіх

відділах товстої кишки, розростання лімфоїдної тканини висхідної ободової кишки у власній пластинці слизової оболонки. А також, виражені зміни у мікроциркуляторному руслі у вигляді розширення капілярів у всіх відділах товстої кишки, у висхідній ободовій кишці судини кровонаповненні і подекуди у них спостерігаються пристінкові тромби. У висхідній кишці, також, має місце запалення м'язового шару у вигляді її лімфо-інфільтрації, а у серозній оболонці – розширення судин і збільшене їх кровонаповнення (рис. 3.34.). Так, в середньому ступінь запального процесу відповідає 5,5 балам (рис. 3.35.) за методикою [173]. При аналізі морфометричних даних показано вірогідне зростання: товщини слизової оболонки сліпої кишки на 7 % (табл. 3.13.), глибини крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 2,2 %, 13,6 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), ширини крипт висхідної ободової, прямої кишки на 10,1 %, 28 % відповідно (табл. 3.15., 3.19.), висоти колоноцитів низхідної ободової кишки на 30,5 % (табл. 3.17.), площі ядер колоноцитів висхідної ободової кишки на 44,3 % (табл. 3.15.) та зменшення: площі келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової кишки на 18,7 %, 23,5 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.). Морфометричні зміни можуть свідчити про активацію захисних процесів, розвиток пристосувальних реакцій, зменшення кількості продукованого слизу та посилення функціональної активності колоноцитів [9, 31, 38, 119].

При дії похідного піролу Д1 у порівнянні з групою коліт у щурів-самок зникає гіперемія судин та потовщення м'язової оболонки. У порівнянні з морфометричними показниками групи коліту вірогідно збільшується: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової кишки 25,4 %, 16,6 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), глибина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 6,4 %, 22 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), ширина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 11,4 %, 13,5 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа ядер колоноцитів сліпої, висхідної ободової кишки на 19,2 %, 40,1 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 98,1 %, 64,4 %, 111,8 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.20.), відносна кількість келихоподібних клітин сліпої кишки на 8,3 % (табл. 3.14.) та знижується: висота колоноцитів висхідної ободової кишки на 21,9 % (табл. 3.15.), міготичний індекс висхідної

ободової кишки на 27,2 % (табл. 3.16.). Зміни показників морфометрії можуть свідчити про активацію захисних процесів, розвиток пристосувальних реакцій, незрілість (низьку функціональну активність) епітелію слизової оболонки, посилення секреції слизу як адаптивної реакції і відповідно «розтягнення» слизом крипт та пригнічення проліферативної активності колоноцитів [9, 31, 38, 119, 264]. Отже, похідні піролу Д1 пригнічує запальний процес на 25 % (згідно бальної оцінки запального процесу) та сприяє відновленню слизової оболонки товстої кишки, проте порушення судинного русла та потовщення м'язового шару зберігаються.



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0; # -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

Рис. 3.35. Оцінка ступеня запального процесу у товстій кишці щурів-самок при дії похідного піролу Д1 на тлі виразкового коліту

Отримані дані свідчать, що за умов дії Д1 макроскопічні ознаки коліту у самців не спостерігаються, на відміну від самок. Похідне піролу Д1 не впливає на злущення поверхневого епітелію у самців, збільшення ознак запалення у самок у порівнянні з преднізолоном та у обох статей у порівнянні з МІ-1, проте сприяє зменшенню ознак запалення у самців у порівнянні з групою коліт. Однак, статеві

відмінності у запальному процесі були присутні, про що може свідчити його вираженість у самок на 83 % (згідно бальної оцінки запального процесу), на відмінну від самців, що пояснюється схильністю самок до запальних захворювань кишки та меншу чутливість до лікування протизапальними засобами [9, 283]. Дані зміни були більш вираженими у сліпій і прямій кишках у самців, а у самок – у сліпій і висхідній ободовій кишках, порівняно з іншими досліджуваними відділами. Крім цього, у тварин обох статей за умов впливу досліджуваної сполуки спостерігалися захисні ефекти, збільшувалась продукція слизу у самців, на відміну від самок, де мало місце його зменшення.

Таким чином, похідне піролу Д1 менше пригнічує запальний процес порівняно з преднізолоном і похідним піролом МІ-1, хоч, як і попередні сполуки, сприяє відновленню морфо-функціонального стану слизової оболонки товстої кишки.

**3. 2. 5. Сумісний вплив Д1 і МІ-1 на слизову оболонку кишки щурів при виразковому коліті.** Рельєф товстої кишки щурів обох статей, що отримували сумісне поєднання піролів (Д1+МІ-1) на макрорівні мають типову структуру без патологічних проявів.

При гістологічному дослідженні за умов сумісної дії похідних піролу (Д1+МІ-1) на тлі виразкового коліту у щурів-самців помітно такі зміни – дифузне злущення поверхневого епітелію у всіх відділах кишки, інфільтрація лімфоцитами висхідної ободової, сліпої, прямої кишки та набряк, окрім прямої кишки, подекуди скупчення поліморфно-ядерних лейкоцитів, одиничних еритроцитів і гістіоцитів у висхідній ободовій і прямій кишках. Зміни у судинному руслі виражені у вигляді розширення судин у всіх відділах товстої кишки, гіперемія та стаз крові у них у висхідній ободовій і низхідній ободовій кишці. Також, спостерігається потовщення м'язової оболонки. У серозному шарі має місце лімфо-інфільтрація, крововиливи та тромби (рис. 3.36.). Так, в середньому ступінь запального процесу відповідає 4,2 балам (рис. 3.37.) за методикою [173]. У порівнянні з морфометричними показниками контрольної групи вірогідно зростають: товщина слизової оболонки

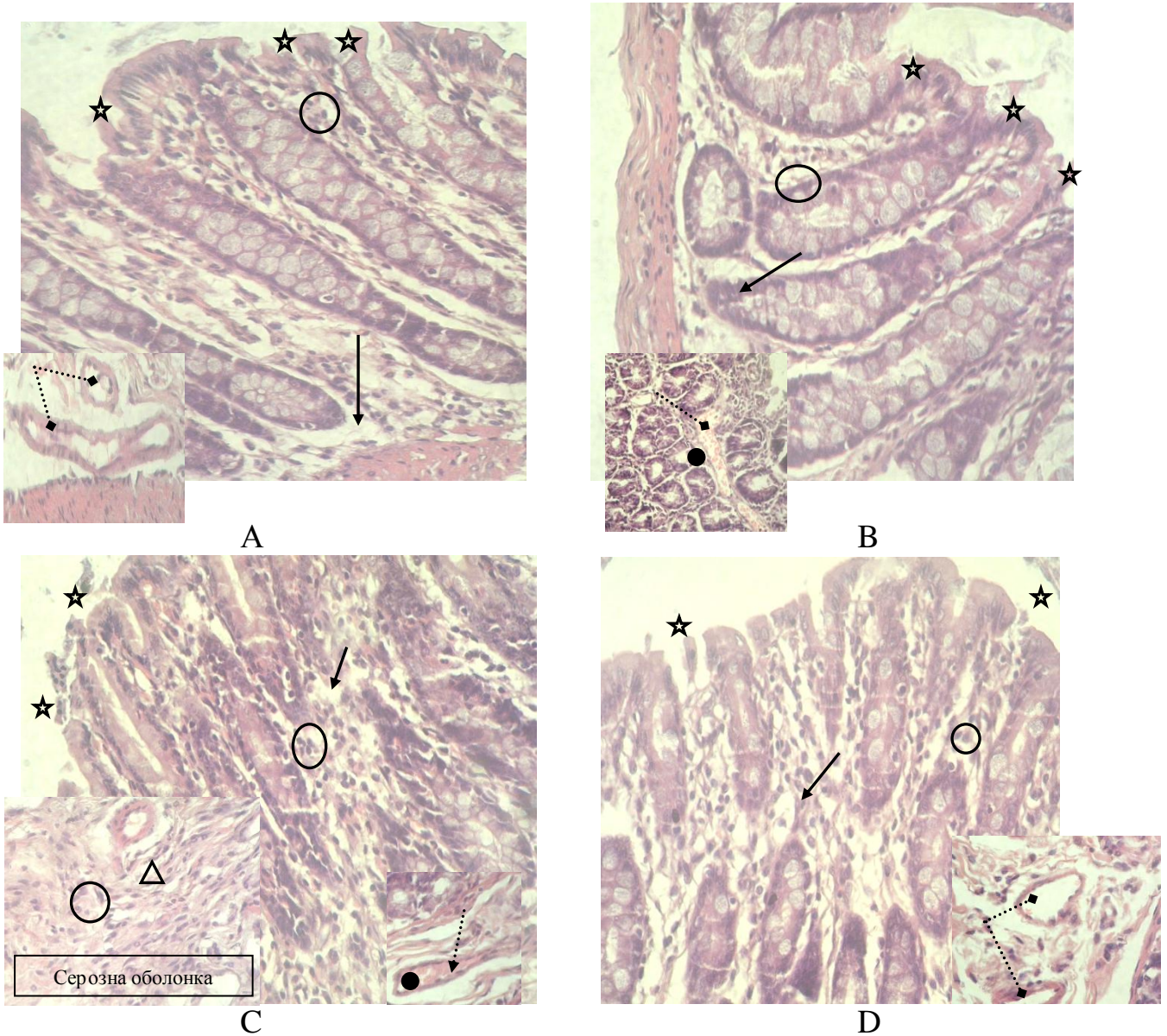
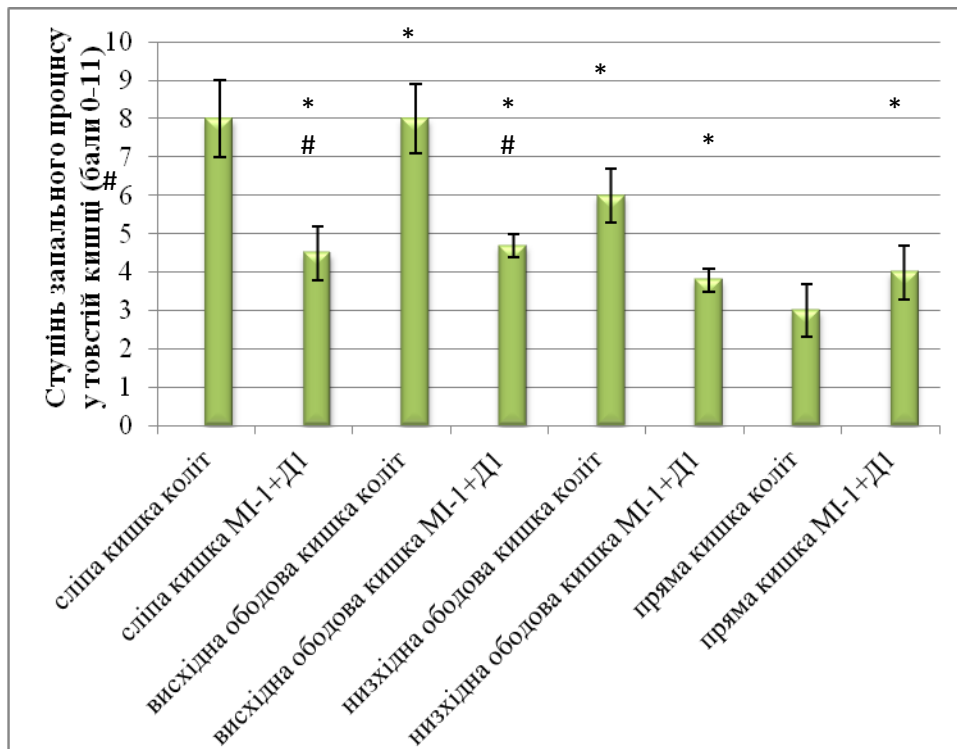


Рис. 3.36. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самців при сумісній дії похідних піролу (Д1+МІ-1) на тлі виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутником показані крововиливи, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – дифузне злушення поверхневого епітелію, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

сліпої, висхідної ободової кишки на 27,8 %, 17,1 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), ширина крипт висхідної ободової кишки на 5,6 % (табл. 3.15.), площа ядер

колоноцитів сліпої, висхідної ободової кишки на 37,1 %, 15,7 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа келихоподібних клітин висхідної ободової, прямої кишки на 40,1 %, 24,2 % відповідно (табл. 3.16., 3.20.). Зміни морфометричних показників можуть свідчити про активацію захисних процесів, посилення функціональної активності колоноцитів та збільшення секреції слизу як адаптивної реакції і відповідно «розтягнення» слизом крипт [9, 31, 38, 119].

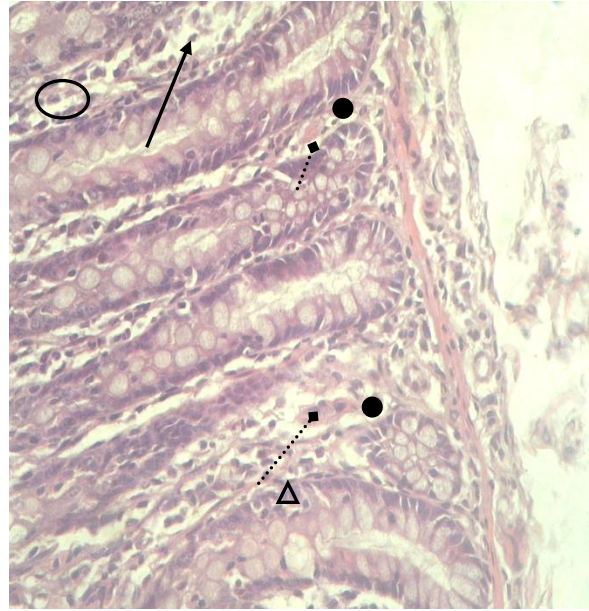


Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0;

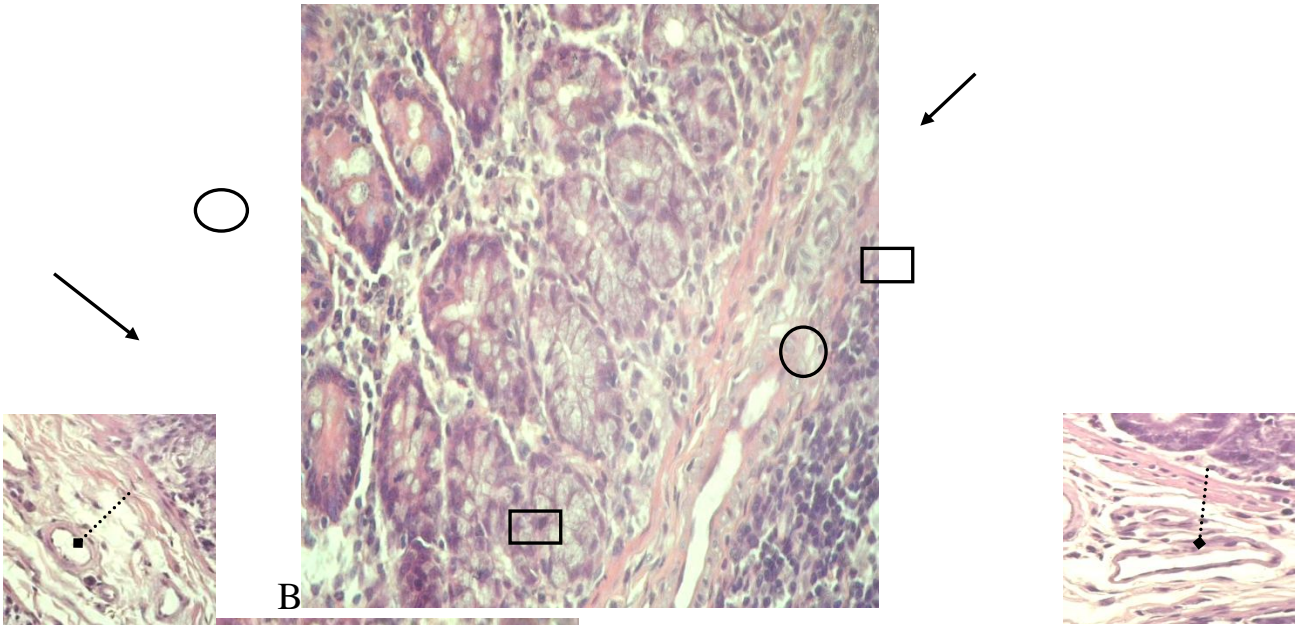
# -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

Рис. 3.37. Ступінь запального процесу у товстій кишці щурів-самців при сумісній дії похідних піролу Д1+МІ-1 на тлі виразкового коліту

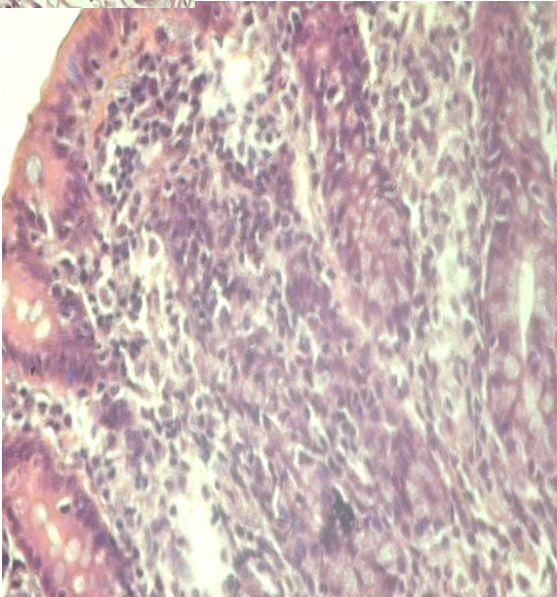
Сумісну дію похідних піролу (Д1+МІ-1) порівнюючи з групою виразковий коліт у щурів-самців спостерігається зникнення розростання лімфоїдної тканини, крововиливи судин у слизовій оболонці, набряк та розширення судин у серозній оболонці. Проте зберігаються скупчення поліморфно-ядерних лейкоцитів, одиничних еритроцитів і гістіоцитів, а також тромби у капілярах серозної оболонки.



A



B

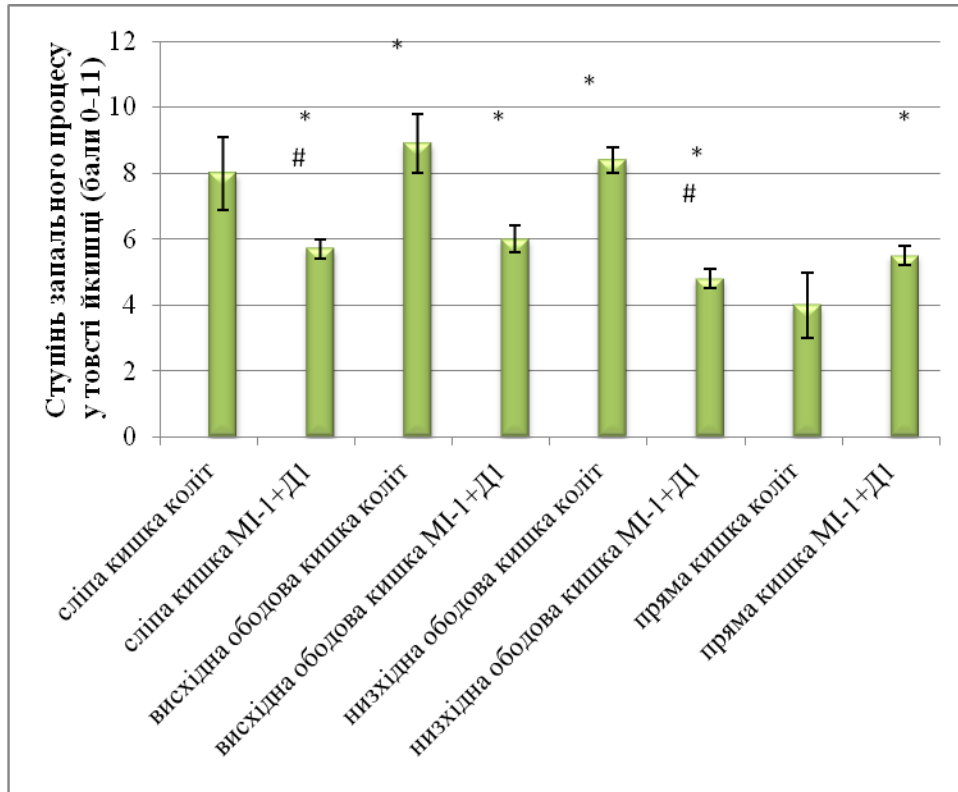


C

D

Рис. 3.38. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самок при сумісній дії похідних піролу (Д1+МІ-1) на тлі виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутником показані крововиливи, колами – скупчення лейкоцитів, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

У порівнянні з групою коліт морфометричні показники вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 52,0 %, 44,4 %, 2,4 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), глибина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 6,3 %, 4,5 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), ширина крипт висхідної ободової, прямої кишки на 12,3 %, 33,4 % відповідно (табл. 3.15., 3.19.), висота колоноцитів висхідної ободової, прямої кишки на 39,8 %, 35 % відповідно (табл. 3.15., 3.19.), площа ядер колоноцитів сліпої, висхідної ободової кишки на 5,7 %, 29,4 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа келихоподібних клітин висхідної ободової, прямої кишки на 20,3 %, 16,7 % відповідно (табл. 3.14., 3.20.) та знижується: мітотичний індекс сліпої, висхідної ободової кишки на 16,6 %, 45,4 % (табл. 3.14., 3.16.). Зміни морфометричних параметрів можуть свідчити про активацію захисних процесів, розвиток пристосувальних реакцій, пригнічення проліферативної активності колоноцитів, посилення функціональної активності колоноцитів та збільшення секреції слизу і відповідно «розтягнення» слизом крипт



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0;

# -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

Рис. 3.39. Ступінь запального процесу у товстій кишці шурів-самок при сумісній дії похідних піролу D1+MI-1 на тлі виразкового коліту

Таблиця 3. 17.

### Морфометричні показники слизової оболонки низхідної ободової кишки шурів при виразковому коліті (M±SD)

Стать	Назва групи	товщина слизової оболонки, мкм	глибина крипт, мкм	ширина крипт, мкм	висота колоноцитів, мкм	площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>
самці	Контроль	588,5±93,8	252,2±26,0	31,5±4,8	17,2±3,6	22,7±4,8
	Коліт	648,7±103,6	265,2±36,4	30,7±4,4	17,4±2,6	22,0±4,2
	Коліт + Преднізолон	651,5±129,4	274,7±30,8	28,1±4,8	16,4±2,4	23,9±1,6
	Коліт + MI-1	667,5±133,6	233,8±23,4	30,2±3,4	16,0±2,2	27,0±4,4#
	Коліт + D1	776,0±87,4*	285,6±34,0	28,2±3,6	14,6±2,6	23,4±2,4
	Коліт + D1+MI-1	791,0±115,2*	253,0±53,6	27,1±4,2	17,2±8,8	21,4±4,4
	Коліт + Преднізолон + MI-1	698,0±130,2	275,4±40,0	30,0±4,2	16,8±0,2	25,8±0,4#

	Коліт + Преднізолон + Д1	625,1±74,6	274,8±45,8	30,5±2,8	16,9±1,8	27,3±1,6
	Коліт + Преднізолон + Д1+МІ-1	706,1±92,0	267,7±35,4	25,5±1,8*	16,2±1,6	26,9±1,2#
самки	Контроль	683,9±89,4	229,2±35,2	31,6±2,4	13,4±1,8	24,9±5,8
	Коліт	732,6±196,0	278,8±48,6	28,7±2,8	15,8±2,0	27,3±3,0
	Коліт + Преднізолон	645,6±207,3	257,6±51,2	28,2±3,2	16,9±2,5	59,0±9,7
	Коліт + МІ-1	682,7±91,4	263,1±37,4	32,8±4,2	17,5±2,4*	29,2±4,6
	Коліт + Д1	787,8±101,8	259,9±40,6	31,2±3,4	17,5±2,2*	30,7±4,2
	Коліт + Д1+МІ-1	776,6±91,2*	264,4±46,0	31,7±1,5	18,7±1,4	29,4±4,6
	Коліт + Преднізолон + МІ-1	605,7±53,3	225,4±16,2	25,8±0,9	14,8±3,6	69,3±21,5#
	Коліт + Преднізолон + Д1	675,6±2,3	253,1±2,9	28,8±2,3	12,6±2,3	67,7±2,3
	Коліт + Преднізолон + Д1+МІ-1	689,1±2,3	221,9±2,3	32,7±2,3	13,6±2,3	57,2±2,3#

Примітка: \*-  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, # -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

[9, 31, 38, 119]. Отже, сумісна дія похідних піролу (Д1+МІ-1) у порівнянні з групою коліт спричиняє зменшення рівня запалення на 30 % (згідно бальної оцінки запального процесу) та відновлення слизової оболонки товстої кишки у щурів-самців.

При сумісній дії досліджуваних похідних піролу (Д1+МІ-1) за умов коліту у щурів-самок спостерігаються зміни у слизовій оболонці у вигляді лімфо-інфільтрації власної пластинки, набряку у всіх відділах товстої кишки, у підслизовому шарі помітна гіперплазія лімфоїдної тканини, а також зміни у судинному руслі представлено гіперемією судин у висхідній ободовій і сліпій кишках, крововиливами у висхідній ободовій кишці та розширенням судин у низхідній ободовій, сліпій, прямій кишках (рис.3.38.). Так, в середньому ступінь запального процесу відповідає 5,5 балам (рис. 3.39.) за методикою [173]. У порівнянні з морфометричними показниками контрольної групи вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової, низхідної ободової, прямої кишки на 2,8 %, 14,4 %, 13,5 %, 8,6 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.17., 3.19.), висота колоноцитів сліпої кишки на 22,1 % (табл. 3.13.), площа ядер колоноцитів сліпої, висхідної ободової кишки на 23,7 %, 22,7 % (табл. 3.13., 3.15.), площа келихоподібних клітин прямої кишки на 62,9 % (табл. 3.20.) та зменшуються:

глибина крипт висхідної ободової, прямої кишки на 48,6 %, 21,6 % (табл. 3.15., 3.19.). Зміни морфометричних показників можуть свідчити про активацію захисних процесів, посилення функціональної активності колоноцитів, збільшення продукції слизу та запальний процес у слизовій оболонці [9, 31, 38, 119].

Порівнюючи сумісну дію похідних піролу Д1+МІ-1 з групою коліт у щурів-самок зникають злучення поверхневого епітелію, ознаки запалення біля основи м'язової оболонки (лімфо-інфільтрація) та зберігаються у серозній оболонці – розширення капілярів, артерій і вен дрібного калібру. У порівнянні з морфометричними показниками групи коліту вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової кишки на 25,4 %, 32,6 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), глибина крипт висхідної ободової кишки на 68,9 % (табл. 3.15.), ширина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 10,7 %, 25,5 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа ядер колоноцитів сліпої, висхідної кишки на 62,2 %, 4,5 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 149,6 %, 50,3 %, 162,9 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.20) та зменшуються: висота колоноцитів висхідної ободової кишки на 45,3 % (табл. 3.16.), мітотичний індекс сліпої кишки на 50 % (табл. 3.14.). Тані зміни морфометрії можуть свідчити про активацію захисних процесів, розвиток пристосувальних реакцій, перерозтягнення слизом крипт, незрілість (низьку функціональну активність) епітелію слизової оболонки та пригнічення проліферативної активності колоноцитів [9, 31, 38, 119, 264]. Отже, комбінація похідних піролів Д1+МІ-1 у порівнянні з групою коліт пригнічує запальний процес на 25 % (згідно бальної оцінки запального процесу) та сприяє збереженню цілісності поверхневого епітелію слизової оболонки товстої кишки у щурів-самців.

Отримані дані можуть свідчити, що за умов сумісної дії похідних піролу Д1+МІ-1 на тлі експериментального коліту пошкоджень кишки на макроскопічному рівні не спостерігалось, а на мікро- рівні мало місце пригнічення запального процесу у тварин обох статей у порівнянні з групою коліт, на відміну від усіх досліджуваних груп, з якими порівнювали дані сполуки, де було помітно посилення запалення. Гістологічні зміни були більш вираженими у сліпій та висхідній

ободовій кишках, як у самців, так і у самок, але у самок зміни були також наявні і у прямій кишці. Порівнюючи сумісну дію досліджуваних сполук (Д1+МІ-1) між обома статями слід відмітити зменшення інтенсивності запального процесу у самців, порівняно з самками, про що свідчить схильність самок до запальних захворювань кишки та меншу чутливість до терапії протизапальними засобами [9, 283].

Таким чином, при сумісній дії похідних піролів Д1+МІ-1 за умов коліту протизапальні і захисні ефекти присутні, але менш виражені ніж у групах похідного піролу МІ-1, похідного піролу Д1 та преднізолоном.

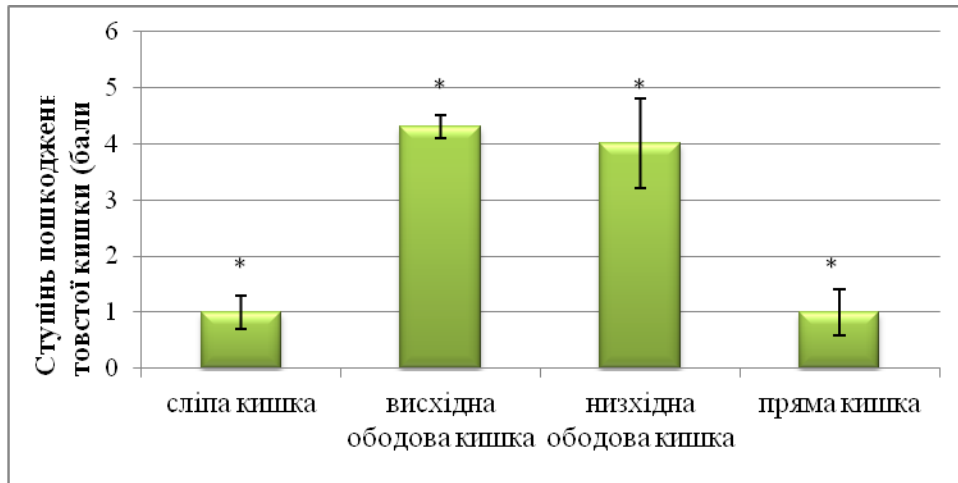
### **3. 3. Вплив похідних піролу у поєднанні з преднізолоном на слизову оболонку товстої кишки щурів за умов виразкового коліту**

*3. 3. 1. Морфо-функціональний стан слизової оболонки товстої кишки щурів при дії комбінації МІ-1 з преднізолоном за умов виразкового коліту.* За умов дії комбінації МІ-1 з преднізолоном при змодельованому коліті у щурів-самців пошкоджень кишки не спостерігалось, а у щурів-самок помітна гіперемія та спайки між петлями по всій довжині товстої кишки, але ці зміни були більш вираженими у висхідній ободовій і низхідній ободовій кишці (рис. 3.40., 3.41.), що оцінювали за методикою [268].



Рис. 3. 40. Макрофотографія товстої кишки щурів-самок при дії преднізолон+МІ-1 на тлі виразкового коліту. 1 – гіперемія, 2 – спайки між петлями кишки

При дії комбінації МІ-1 з преднізолоном у щурів-самців мало місце лімфоїдна інфільтрація та набряк у слизовій оболонці у всіх відділах товстої кишки, а також має місце розростання лімфоїдної тканини у сліпій кишці. Виражені зміни у мікроциркуляторному руслі – розширення капілярів у всіх відділах товстої кишки, крововиливи висхідної ободової кишки, переповнення їх кров'ю у низхідній ободовій кишці. У серозній оболонці спостерігається розширення капілярів у всіх відділах товстої кишки, стаз крові у низхідній ободовій кишці та потовщення стінки



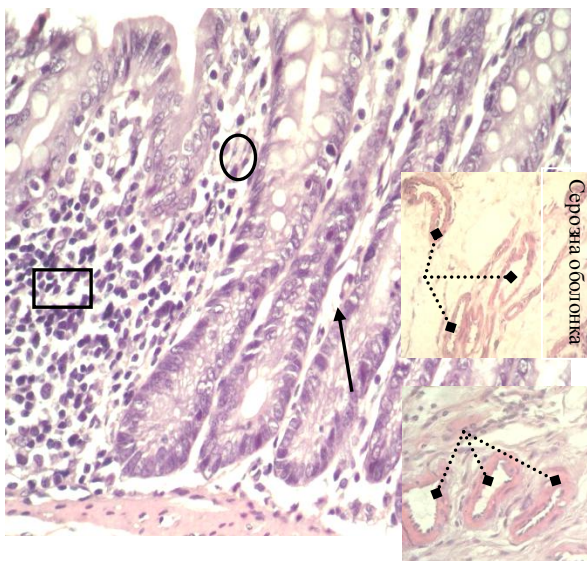
Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0

Рис. 3. 41. Оцінка ступеня пошкодження товстої кишки щурів-самок при дії преднізолон+МІ-1 за умов виразкового коліту

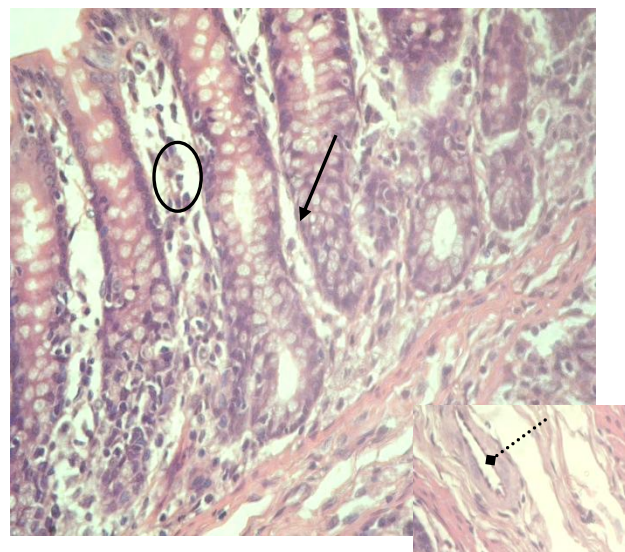
сліпої кишки (рис. 3.42.). Так, в середньому, ступінь запального процесу відповідає 2,5 балам (рис. 3.43.) за методикою [173]. У порівнянні з морфометричними

показниками контрольної групи вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої кишки на 14,7 % (табл. 3.13.), глибина крипт сліпої, прямої кишки на 12,9 %, 13,1 % відповідно (табл. 3.13., 3.19.), відносна кількість келихоподібних клітин прямої кишки на 14,8 % (табл. 3.20.) та знижується: ширина крипт висхідної ободової кишки на 19,2 % (табл. 3.15.), висота колоноцитів висхідної ободової кишки на 26,3 % (табл. 3.15.). Зміни морфометрії можуть свідчити про активацію захисних процесів, розвиток пристосувальних реакцій, збільшення кількості продукованого слизу, «здавлювання» крипт строמוю внаслідок її набряку, пригнічення функціональної активності колоноцитів [9, 31, 38, 119].

Порівнюючи комбінацію преднізолон+похідне піролу МІ-1 з групою коліт у щурів-самців зникає дифузна десквамація поверхневого епітелію, гіперемія та кровостазу в судинах та запалення серозної оболонки (лімфо-інфільтрація, набряк), однак зберігається крововиливи в судинах слизової оболонки, а у серозній оболонці – потовщення стінок судин та стаз крові у них. Так, у порівнянні з групою коліт морфометричні показники вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 36,5 %, 19,4 %, 1,5 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), глибина крипт сліпої, прямої кишки на 19,4 % 22,7 % відповідно (табл. 3.13., 3.19.), ширина крипт прямої кишки на 33 % (табл. 3.19.), площа ядер



А



В

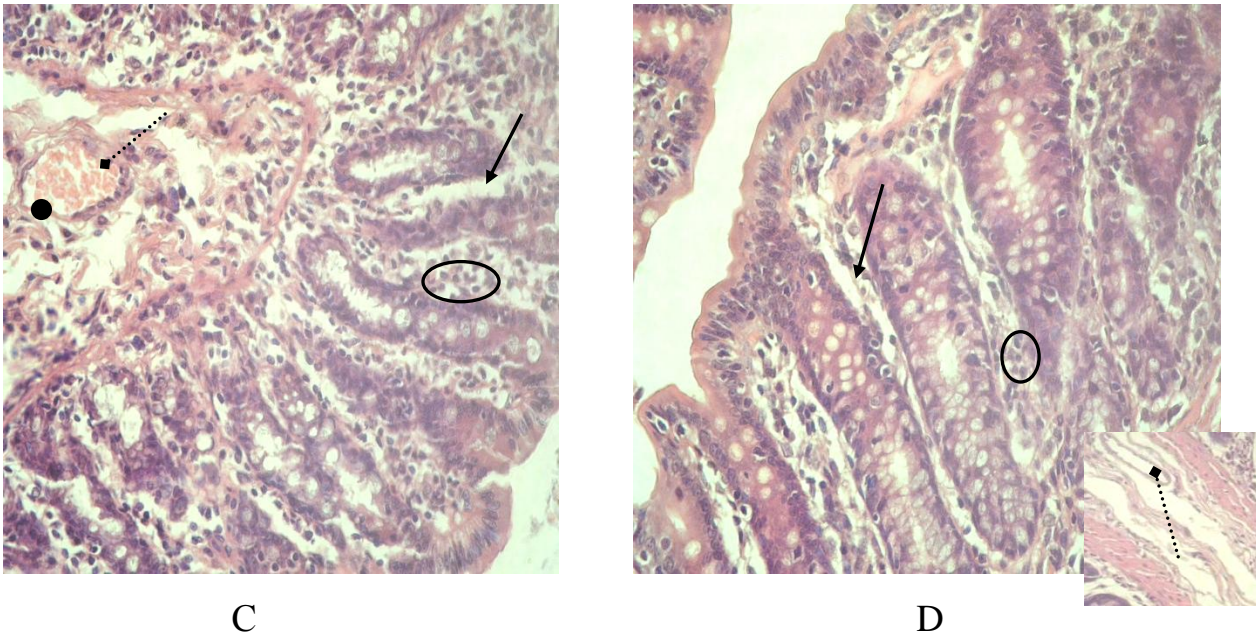


Рис. 3.42. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самців при дії комбінації преднізолону з МІ-1 за умов виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, колами – скупчення лейкоцитів, прямокутником – розширення лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

Таблиця 3. 18.

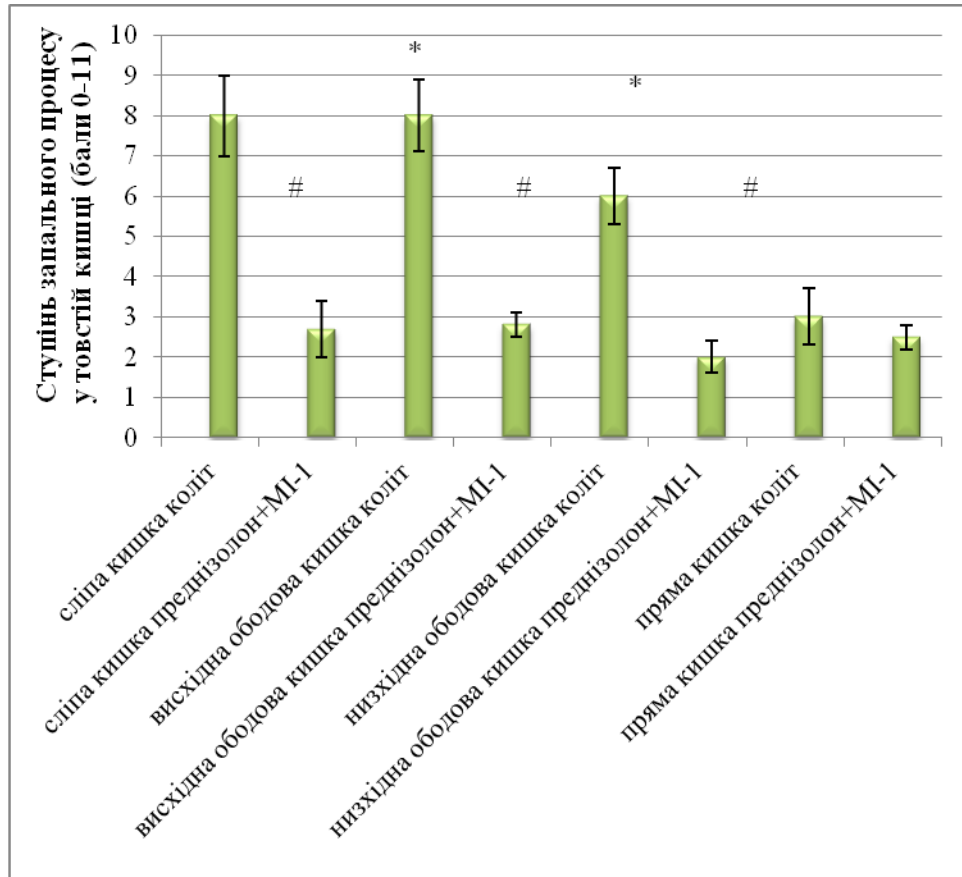
**Стан келихоподібних клітин та мітотичного індексу низхідної ободової кишки щурів при виразковому коліті (M±SD)**

Стать	Назва групи	площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	відносна кількість келихоподібних клітин, %	мітотичний індекс, %	відносна кількість біфуркаційних крипт, %
самці	Контроль	82,1±10,2	26,7±3,2	5,2±0,8	5,7±2,6
	Коліт	69,4±18,0	28,8±1,4	5,0±1,4	7,0±1,2
	Коліт + Преднізолон	65,2±14,0	23,0±3,0#	4,6±1,2	6,4±1,4
	Коліт + МІ-1	71,9±8,4	27,5±3,8#	5,1±0,6	3,2±1,0#
	Коліт + Д1	75,3±21,8	26,5±3,4	4,1±0,8	7,1±0,8
	Коліт +Д1+МІ-1	70,6±21,6	28,0±1,2	3,5±0,8*	5,0±2,4

	Коліт + Преднізолон + МІ-1	71,7±29,0	27,2±3,4#	6,7±1,6	6,0±2,4
	Коліт + Преднізолон + Д1	57,7±9,4*	23,3±2,8	5,3±1,0	7,5±1,6*
	Коліт + Преднізолон+Д1+МІ-1	73,4±19,4	25,5±1,4	5,6±1,0	5,3±2,0
самки	Контроль	64,2±25,2	32,7±6,2	5,7±0,8	7,0±0,8
	Коліт	61,3±13,8	26,0±4,0	6,8±1,3	8,2±5,0
	Коліт + Преднізолон	26,9±3,8	27,8±4,3	6,6±0,8	5,6±1,3
	Коліт + МІ-1	63,4±17,4	23,3±2,4	5,6±0,8	6,6±1,2
	Коліт + Д1	59,4±14,4	26,0±3,2	6,1±1,2	8,3±1,6
	Коліт +Д1+МІ-1	48,0±10,2	28,7±5,2	5,5±1,6	4,2±1,6
	Коліт + Преднізолон + МІ-1	23,9±2,7	26,4±5,0	5,8±1,3	5,2±0,7*
	Коліт + Преднізолон + Д1	23,2±2,3	27,6±6,3	7,0±1,1	5,0±1,1*
	Коліт + Преднізолон+Д1+МІ-1	24,0±2,3	28,6±6,7	7,0±1,1	6,3±1,7

Примітка: \*-  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, # -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

колоноцитів низхідної ободової кишки на 17,2 % (табл. 3.17.) та знижуються: висота колоноцитів сліпої кишки на 28 % (табл. 3.13.), площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 24,2 %, 16,3 %, 12,6 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.20.), відносна кількість келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової, низхідної ободової кишки на 18,1 %, 16,7 %, 5,5 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.18.), мітотичний індекс сліпої, висхідної ободової кишки на 40 %, 36,3 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.). Зміни морфометричних показників можуть свідчити про активацію захисних процесів, розвиток пристосувальних реакцій, незрілість (низьку функціональну активність) епітелію слизової оболонки, зменшення продукції слизу та пригнічення проліферативної активності колоноцитів [9, 31, 38, 119, 264]. Отже, преднізолон+МІ-1 у порівнянні з групою коліт пригнічує запальний процес на 58 % (згідно бальної оцінки запального процесу), сприяє збереженню цілісності поверхневого епітелію та відновленню слизової оболонки товстої кишки щурів-самців.



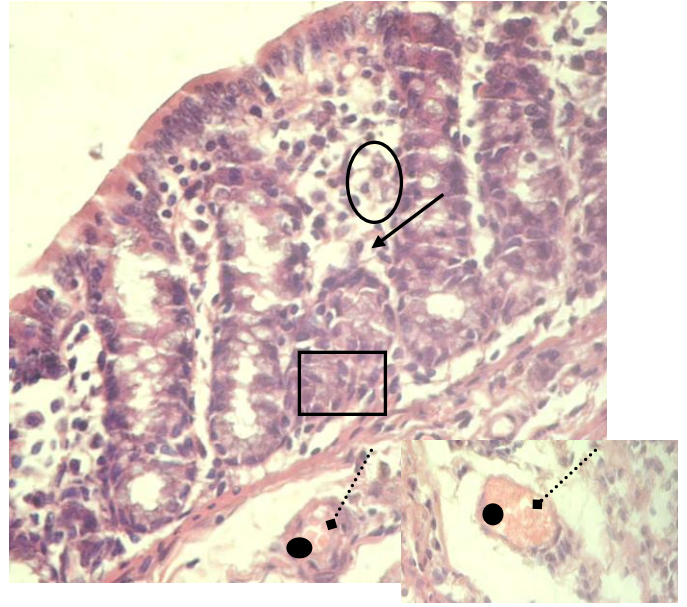
Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0;  
# -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

Рис. 3.43. Степінь запального процесу у товстій кишці щурів-самців при дії комбінації преднізолону з МІ-1 на тлі експериментального коліту

При дії МІ-1 з преднізолоном за умов виразкового коліту у слизовій оболонці щурів-самок при гістологічному описі спостерігається лімфо-інфільтрація та набряк



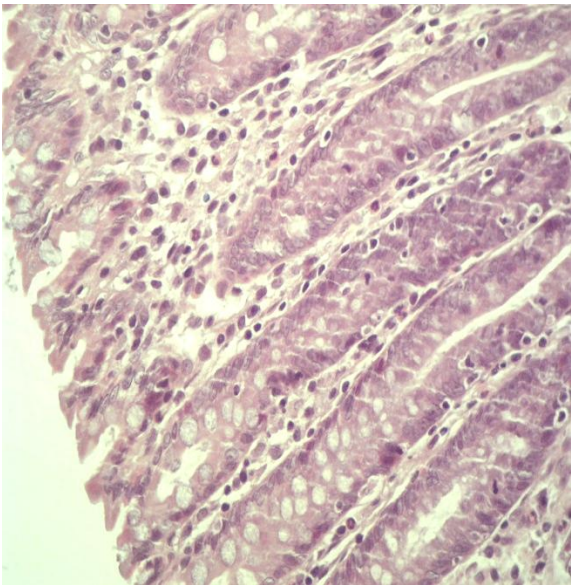
A



B



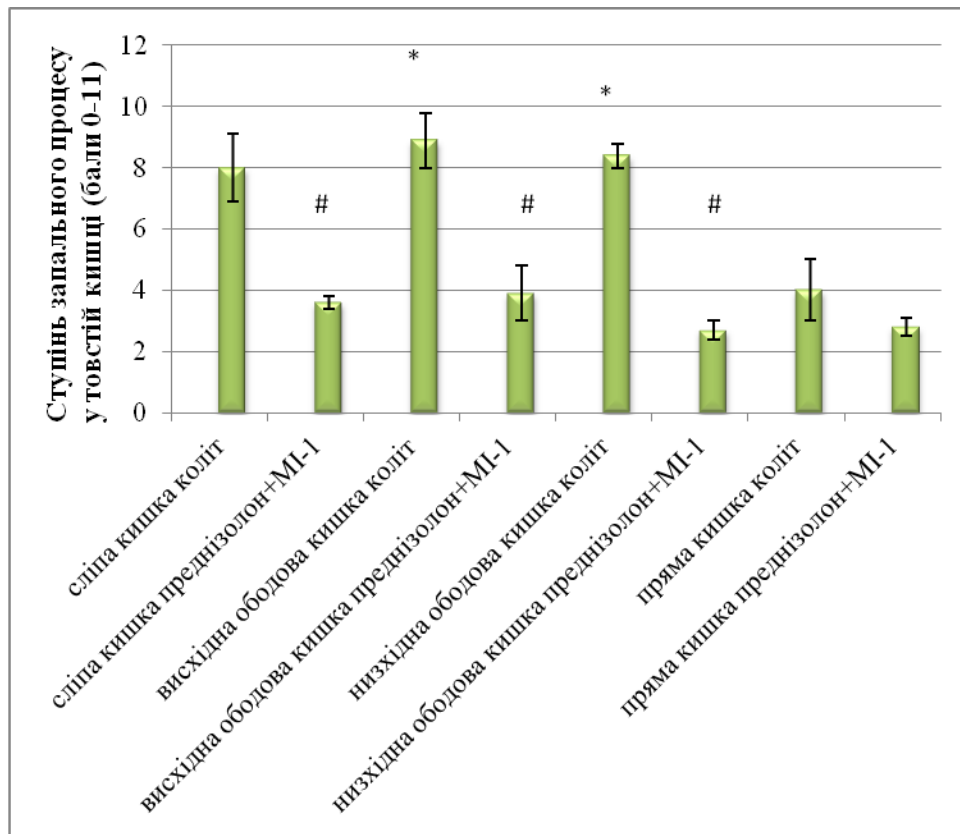
D



C

Рис. 3.44. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самок при дії комбінації преднізолону з МІ-1 за умов виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, колами – скупчення лейкоцитів, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

у всіх відділах товстої кишки, розростання лімфоїдної тканини у висхідній ободовій і сліпій кишках, а також у висхідній ободовій кишці гіперемія судин та стаз крові у



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0;

# -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

Рис. 3.45. Оцінка ступеня запального процесу у товстій кишці щурів-самок при дії комбінації преднізолону з МІ-1 на тлі виразкового коліту

них (рис. 3.44.). Так, в середньому ступінь запального процесу відповідає 3,2 балам (рис. 3.45.) за методикою [173]. У порівнянні з морфометричними показниками контрольної групи вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої кишки на 10,7 % (табл. 3.13.), площа келихоподібних клітин сліпої кишки на 10,0 % (табл. 3.14.) та знижуються: глибина крипт сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 7,3 %, 4,8 %, 13,5 відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), ширина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 14,9 %, 10,1 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), висота колоноцитів висхідної ободової кишки на 30,8 % (табл. 3.15), площа ядер колоноцитів сліпої, висхідної ободової кишки на 13,6 %, 21,5 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), відносна кількість біфуркаційних крипт низхідної ободової кишки на 25,7 % (табл. 3.18.). Морфометричні зміни можуть свідчити про активацію захисних процесів, збільшення продукції слизу, запальні процеси у слизовій оболонці, «здавлення» крипт набряклою стромою та пригнічення функціональної активності колоноцитів та пригнічення ознак регенерації [9, 31, 38, 119].

Преднізолон+МІ-1 у порівнянні з групою виразковий коліт у щурів-самок спостерігається зникнення злущення поверхневого епітелію, розростання лімфоїдної тканини, кровонаповнення та крововиливи судин, потовщення м'язової оболонки і скупчення лімфоїдної тканини біля її основи, а у серозній оболонці розширення капілярів, артерій і вен дрібного калібру. Проте зберігаються у слизовій оболонці скупчення «глибками» між криптами лімфоцитів та стаз крові у судинах. У порівнянні з групою коліт вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової кишки на 29,7 %, 8,7 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), глибина крипт висхідної ободової кишки на 8,1 % (табл. 3.15.), площа ядер колоноцитів низхідної ободової кишки на 153,8 % (табл. 3.18.), площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової прямої кишки на 168,5 %, 59,2 %, 142,5 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.20.) та зменшується: висота колоноцитів висхідної ободової кишки на 49,7 % (табл. 3.15.), площа ядер колоноцитів висхідної ободової кишки на 23,8 % (табл. 3.15.), мітотичний індекс сліпої, висхідної ободової кишки на 62,5 %, 36,3 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.). Зміни морфометричних показників можуть свідчити про активацію захисних процесів, розвиток пристосувальних реакцій,

збільшення кількості продукованого слизу, незрілість (низьку функціональну активність) епітелію слизової оболонки та пригнічення проліферативної активності колоноцитів [9, 31, 38, 119]. Отже, преднізолон+МІ-1 порівняно з групою коліт на тлі експериментального коліту зменшує запальний процес на 56 % (згідно бальної оцінки запального процесу) та сприяє збереженню цілісності поверхневого

Отримані дані свідчать, що за умов дії преднізолону з МІ-1 на тлі експериментального коліту спостерігаються пошкодження кишки у самок на макроскопічному рівні, тоді як у самців вони були відсутні. А також на мікро- рівні у порівнянні з групою коліт, похідним піролом Д1 та сумісною дією похідного піролу Д1+МІ-1 пригнічується запальний процес у щурів обох статей. Гістологічні зміни більш виражені у сліпій та висхідній ободовій кишках у тварин обох статей. Порівнюючи комбінацію преднізолон разом з похідним піролом МІ-1 між обома статями спостерігалось зменшення запального процесу на 28 % (згідно бальної оцінки запального процесу) у самців, ніж у самок, що вказує на більшу схильність самок до запальних захворювань кишки та меншу чутливість до терапії протизапальними засобами [9, 283].

Таким чином, комбінація преднізолон+МІ-1 пригнічує запальний процес, сприяє відновленню цілісності слизової оболонки товстої кишки та є ефективнішим за преднізолон, але протизапальна та захисна дія у порівнянні з похідним піролом МІ-1 є слабшою.

**3. 3. 2. Вплив комбінацій Д1 з преднізолоном на морфо-функціональний стан слизової оболонки товстої кишки щурів на тлі виразкового коліту.** При дії преднізолон+Д1 за умов виразкового коліту у щурів-самців при макроскопічному описі пошкоджень кишки не спостерігалось, а у щурів-самок помітно по всій довжині товстої кишки – набряклість та подекуди незначні ерозивні утворення, що можуть бути наслідком руйнування слизової оболонки через хімічний опік, а також у ободовій кишці – гіперплазію та ороговіння слизової оболонки (рис. 3.46., 3.47.) що оцінювали за методикою [255].

При дії преднізолону+Д1 за умов виразкового коліту у слизовій оболонці щурів-самців при гістологічному описі спостерігається дифузна десквамація поверхневого епітелію сліпої кишки, лімфо-інфільтрація та набряк у всіх відділах товстої кишки. А також, виражені були мікроциркуляторні порушення – розширення судин висхідної ободової, низхідної ободової і сліпої кишки, кровонаповнення їх у низхідній ободовій і висхідній ободовій кишках, а також пристінкові тромби у висхідній ободовій кишці. У серозному шарі помітна лімфо-інфільтрація (рис. 3.48.). Так, в середньому ступінь запального процесу відповідає 5 балам (рис. 3.49.) за методикою [173]. У порівнянні з морфометричними показниками контрольної групи вірогідно зростає: товщина слизової оболонки висхідної ободової, прямої кишки на 17,3 %, 3,7 % (табл. 3.15., 3.19), та знижується:

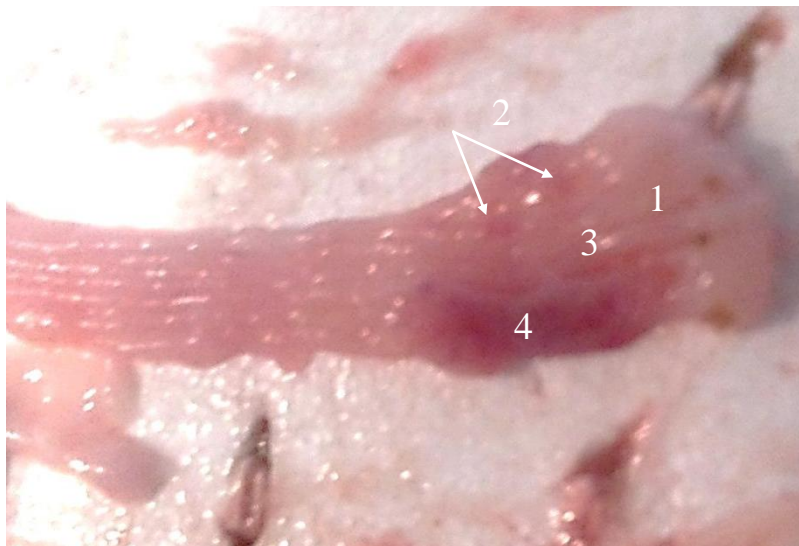
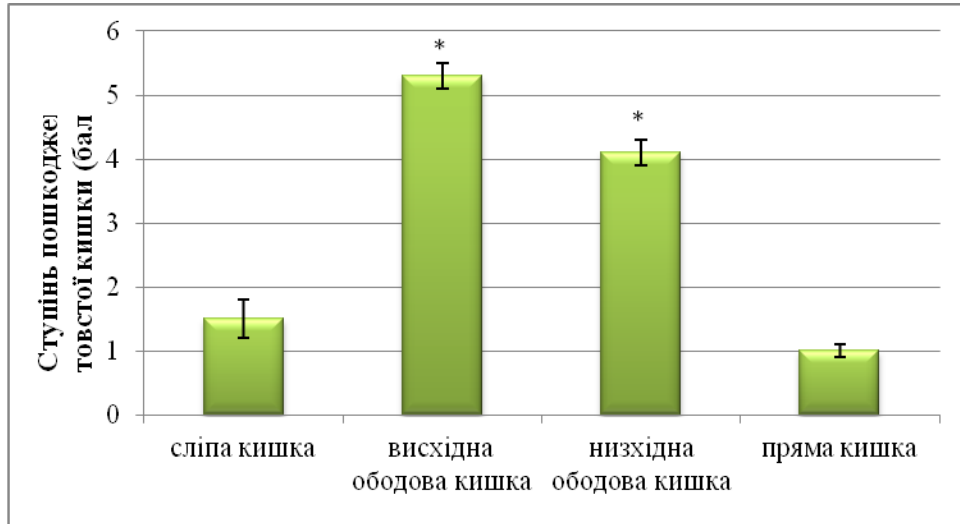


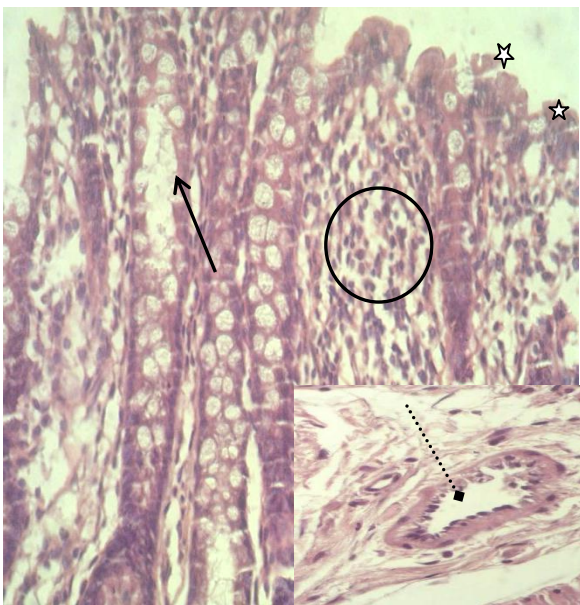
Рис. 3.46. Макрофотографія товстої кишки щурів-самок за умов дії преднізолон+Д1 при виразковому коліті. 1 – набряк, 2 – ерозивні утворення, 3 – гіперплазія, 4 – ороговіння слизової оболонки



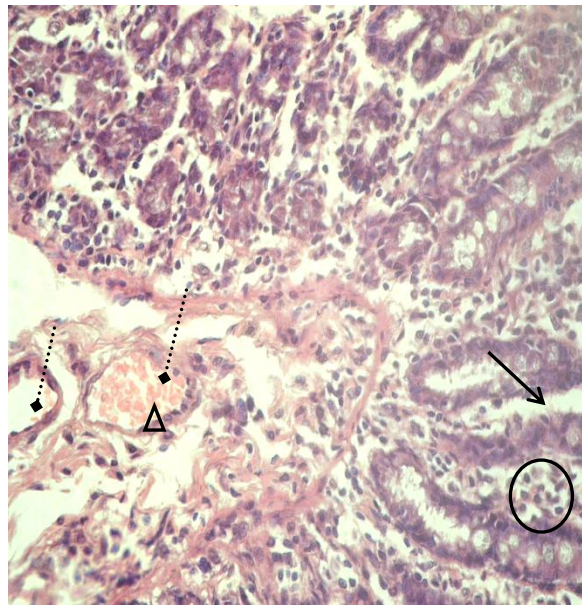
Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0

Рис. 3.47. Ступінь пошкодження товстої кишки щурів-самок при дії преднізолон+Д1 за умов виразкового коліту

глибина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 27,8 %, 21,9 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), ширина крипт висхідної кишки на 28,4 % (табл. 3.15.), висота колоноцитів сліпої, висхідної ободової кишки на 38,8 %, 26,3 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа келихоподібних клітин сліпої, низхідної ободової, прямої кишки на 6,3 %, 29,7 %, 4,8 % відповідно (табл. 3.14., 3.18., 3.20.), відносна кількість



А



В

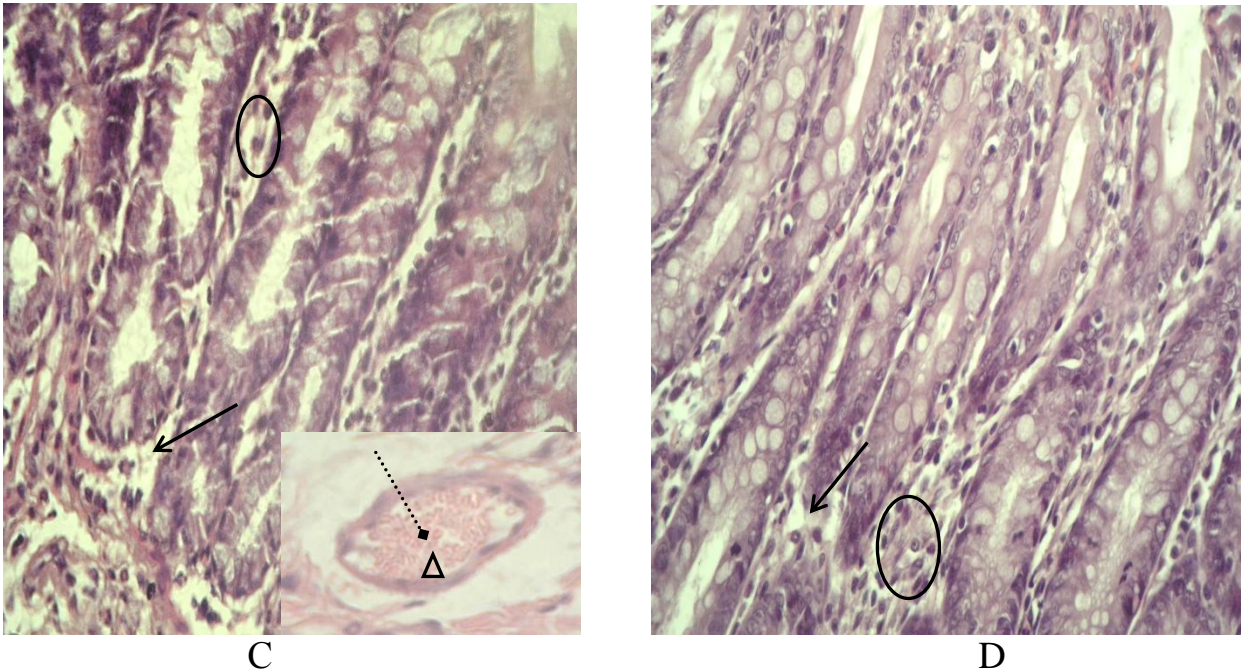
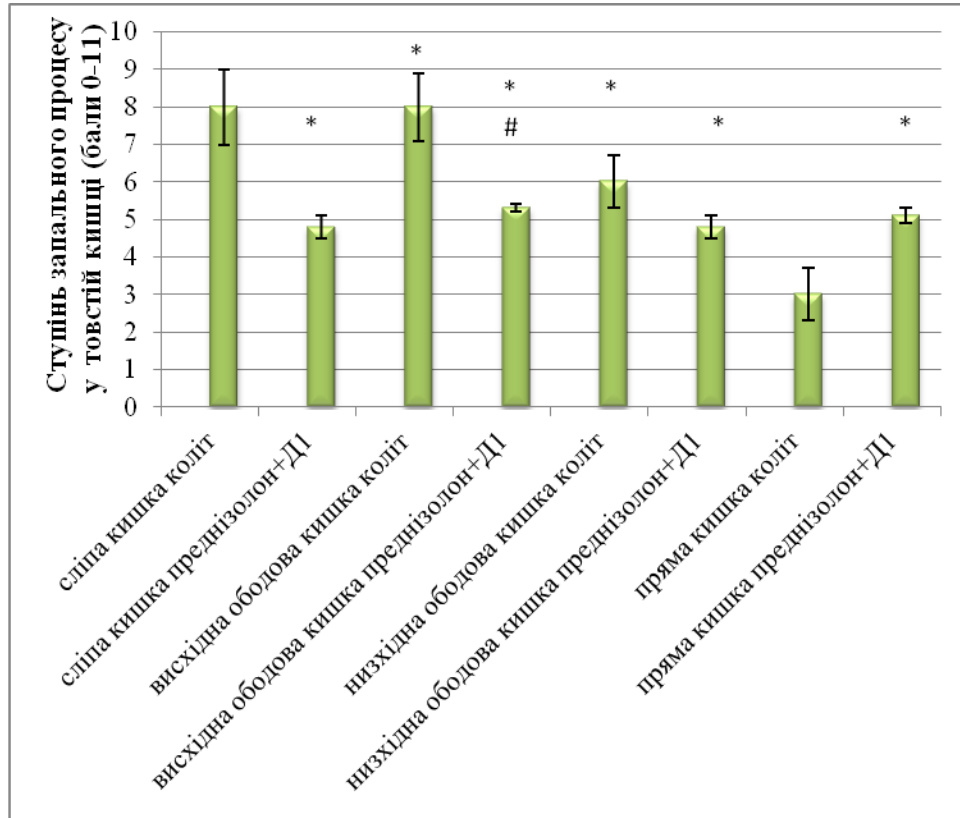


Рис. 3.48. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самців при дії комбінації преднізолону з Д1 за умов виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутниками показано кровонаповнення судин, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – злушення поверхневого епітелію). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення X400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 14,2 %, 13,7 %, 11,1 % (табл. 3.14., 3.16., 3.20.), відносна кількість біфуркаційних крипт низхідної ободової кишки на 31,5 % (табл. 3.18). Зміни морфометричних показників можуть свідчити про активацію захисних процесів, «здавлення» крипт набряклою стромою, запальні процеси у слизовій оболонці, пригнічення функціональної активності колоноцитів, зменшення продукції слизу та пригнічення ознак регенерації [9, 31, 38, 119].



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0;  
# -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

Рис. 3.49. Ступінь запального процесу у товстій кишці щурів-самців при дії комбінації преднізолону з Д1 на тлі виразкового коліту

Порівнюючи комбінацію преднізолон+Д1 з групою коліт у щурів-самців зникає розростання лімфоїдної тканини, незначні крововиливи та кровостазии кровоносних судин, а у серозній оболонці набряк та розширення судин було

Таблиця 3. 19.

**Морфометричні показники слизової оболонки прямої кишки щурів при виразковому коліті ( $M \pm SD$ )**

Стать	Назва групи	товщина слизової оболонки, мкм	глибина крипт, мкм	ширина крипт, мкм	висота колоноцитів, мкм	площа ядер колоноцитів, мкм <sup>2</sup>
самці	Контроль	710,6±41,6	241,4±33,6	32,2±3,4	12,0±1,2	19,0±1,2
	Коліт	707,5±63,1*	222,4±39,0*	24,5±1,2*	11,4±1,8	19,8±1,5
	Коліт + Преднізолон	756,1±81,6*#	213,6±47,2*#	32,8±2,5#	10,8±5,4	18,3±3,7
	Коліт + МІ-1	886,3±77,7*#	241,5±35,2	32,6±1,6#	11,8±2,2	19,1±1,8
	Коліт + Д1	718,5±89,0*#	276,9±19,0*#	32,7±7,2#	15,5±2,6*	19,8±2,6
	Коліт +Д1+МІ-1	725,1±62,1#	199,8±64,0	32,7±3,6#	15,4±1,2#	20,0±3,0
	Коліт + Преднізолон + МІ-1	718,7±35,0#	273,1±51,8*#	32,6±4,3#	11,1±0,8	18,3±1,0
	Коліт + Преднізолон + Д1	737,5±50,0*#	242,0±70,5#	32,7±1,5	13,0±8,7	19,1±0,8
	Коліт + Преднізолон+ Д1+МІ-1	721,6±57,3*#	241,0±17,3	28,6±2,3*	16,8±3,0*#	20,1±1,6
самки	Контроль	667,5±52,6	288,2±45,2	25,3±0,9	15,1±1,0	25,1±0,8
	Коліт	635,5±30,9*	276,3±35,0	25,1±1,8	15,8±0,3	27,7±4,3
	Коліт + Преднізолон	972,5±149,0	247,2±17,2	25,3±3,2	15,4±2,4	27,0±2,2
	Коліт + МІ-1	666,9±105,2	288,1±59,1	25,1±6,8	14,8±2,7	25,1±3,9
	Коліт + Д1	715,6±218,2	284,6±42,9	32,4±4,4*	14,5±1,8	26,8±4,3
	Коліт +Д1+МІ-1	725,2±23,1*	225,7±19,5*	27,2±3,6	14,7±4,8	25,5±3,3
	Коліт + Преднізолон + МІ-1	648,8±44,0	249,2±37,4*	25,7±8,0	13,2±2,2	26,4±11,7
	Коліт + Преднізолон + Д1	644,8±172,4	251,5±25,1	27,5±7,8*	15,6±1,0	24,1±1,6
	Коліт + Преднізолон+ Д1+МІ-1	765,7±91,8*	261,3±50,8	29,0±2,8*	16,8±1,6	24,0±5,1

Примітка: \*-  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, # -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

відсутнє, однак зберігається – кровонаповнення та пристінкові тромби у судинах. У порівнянні з групою коліт вірогідно зростає: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 19,1%, 44,7 %, 4,2 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), глибина крипт сліпої, прямої кишки на 23,6 % 8,3 % відповідно (табл. 3.13., 3.19.), та зменшується: ширина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 9,3 %, 23,8 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 26 %, 13,1 %, 10,5 % відповідно (табл. 3.14,

3.16., 3.20.), відносна кількість келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 27,2 %, 26,4 %, 25 % відповідно (табл. 3.14, 3.16., 3.20.). Морфометричні зміни можуть свідчити про активацію захисних процесів, розвиток пристосувальних реакцій, «здавлення» крипт стромою внаслідок її набряку, зменшення кількості продукованого слизу [9, 31, 38, 119]. Отже, комбінація преднізолон+Д1 у порівнянні з групою коліт сприяє незначному пригніченню запального процесу на 16 % (згідно бальної оцінки запального процесу) та виявляє захисну дію.

За умов дії преднізолону+Д1 при виразковому коліті у слизовій оболонці щурів-самок були помітні набряк, лімфо-інфільтрація власної пластинки у всіх досліджуваних відділах товстої кишки, подекуди скупчення лейкоцитів у прямій кишці, розростання лімфоїдної тканини у висхідній, низхідній, сліпій кишках, а також розширення судин висхідної кишки (рис. 3.50.). Так, в середньому, ступінь запального процесу відповідає 6 балам (рис. 3.51.) за методикою [268]. У порівнянні з морфометричними показниками контрольної групи вірогідно зростають: глибина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 3,2 %, 68,9 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), ширина крипт висхідної ободової, прямої кишки на 63,5 %, 8,6 % відповідно (табл. 3.15., 3.19.), висота колоноцитів висхідної ободової кишки на 18,7 % (табл. 3.15.), площа ядер колоноцитів висхідної ободової кишки на 65,8 % (табл. 3.15.) та зменшується: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової кишки на 2 %, 6,6 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової кишки на 31,8 %, 32,4 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.), відносна кількість біфуркаційних крипт низхідної ободової кишки на 28,5 % (табл. 3.18.). Зміни морфометричних показників можуть свідчити про розвиток пристосувальних реакцій, посилення функціональної активності колоноцитів, запальні процеси у слизові оболонці та зменшення продукції слизу [9, 31, 38, 119].

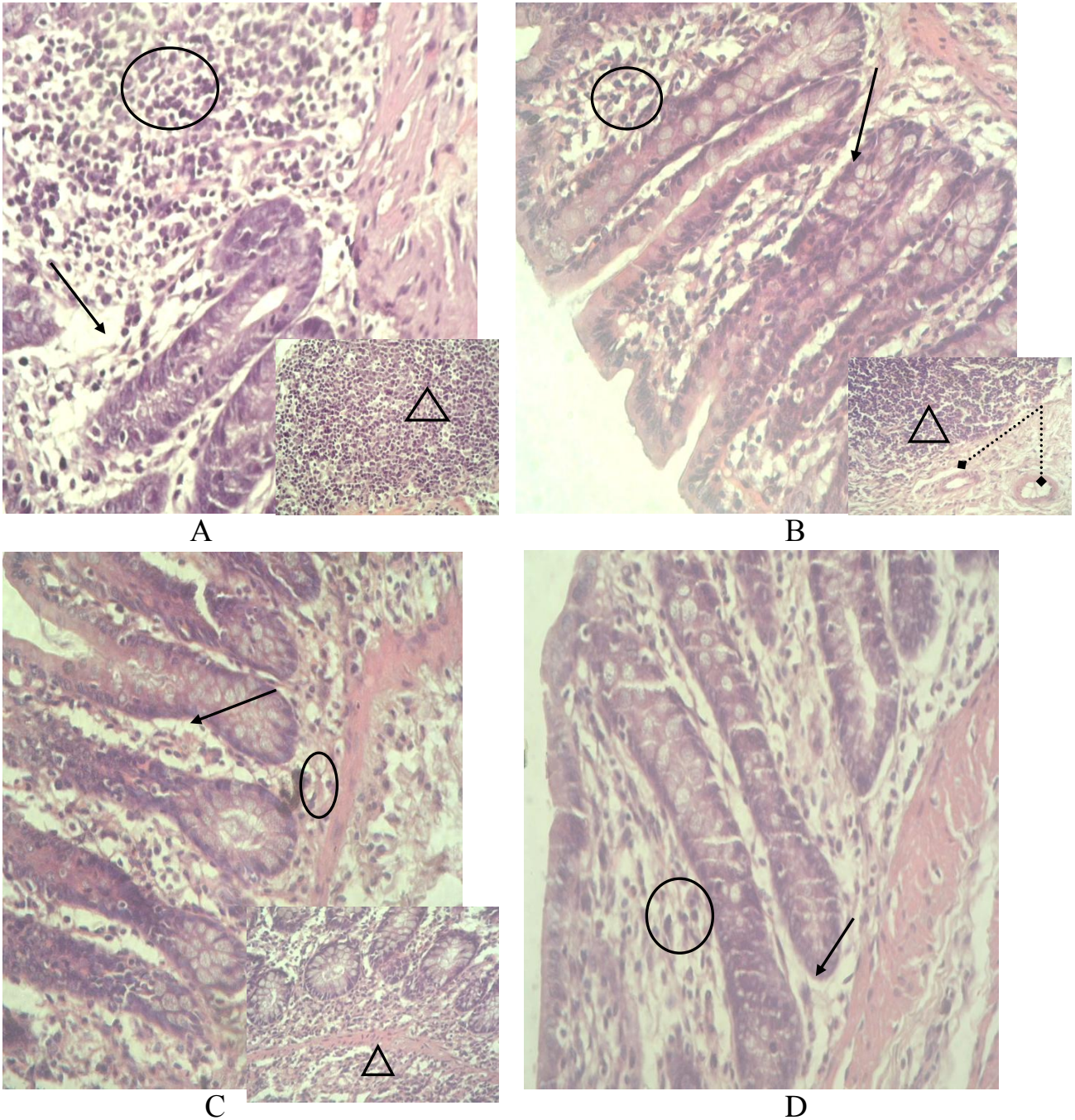
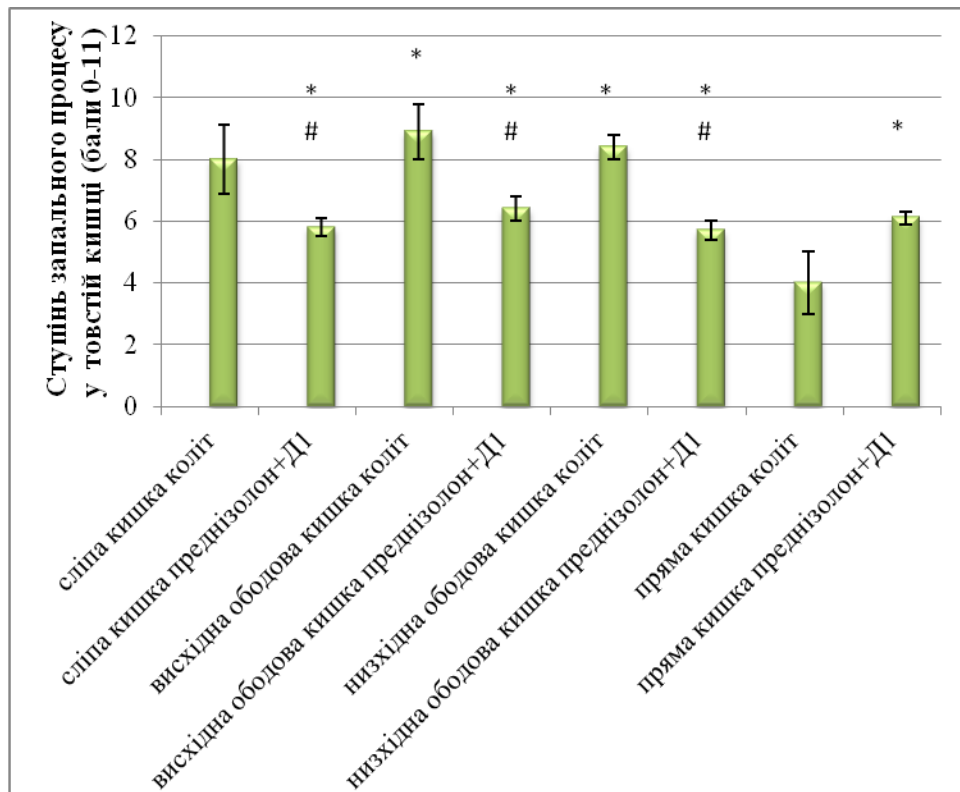


Рис. 3.50. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самок при дії комбінації преднізолону з Д1 за умов виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутниками показано розростання лімфоїдної тканини, колами – скупчення лейкоцитів). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення X400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

Порівнюючи комбінацію преднізолон+Д1 з групою коліт у щурів-самок зникає злущення поверхневого епітелію, гіперплазія лімфоїдної тканини, гіперемія

судин і крововиливи у них, потовщення м'язової оболонки та скупчення лімфоїдної тканини біля її основи, а у серозній оболонці – розширення капілярів, артерій і вен дрібного калібру. У порівнянні з групою коліт вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової кишки на 14,8 %, 8,8 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), глибина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 8,8 %, 92 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), ширина крипт висхідної ободової кишки на 68,5 % (табл. 3.15.),



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0;

# -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

Рис. 3.51. Ступінь запального процесу у товстій кишці щурів-самок при дії комбінації ДІ з преднізолоном на тлі виразкового коліту

площа ядер колоноцитів сліпої, висхідної ободової кишки на 40,3 %, 61 % (табл. 3.13., 3.15.), площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової, прямої на 66,1 %, 45,1 %, 107,5 % (табл. 3.14., 3.16., 3.20.). Зміни морфометричних показників можуть свідчити про активацію захисних процесів, посилення функціональної

активності колоноцитів, розвиток пристосувальних реакцій та посилення секреції слизу як адаптивної реакції і відповідно «розтягнення» слизом крипт [9, 31, 38, 119]. Отже, комбінація преднізолон+Д1 у порівнянні з групою коліт пригнічує запальний процес на 18 % (згідно бальної оцінки запального процесу), сприяє збереженню цілісності поверхневого епітелію слизової оболонки товстої кишки щурів-самок та виявляє захисну дію.

Отримані дані, можуть свідчити, що комбінація преднізолон+Д1 пригнічує рівень запального процесу у тварин обох статей у порівнянні з групою коліт, на відміну від усіх досліджених груп з якими порівнювали дані сполуки. Спостережені зміни були більш вираженими у сліпій і висхідній кишці щурів обох статей, ніж у низхідній і прямій кишках. Порівнюючи інтенсивність запального процесу, то статеві відмінності були присутні, про що свідчить більш виражений на 20 % (згідно бальної оцінки запального процесу) запальний процес у самок, на відміну від самців, що пояснюється схильністю самок до запальних захворювань кишки і меншою чутливістю до лікування протизапальними препаратами [9, 283]. Крім цього, у самців захисна дія була більш виражена, пригнічувалась функціональна активність колоноцитів, на відміну від самок, де спостерігалось її посилення.

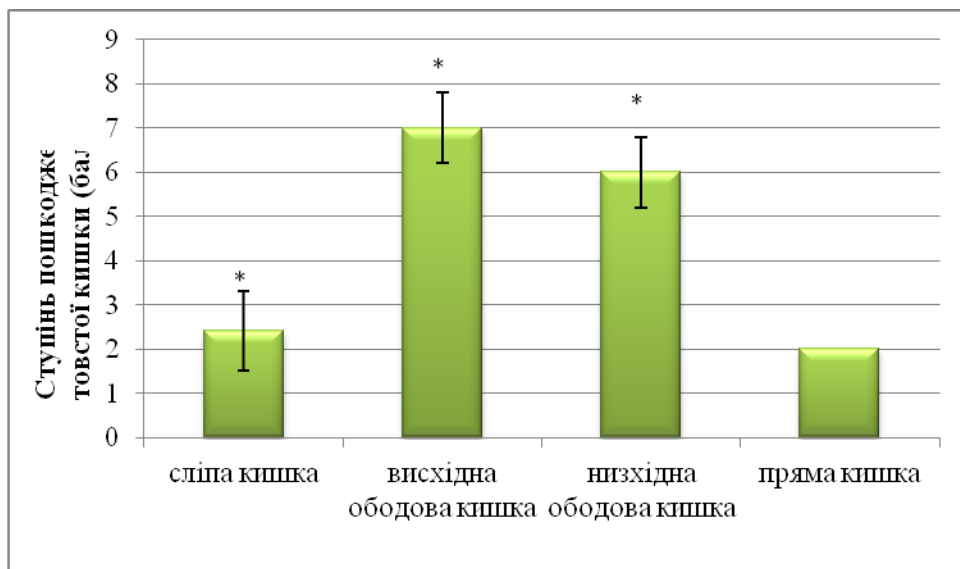
Таким чином, комбінація Д1 разом з протизапальним засобом – преднізолоном при застосуванні за умов коліту виявляє меншу протизапальну та захисну дію щодо слизової оболонки товстої кишки у порівнянні з досліджуваними групами – МІ-1, Д1, Д1+МІ-1, преднізолон+МІ-1 та є ефективнішою за преднізолон, але також сприяє відновленню функціональної активності слизової оболонки товстої кишки у обох статей.

**3. 3. 3. Сумісний вплив Д1, МІ-1 та преднізолону на слизову оболонку товстої кишки щурів при виразковому коліті.** За умов дії преднізолон+Д1+МІ-1 на тлі виразкового коліту при макроскопічному дослідженні у щурів-самців пошкоджень кишки не спостерігається, а у щурів-самок помітна гіперплазія, розширення слизової оболонки та спайки між петлями товстої кишки, а також

ороговіння слизової оболонки ободової кишки (рис. 3.52., 3.53.), що оцінювали за методикою [268].



Рис. 3.52. Макрофотографія товстої кишки щурів після сумісної дії преднізолон+Д1+МІ-1. 1 – гіперплазія, 2 – розширення слизової оболонки, 3 – спайки між петлями кишки, 4 – ороговіння слизової оболонки



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0

Рис. 3.53. Ступінь пошкодження товстої кишки щурів-самок при дії преднізолон+Д1+МІ-1 на тлі виразкового коліту

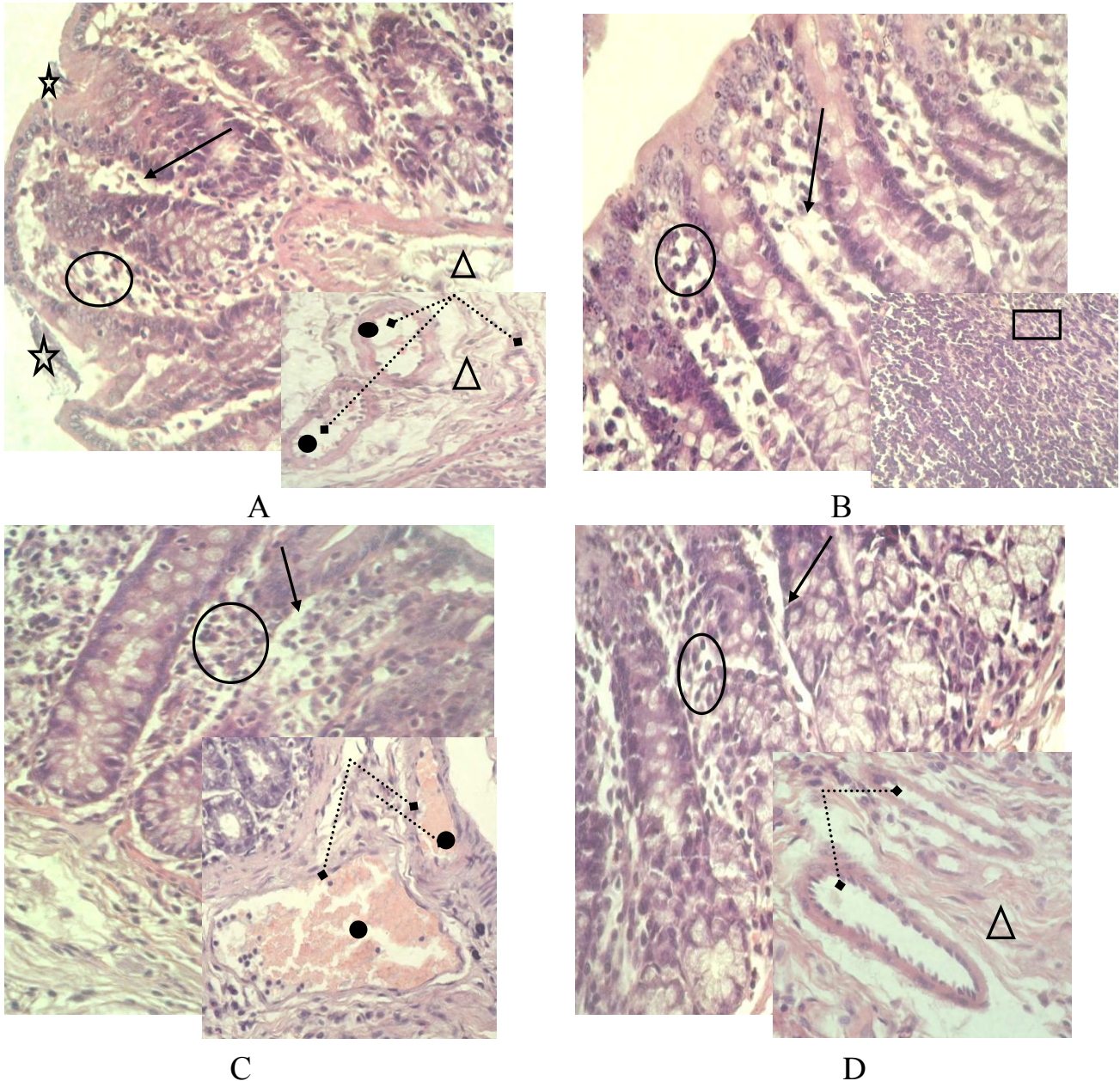


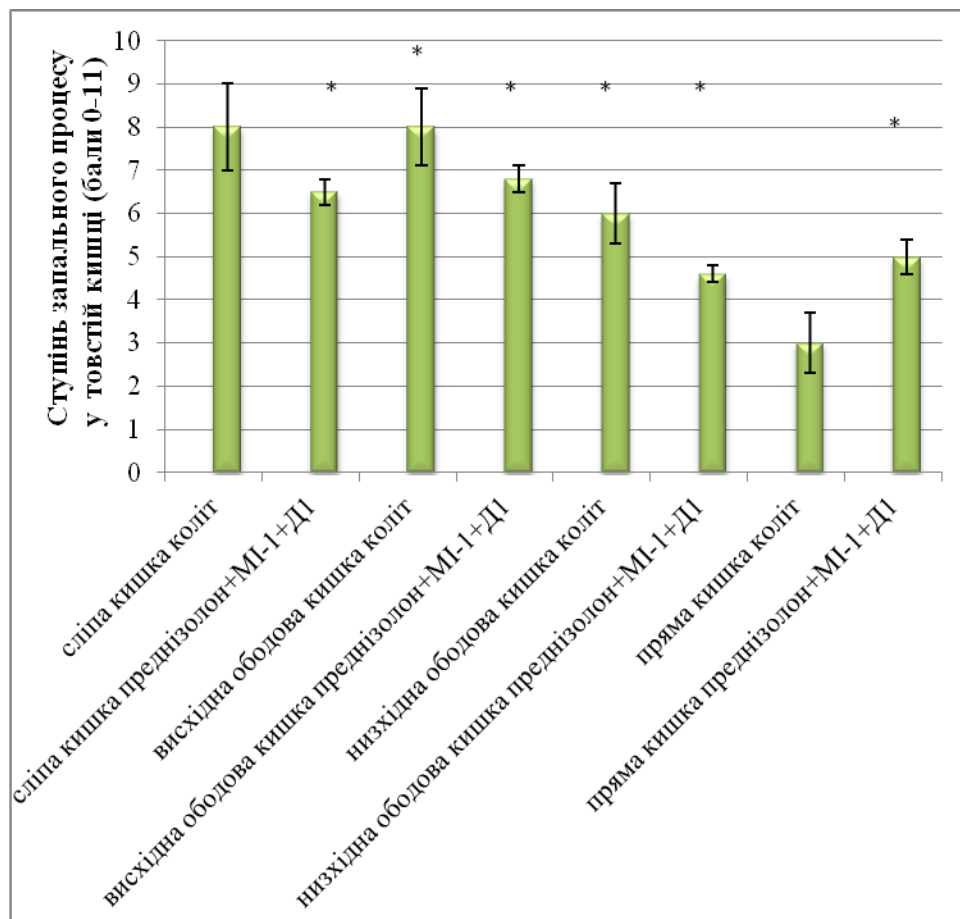
Рис. 3.54. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самців при дії комбінації похідних піролу (Д1+МІ-1) з преднізолоном за умов виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутниками показані крововиливи, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – злущення поверхневого епітелію, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

При гістологічному дослідженні за умов дії преднізолон+Д1+МІ-1 на тлі виразкового коліту у щурів-самців у слизовій оболонці спостерігається злущення

поверхневого епітелію сліпої кишки, набряк та інфільтрація лімфоцитами у всіх відділах товстої кишки, скупчення поліморфно-ядерних лейкоцитів у низхідній ободовій кишці, гіперплазія лімфоїдної тканини висхідної ободової кишки, а також деякі порушення судинного русла у вигляді розширення судин сліпої, низхідної ободової і прямої кишки, гіперемію їх у низхідній ободовій, сліпій кишках, незначні крововиливи у сліпій і прямій кишках та у сліпій – еритростаз (рис. 3.54.). Так, в середньому ступінь запального процесу відповідає 5,7 балам (рис. 3.55.) за методикою [173]. У порівнянні з морфометричними показниками контрольної групи вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 13,7 %, 23,9 %, 1,5 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), висота колоноцитів прямої кишки на 40 % (табл. 3.19.), площа ядер колоноцитів сліпої кишки на 13,4 % (табл. 3.13.), відносна кількість келихоподібних клітин висхідної ободової кишки на 10,3 % (табл. 3.16.), площа келихоподібних клітин сліпої кишки на 35,2 % (табл. 3.14.) та зменшуються: глибина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 14,3 %, 13 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), ширина крипт висхідної ободової, низхідної ободової, прямої кишки на 13,3 %, 19 %, 11,1 % відповідно (табл. 3.15., 3.17., 3.19.), висота колоноцитів висхідної ободової кишки на 27,4 % (табл. 3.15.). Зміни морфометричних показників можуть свідчити про активацію захисних процесів, збільшення кількості продукованого слизу, запальні процеси у слизовій оболонці, «здавлювання» крипт стромою внаслідок її набряку та незрілість (низьку функціональну активність) епітелію слизової оболонки [9, 31, 38, 119, 264].

Порівнюючи комбінацію преднізолон+Д1+МІ-1 з групою коліт у щурів-самців зникає у серозній оболонці – лімфо-інфільтрація, набряк, розширення та крововиливи у судинах, однак зберігається гіперплазія лімфоїдної тканини та кровонаповнення судин. У порівнянні з колітом вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 35,2 %, 52,8 %, 1,9 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.19.), ширина крипт прямої кишки на 16,7 % (табл. 3.19.), висота колоноцитів прямої кишки на 47,3 % (табл. 3.19.), площа ядер колоноцитів висхідної ободової, низхідної ободової кишки на 21,5 %, 19,9 % відповідно (табл. 3.15., 3.17.) та зменшуються: глибина крипт сліпої, висхідної

ободової кишки на 9,4 %, 8,9 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), висота колоноцитів сліпої кишки на 17,5 % (табл. 3.13.), площа келихоподібних клітин прямої кишки на 10,3 % (табл. 3.20.), відносна кількість келихоподібних клітин сліпої, прямої кишки на 12,1 %, 12,5 % відповідно (табл. 3.14., 3.20). Зміни морфометричних показників можуть свідчити про активацію захисних процесів, незрілість (низьку функціональну активність) епітелію слизової оболонки, запальні процеси у слизовій оболонці та зменшення кількості продукованого слизу [9, 31, 38, 119, 264]. Отже, при дії комбінації преднізолон+МІ-1+Д1 у порівнянні з групою коліт ступінь запального процесу (пригнічення на 0,5 %), а також гіперплазія лімфоїдної тканини та зміни у судинному руслі залишаються на рівні групи коліту.



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0;

# -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

Рис. 3.55. Степінь запального процесу у товстій кишці щурів-самців при дії комбінації преднізолоном+Д1+МІ-1 за умов виразкового коліту

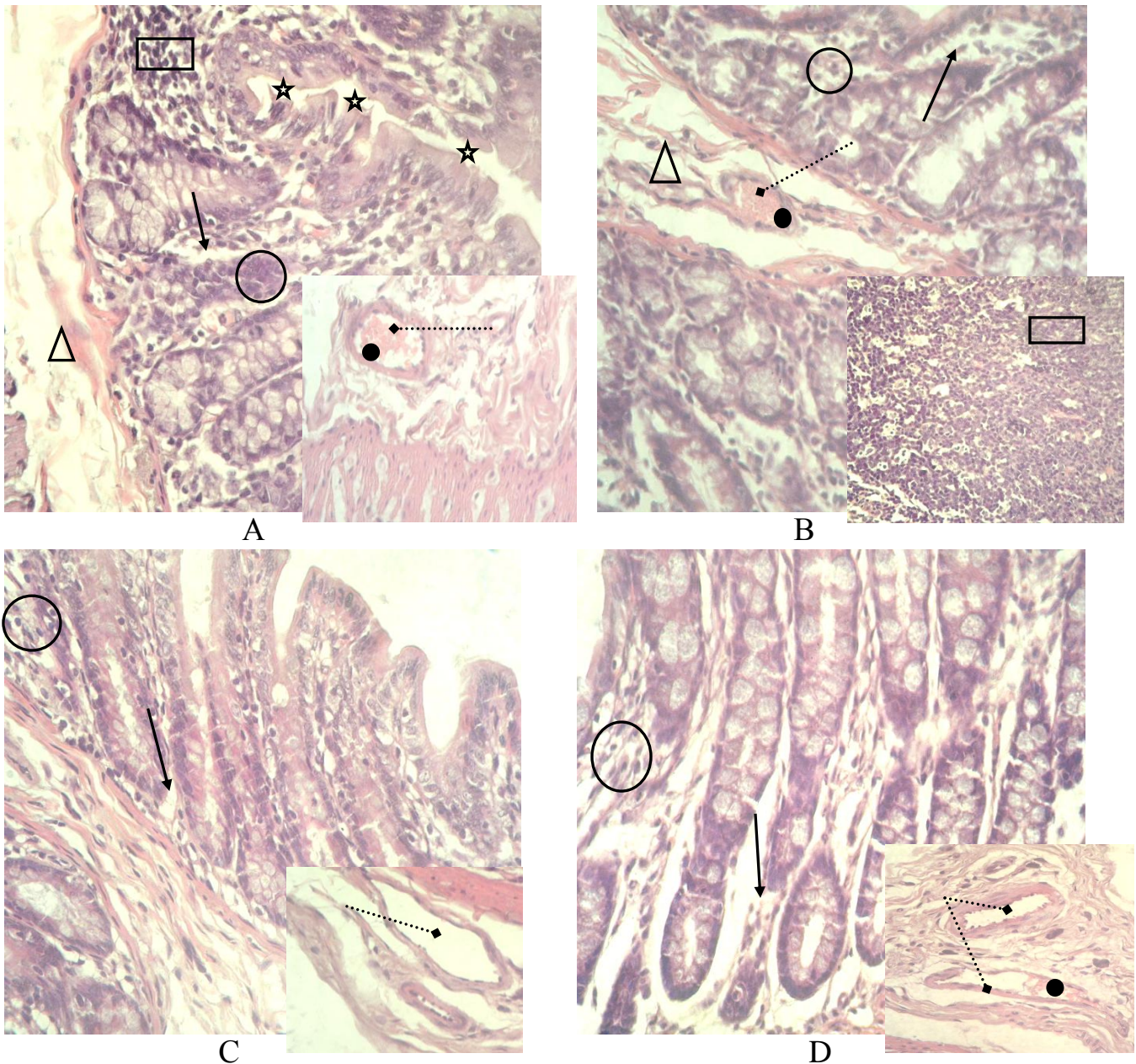
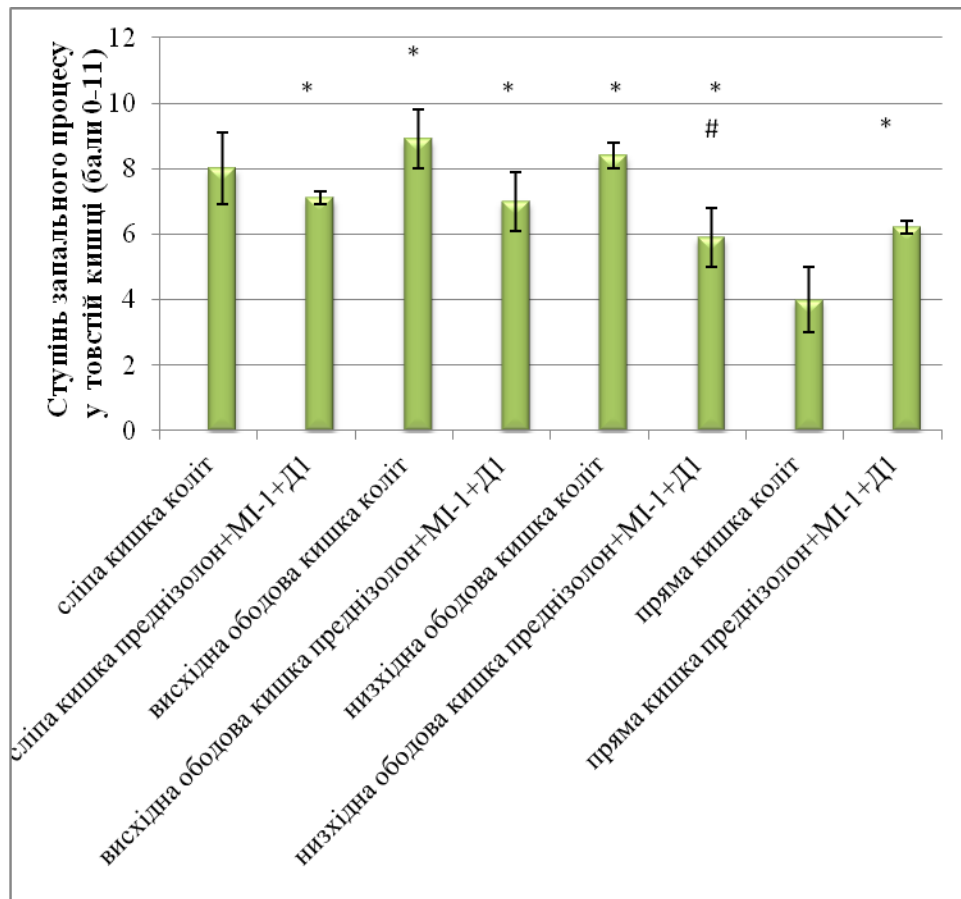


Рис. 3.56. Мікрофотографія зрізу товстої кишки щурів-самок при дії комбінації похідних піролу (Д1+МІ-1) з преднізолоном за умов виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутниками показані крововиливи, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – злушення поверхневого епітелію, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400. А – сліпа кишка, В – висхідна ободова кишка, С – низхідна ободова кишка, D – пряма кишка

За умов дії преднізолон+Д1+МІ-1 на тлі виразкового коліту при морфологічному дослідженні у слизовій оболонці щурів-самок помітно злушення

поверхневого епітелію сліпої кишки, набряк та лімфо-інфільтрація у всіх відділах товстої кишки, скупчення лімфоїдної тканини у висхідній ободовій та гіперплазія її у сліпій кишці. Зміни у судинному руслі помітні у вигляді розширення судин у всіх відділах кишки, окрім прямої кишки, крововиливи у сліпій кишці, кровонаповнення у висхідній ободовій кишці та стаз крові у сліпій і висхідній ободовій кишках. А також, спостерігається потовщення м'язової оболонки висхідної ободової кишки. У серозній оболонці прямої кишки має місце розширення судин та стаз крові у них (рис. 3.56.). Так, в середньому, ступінь запального процесу відповідає 6,5 балам (рис. 3.57.) за методикою [173]. У порівнянні з морфометричними показниками



Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, значення контролю прийнято за 0;

# -  $p \leq 0,05$  порівняно з групою коліт

Рис. 3.57. Ступінь запального процесу у товстій кишці щурів-самок при дії комбінації преднізолон+Д1+МІ-1 за умов виразкового коліту

контрольної групи вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 11,4 %, 21,6 %, 14,7 % відповідно (табл. 3.13., 3.15., 3.20.), глибина крипт висхідної ободової кишки на 20 % (табл. 3.13.), ширина крипт висхідної ободової, прямої кишки на 18,4 %, 14,6 % відповідно (табл. 3.13., 3.19.), висота колоноцитів сліпої кишки на 46 % (табл. 3.13.), площа ядер колоноцитів сліпої, висхідної ободової кишки на 12,1 %, 35,3 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), площа келихоподібних клітин сліпої, прямої кишки на 18,3 %, 83,6 % відповідно (табл. 3.14., 3.20.), відносна кількість келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової кишки на 40,7 %, 37,9 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.). Зміни морфометричних показників можуть свідчити про активацію захисних процесів, посилення секреції слизу як адаптивної реакції і відповідно «розтягнення» слизом крипт, розвиток пристосувальних реакцій та посилення функціональної активності колоноцитів [9, 31, 38, 119].

Порівнюючи комбінацію преднізолон+Д1+МІ-1 з групою коліт у щурів-самок зникає гіперемія судин, скупчення лімфоїдної тканини біля основи м'язової оболонки та у серозній оболонці – розширення артерій і вен дрібного калібру, однак зберігаються розширення капілярів та стаз крові у слизовій та серозній оболонці. У порівнянні з групою коліт вірогідно зростають: товщина слизової оболонки сліпої, висхідної ободової кишки на 30,6 %, 41,9 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), глибина крипт сліпої, висхідної ободової кишки на 6,2 %, 36,3 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.), ширина крипт висхідної ободової кишки на 22 % (табл. 3.15.), висота колоноцитів сліпої кишки на 23,1 % (табл. 3.13.), площа ядер колоноцитів сліпої, висхідної ободової, низхідної ободової кишки на 47 %, 31,3 %, 109,5 % відповідно (табл. 3.12., 3.15., 3.17.), площа келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової, прямої кишки на 188,7 %, 114,1 %, 196,3 % відповідно (табл. 3.14., 3.16., 3.20.), відносна кількість келихоподібних клітин сліпої, висхідної ободової кишки на 58,3 %, 53,8 % відповідно (табл. 3.14., 3.16.) та зменшуються: висота колоноцитів висхідної ободової кишки на 28,2 % (табл. 3.15.), мітотичний індекс сліпої, висхідної ободової кишки на 62,5 %, 50 % відповідно (табл. 3.13., 3.15.). Зміни морфометричних параметрів можуть свідчити про активацію захисних процесів,

Таблиця 3. 20.

**Стан келихоподібних клітин та мітотичного індексу прямої кишки щурів  
при виразковому коліті (M±SD)**

Стать	Назва групи	площа келихоподібних клітин, мкм <sup>2</sup>	відносна кількість келихоподібних клітин, %	мітотичний індекс, %	відносна кількість біфуркаційних крипт, %
самці	Контроль	57,8±14,7	27,0±0,6	6,0±1,9	7,0±0,4
	Коліт	61,5±19,7*	32,0±4,5*	5,0±0,4	6,0±1,8
	Коліт + Преднізолон	62,5±8,2*	25,0±5,2#	5,0±2,3	6,0±0,6
	Коліт + МІ-1	63,0±10,6*	27,0±2,0	6,0±1,2	7,0±1,7
	Коліт + Д1	72,1±18,2*	27,0±4,6#	6,0±2,8	7,0±2,8
	Коліт +Д1+МІ-1	71,8±21,6*#	26,0±1,1	5,0±0,6	7,0±1,1
	Коліт + Преднізолон + МІ-1	53,7±13,1#	31,0±3,0*	5,0±2,4	8,0±2,1
	Коліт + Преднізолон + Д1	55,0±14,4*#	24,0±3,8*#	5,0±0,6	7,0±2,9
	Коліт + Преднізолон+Д1+МІ-1	54,8±5,8#	28,0±2,4#	5,0±1,1	6,0±1,6
самки	Контроль	53,1±2,1	21,6±1,7	5,6±0,6	5,3±2,6
	Коліт	32,9±7,8*	24,0±5,0	4,0±0,2	5,0±0,8
	Коліт + Преднізолон	47,1±12,1*#	24,0±1,3	6,0±0,8	6,0±1,1
	Коліт + МІ-1	52,4±11,0#	21,6±1,8	6,0±1,0	6,0±1,0
	Коліт + Д1	69,7±1,7#	22,0±6,2*	4,6±1,5	4,6±2,6
	Коліт +Д1+МІ-1	86,5±27,6*#	26,0±2,7	5,0±0,5	6,0±1,7
	Коліт + Преднізолон + МІ-1	79,8±18,2#	23,0±4,0	6,0±1,2	7,0±0,5
	Коліт + Преднізолон + Д1	68,3±20,4*#	25,0±2,3	5,0±0,7	6,0±1,8
	Коліт + Преднізолон+Д1+МІ-1	97,5±35,0*#	22,6±0,6	4,6±1,4	4,6±0,6

Примітка: \*- p≤0,05 порівняно з контролем, # - p≤0,05 порівняно з групою коліт

розвиток пристосувальних реакцій, посилення секреції слизу як адаптивної реакції і відповідно «розтягнення» слизом крипт, незрілість (низьку функціональну активність) епітелію слизової оболонки та пригнічення проліферативної активності колоноцитів [9, 31, 38, 119, 264]. Отже, при дії комбінації преднізолон+Д1+МІ-1 у порівнянні з групою коліт спостерігається пригнічення запального процесу на 12 % (згідно бальної оцінки запального процесу), проте порушення судинного русла у слизовій та у серозній оболонці зберігаються.

Описані зміни можуть свідчити, що при дії комбінації преднізолон+Д1+МІ-1 за умов коліту спостерігалось незначне пригнічення ознак запалення у порівнянні з групою коліт у тварин обох статей, на відміну від усіх досліджуваних груп, де мало місце його посилення. Дані зміни були більш вираженими у висхідній ободовій та сліпій кишках у щурів обох статей, ніж у низхідній ободовій та прямій кишках. Однак, інтенсивність запального процесу була більш виражена у самок на 14 %, ніж у самців, про що свідчить схильність самок до запальних захворювань кишки і меншу чутливість до терапії протизапальними засобами [9, 283].

Таким чином, комбінація преднізолон+Д1+МІ-1 не впливає на інтенсивність запального процесу, сприяє посиленню відновлюваних процесів, але захисного ефекту практично не спостерігається.

## РОЗДІЛ 4 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Аналіз отриманих даних показав, що похідні піролу 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон (МІ-1) та 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-ін)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3H-пірол-3-он (Д1) не викликають деструктивних змін слизової оболонки товстої кишки щурів за умов дії у дозах, що перевищують умовно ефективну у 5 і 10 разів, протягом 2 тижнів. Похідні піролу МІ-1 та Д1 у дозах 2,7 мг/кг та 2,3 мг/кг (умовно ефективна) структурних змін у слизовій оболонці товстої кишки не викликають. При дії у 5-кратній дозі (13,5 мг/кг та 11,5 мг/кг) похідні піролу МІ-1 та Д1 спричиняють подекуди розширення кровоносних капілярів та незначну інфільтрацію лімфоцитами. Пригнічення функціональної активності колоноцитів, регенерація клітин, що є проявами адаптивних процесів та посилення слизоутворення як захисну реакцію на дію ксенобіотика. При дії похідних піролів МІ-1 та Д1 у 10-кратній дозі (27 мг/кг та 23 мг/кг) спостерігалися ознаки запалення у вигляді мікроциркуляторних порушень, лімфо-інфільтрації власної пластинки та гіперемії. Інтенсивна проліферація клітин, посилення секреції слизу як адаптивної реакції, і відповідно розтягнення слизом крипт та розвиток пристосувальних реакцій (зростання глибини крипт).

Введення 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). 5-ФУ у дозах 0,86 мг/кг та 4,3 мг/кг призводив до пригнічення функціональної активності колоноцитів, посилення слизоутворення та регенерації клітин, що є проявами компенсаторно-адаптивних процесів. 5-ФУ у дозі 8,6 мг/кг, окрім вище сказаного викликав зміни, які свідчать про ознаки проліферації, розвиток пристосувально-компенсаторних реакцій та незрілість (низьку функціональну активність) клітин епітелію слизової оболонки. Такі ознаки можуть вказувати на розвиток медикаментозного гострого катарального коліту [142].

Бачимо, що 5-ФУ навіть при дії у дозах, нижчих за терапевтично ефективну, має негативний вплив на кишку. 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 [64, 288]. 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) [64, 279], 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 [64]. Зниження мітотичного індексу клітин товстої кишки як свідчення пригнічення проліферації клітин (а отже порушення реплікації ДНК), показане в наших попередніх роботах [87]. При дії надвисокої дози (5-кратна від ефективної) проліферація клітин пригнічується настільки, що призводить до загибелі організму.

Отже, токсичні ефекти похідного піролу Д1, як і похідного піролу МІ-1 зростають дозозалежно, проте навіть при дії в 10-кратної від ефективної дози дані сполуки не викликають значних морфо-функціональних змін слизової оболонки товстої кишки. Похідні піролу МІ-1 і Д1, на відміну від 5-ФУ, у досліджуваних дозах (умовно ефективна та вищі) є менш токсичними для слизової оболонки товстої кишки. Так, ефекти похідних піролів МІ-1 і Д1 є дозозалежними: умовно ефективна доза даних сполук змін у слизовій оболонці товстої кишки не викликає; подальше зростання доз спричиняє появу (5-кратна від ефективної) та посилення (10-кратна від ефективної) ознак запалення. Проліферація клітин-попередників

колоноцитів за умов дії похідного піролу MI-1 змін не зазнає, інтенсивність регенерації слизової оболонки не відрізняється від фізіологічної. Компенсаторно-приспосувальні процеси у вигляді посилення проліферації клітин-попередників колоноцитів мають місце за умов дії 5-кратної від ефективної дози Д1, тоді як зростання дози досліджуваної сполуки призводить до виснаження компенсаторних резервів слизової оболонки і появу атрофічних змін.

Таким чином, дані досліджень підгострої токсичності вказують, що токсичні ефекти всіх досліджених сполук зростають дозозалежно. Похідні піролу у досліджених концентраціях значно менш токсичні за відповідні концентрації 5-ФУ, що свідчить про широке терапевтичне вікно похідних піролу і відповідно їх безпечність для кишки, що узгоджується з даними літератури [11, 87, 99].

За результатами досліджень на моделі хронічного коліту було показано, що у тварин при індукованому коліті спостерігали виразки і ерозії, потовщення стінки та спайки між петлями кишки, ознаки запалення слизової (лімфо-інфільтрація, гіперемія) і серозної (лімфо-інфільтрація) оболонки, набряк слизової і серозної оболонки, розростання лімфоїдної тканини та десквамацію поверхневого епітелію. При цьому, у самок, на відміну від самців пошкодження кишки та інтенсивність запального процесу були більш вираженими. Крім вище сказаного, індукований коліт викликав зміни, які свідчать про ознаки проліферацію та атрофічні зміни у слизовій оболонці у щурів обох статей, у самок же мало місце пригнічення функціональної активності колоноцитів, збільшення кількості продукованого слизу та «здавлювання» крипт набряклою стромою, а у самців – незрілість (низьку функціональної активності) колоноцитів, зменшення кількості продукованого слизу та «перерозтягнення» слизом крипт через утруднене слизовиділення.

За умов впливу преднізолону пошкодження кишки у тварин обох статей не спостерігалося, проте було виявлено ознаки запалення (лімфо-інфільтрація, розростання лімфоїдної тканини, гіперемія (самки)) та набряк у тварин обох статей, дифузну десквамацію епітелію у самок, зміни у судинному руслі слизової оболонки у щурів обох статей та серозної оболонки у самців, спазм кишкової стінки у самців. Зміни морфометрії свідчать про активацію захисних процесів у тварин обох статей,

посилення функціональної активності колоноцитів у самців, що є проявами адаптивної реакції, розвиток пристосувальної реакції у самок, збільшення у самців та зменшення у самок кількості продукованого слизу, а також «здавлювання» крипт строною у самців та перерозтягнення слизом крипт у самок.

Похідне піролу МІ-1 спричиняло на макроскопічному рівні пошкодження кишки тільки у самок, а на мікро- рівні помітно було зменшення вираженості запального процесу (інфільтрація лімфоцитами, розростання лімфоїдної тканини), набряк, порушення з боку мікроциркуляторного русла у тварин обох статей, а також дифузну десквамацію поверхневого епітелію у самок. Показники морфометрії після впливу похідного піролу МІ-1 свідчать про активацію захисних процесів та посилення секреції слизу як адаптивної реакції і відповідно «розтягнення» слизом крипт у самців; розвиток пристосувальної реакції та зменшення кількості продукованого слизу у самок; запальні процеси у слизовій оболонці у тварин обох статей; а також посилення у самок і пригнічення у самців функціональної активності колоноцитів. Отже, похідне піролу МІ-1 пригнічує запальний процес, сприяє збереженню цілісності поверхневого епітелію слизової оболонки товстої кишки у самців та покращення її морфо-функціонального стану у тварин обох статей.

Похідне піролу ДІ порівняно з похідним піролом МІ-1 виявляє менші протизапальні властивості: порушення мікроциркуляторного русла та дифузного злущення поверхневого епітелію у обох статей, розростання у самців і гіперплазія у самок лімфатичної тканини. Морфометричні показники можуть свідчити про активацію захисних процесів, перерозтягнення слизом крипт, розвиток пристосувальних реакцій та посилення функціональної активності колоноцитів у тварин обох статей, збільшення у самців та зменшення у самок продукції слизу [9, 31, 38, 119], а також незначне відхилення від показників контрольної групи. Таким чином, отримані дані можуть свідчити, що похідне піролу ДІ слабше пригнічує запальний процес, на відміну від похідного піролу МІ-1, і так само сприяє відновленню морфо-функціонального стану слизової оболонки товстої кишки.

При сумісній дії досліджуваних похідних піролів пошкоджень кишки не спостерігалось, однак мали місце зміни слизової оболонки товстої кишки щурів на мікро- рівні, де статеві відмінності у їх вираженості зберігалися: ознаки запалення слизової оболонки (лімфо-інфільтрація у обох статей, скупчення поліморфно-ядерних лейкоцитів, одиничних еритроцитів і гістіоцитів у самців, гіперплазія лімфоїдної тканини у самок) та серозної (лімфо-інфільтрація, крововиливи, тромби), набряк, дифузна десквамація поверхневого епітелію у самців, зміни у судинному руслі, спазм кишкової стінки. Зміни морфометричних показників свідчать про активацію захисних процесів, посилення функціональної активності колоноцитів та збільшення секреції слизу як адаптивної реакції, перерозтягнення слизом крипт, [9, 31, 38, 119]. Дані морфометрії показують незначне відхилення від показників контрольної групи у обох статей. Таким чином, за умов сумісної дії досліджуваних сполук протизапальні і захисні ефекти присутні, проте менш виражені ніж у групах похідних піролів МІ-1 та Д1 окремо.

При дії комбінації похідного піролу МІ-1 з преднізолоном у тварин обох статей спостерігалось зниження рівня запалення (лімфо-інфільтрація, розростання лімфоїдної тканини) та набряк, зміни у мікроциркуляторному руслі слизової оболонки і серозної у самців, однак у самок ці зміни були більш вираженими. Морфометричні дані можуть свідчити про активацію захисних процесів, збільшення продукції слизу, «здавлювання» крипт стромою внаслідок її набряку, пригнічення функціональної активності колоноцитів, розвиток пристосувальних реакцій у самців, пригнічення ознак регенерації у самок. Дані морфометрії свідчать про незначне відхилення від показників контрольної групи. Таким чином, комбінація похідного піролу МІ-1 з преднізолоном є ефективнішою за преднізолон, але менш ефективною порівняно з похідним піролом МІ-1.

За умов дії комбінації похідного піролу Д1 з преднізолоном на тлі виразкового коліту спостерігали на макроскопічному огляді у самок набряк, ерозії, гіперплазію та ороговіння слизової оболонки. При гістологічному описі препаратів були помітні ознаки запалення у слизовій оболонці у тварин обох статей (лімфо-інфільтрація у тварин обох статей, розростання лімфоїдної тканини у самок) та у

серозній оболонці (лімфо-інфільтрація) у самців, набряк, порушення у судинному руслі у тварин обох статей, однак у самок ці ознаки були більш вираженими. Дані морфометрії можуть свідчити про активацію захисних процесів, «здавлення» крипт набряклою строною, запальні процеси у слизовій оболонці, пригнічення функціональної активності колоноцитів у самців, розвиток пристосувальних реакцій, перерозтягнення слизом крипт через утруднене слизовиділення, посилення функціональної активності колоноцитів у самок, зменшення продукції слизу та пригнічення ознак регенерації у тварин обох статей [9, 31, 38, 119].

За дії комбінації похідного піролу МІ-1 та Д1 з преднізолоном при макроскопічному огляді пошкодження спостерігалось тільки у самок. При гістологічному дослідженні спостерігався запальний процес (інфільтрація лімфоцитами, розростання лімфоїдної тканини), який був у самок більш виражений, а також набряк, злущення поверхневого епітелію, деякі порушення судинного русла та у самок: спазм кишкової стінки. Морфометричні показники можуть свідчити про активацію захисних процесів, посилення секреції слизу у тварин обох статей, у самців «здавлювання» крипт строною внаслідок її набряку та незрілості (низьку функціональну активність) епітелію слизової оболонки, а у самок «розтягнення» слизом крипт, розвиток пристосувальних реакцій та посилення функціональної активності колоноцитів [9, 31, 38, 119], а також незначне відхилення від показників контрольної групи.

Таким чином, за результатами дослідження на моделі експериментального коліту встановлено, що максимальний протизапальний та захисний ефект щодо слизової оболонки товстої кишки виявляє похідне піролу МІ-1, тоді як захисна дія похідного піролу Д1 та комбінацій похідних піролів разом, комбінації похідних піролів МІ-1 і Д1 з преднізолоном є значно слабшими.

## ВИСНОВКИ

Наведені у дисертаційній роботі результати експериментальних досліджень є науковою базою для поглиблення розуміння особливостей розвитку коліту та захисної дії похідних піролу 1-(4-СІ-бензил)-3-СІ-4-(СF<sub>3</sub>-феніламіно)-1Н-пірол-2,5-діон (МІ-1) і 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3Н-пірол-3-он (Д1) у порівнянні з традиційним лікувальним засобом преднізолоном. Токсикологічні дослідження похідних піролу свідчать про їх незначну токсичність і високу антизапальну активність, що є обґрунтуванням створення на їх основі препаратів нового покоління для запобігання і лікування запальних процесів у товстій кишці. На основі результатів дослідження зроблені наступні висновки:

1. Результати досліджень підгострої токсичності свідчать, що похідні піролу МІ-1 та Д1, на відміну від 5-фторурацилу, є малотоксичними сполуками для товстої кишки щурів при дії у дозах, що у 5 та 10 разів перевищують умовно ефективну (2,7 мг/кг і 2,3 мг/кг відповідно).

2. За умов індукованого оцтовою кислотою виразкового коліту протизапальні і захисні ефекти МІ-1 перевищують ефекти преднізолону на 80% (у самців), що свідчить про перспективність його застосування як протизапального засобу негормональної природи.

3. Протизапальні і захисні ефекти комбінації МІ-1 і Д1 за умов виразкового коліту менш виражені і складають в середньому 30% від ефектів індивідуальної дії МІ-1

4. Ефекти комбінації похідних піролу з преднізолоном є слабкішими у порівнянні з індивідуальною дією цих сполук і преднізолоном, та розташовуються в ряд: МІ-1 > преднізолон > преднізолон+МІ-1 > МІ-1+Д1 > Д1 > преднізолон+Д1 > преднізолон+МІ-1+Д1.

5. За морфо-функціональними змінами слизової оболонки товстої кишки щури-самки є більш чутливими, ніж щури-самці, до індукції виразкового коліту, і менш сприйнятливими до терапії як преднізолоном, так і похідними піролу. Ці дані є важливими для розробки діагностичних підходів як для оцінки розвитку запалень, так і для їх лікування.

6. Зважаючи на найвищі протизапальні і захисні ефекти та найнижчу токсичність похідного піролу 1-(4-С1-бензил)-3-С1-4-(СF3-феніламіно)-1Н-пірол-2,5-діон (МІ-1), його негормональну природу, невисокі затрати на його синтез і простоту застосування, цю сполуку можна рекомендувати для доклінічного дослідження з метою створення на його основі протизапального низькомолекулярного препарату нового покоління.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абелев Г. И. Природа рака / Г. И. Абелев, Т. Л. Эрайзер // Биохимия. – 2008. – Том 73. – Вып. 5. – С. 605 – 618.
2. Абдулхаков С. Р. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению / С. Р. Абдулхаков // Вестн. совр. клин. мед. — 2009. — Т. 2. – Вып. 1. — С. 32 — 41.
3. Абрагамович О. О. Сучасні погляди на діагностичну цінність маркерів онкологічного ураження органів травної системи / [О. О. Абрагамович [ и др.] // Львівський медичний часопис. – 2011. – Т. 17. – № 1. – С. 65-71.
4. Автандилов Г. Г. Введение в количественную гистологическую морфологию / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1980. – 215 с.
5. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер; пер. с нем. А.А. Шептулина. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 528 с.
6. Александровская О. В. Цитология, гистология, эмбриология / О. В. Александровская, Т. Н. Радостина, Н. А. Козлов. – М.: «Агропромиздат», 1987. – 448 с.
7. Алексеев М. В. Обоснованность применения интраоперационной внутритазовой химиотерапии в сочетании с гипертермией при лечении рака прямой кишки / [М. В. Алексеев, Ю. А. Шельгин, И. А. Ревельский, Е. Г. Рыбаков] // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – № 2. – С. 173-178.
8. Аничков Н. М. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты) / Н. М. Аничков, И. М. Кветной, С. С. Коновалов. – СПб.: «Издательство «прайм-ЕВРОЗНАК», 2004. – 224 с.
9. Аруин Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исакова. – М., «Триада-Х», 1998. – 496 с.
10. Афанасьева Ю. И. Гистология, цитология и эмбриология / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной – [5-е изд., перераб. и доп.]. – М.: Медицина, 2002. – 744с.: ил.

11. Бабута О. М. Гістологічна характеристика слизової оболонки сліпої кишки щурів після впливу МІ-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.
12. Балтайтис Ю. В. Изменение моторной функции толстой кишки при неспецифическом язвенном колите / [Ю. В. Балтайтис, С. Д. Гройсман, В. Ю. Балтайтис, С. Б. Шевелюк] // Клиническая хирургия. – 1986. – № 2. – С. 11-14.
13. Беззубик К. В. Патогенетические методы лечения нарушений пищеварения и всасывания при хронических болезнях кишечника: автореф. дис.... д-ра мед. наук / Кира Валерьевна Беззубик. – Москва, 1991. – 36 с.
14. Бейлис Т. М. Гастроэнтерология / Т. М. Бейлис, Д. Я. Ярдли; [под ред. Д. А. Вильямса, Х. Д. Биндера]. – М.: Медицина, 1988. – Т. 3: Толстая кишка. – 320 с.
15. Белоус С. С. Оценка качества жизни и психического статуса больных язвенным колитом в фазе ремиссии / С. С. Белоус, О. В. Головенко, И. Л. Халиф // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2013. – № 3. – С. 25-32.
16. Белоус Т. А. Патоморфология предраковых состояний толстой кишки / Т. А. Белоус // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 4. – С. 50-55.
17. Белоусова Е. А. Воспалительные заболевания толстой кишки как предраковые состояния / Е. А. Белоусова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 4. – С. 56-63.
18. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. – 128 с.
19. Белоусова Е. А. Пролиферативная активность толстокишечного эпителия при язвенном колите / [Е. А. Белоусова, А. Р. Златкина, И. А. Казанцева, В. А. Исаков] // Матер. научной сессии ЦНИИГ. – Москва, 1998. – 139 с.
20. Белоцкий С. М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. – М.: Издательство БИНОМ. – 2008. – 240 с., илл.

21. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез / Л. М. Берштейн. – СПб.: Наука, 2000. – 199 с.
22. Бондарь Г. В. Внутриартериальная полихимиотерапия при колоректальном раке с метастазами в печени / [Г. В. Бондарь [и др.] // Онкология. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 37-39.
23. Бодрягина Е. С. Значение синдрома раздраженной кишки в ремиссии воспалительных заболеваний кишечника / Е. С. Бодрягина, Д. И. Абдулганиева, А. Х. Одинцова // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2013. – № 3. – С. 33-37.
24. Борота А. В. Ранние предопухолевые морфологические предикторы у пациентов с неспецифическим язвенным колитом / [А. В. Борота [и др.] // ДонНМУ. – 2013. – Т. 9. – № 1. – С. 19-21.
25. Бредер В. В. Результаты российского многоцентрового клинического исследование «Экзорум/mFOLFO6» в первой линии лечения распространенного рака толстой кишки / [В. В. Бредер [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2012. – № 2. – С. 42-52.
26. Быков В. Л. Частная гистология человека / В. Л. Быков. – [2-е изд.]. – СПб.: СОТИС, 1997. – 298 с.: ил.
27. Вайль С. С. Хронический колит как нозологическая форма / С. С. Вайль // Клиническая медицина. – 1961. – Т. 39. – № 7. – С. 6-11.
28. Василенко И. В. К вопросу о морфологической диагностике неспецифического язвенного колита / И. В. Василенко, А. Э. Дорофеев, О. А. Рассохина // Сучасна хірургія та колопроктологія. – 2012. – №2 (2). – С. 14-19.
29. Винник Ю. А. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастазами в печень / Ю. А. Винник, Т. Н. Поповская // Международный медицинский журнал. – 2011. - № 2. – С. 43-47.
30. Волкова О. В. Основы гистологии с гистологической техникой / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. – М.: «Медицина», 1971. – 272 с.
31. Воробьев Г. И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г. И. Воробьев, И. Л. Халиф. – М.:Миклош, 2008. – 400с.

32. Галеева З. М. Современные аспекты лечения неспецифического язвенного колита с точки зрения доказательной медицины / З. М. Галеева. – Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3. – Вып. 2. – С. 47-51
33. Гарманчук Л. В. Производное малеимида 1-(4-С1-бензил)-3-С1-4-(СF3-фениламино)-1Н-пиролл-2,5-дион как эффективный и малотоксичный цитостатик / [Л. В. Гарманчук [та ін.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76. – № 8. – С. 39-42.
34. Гарманчук Л. В. Цитотоксичний вплив на пухлинні клітини *in vitro* агентів з протипухлинним та антиметастатичним ефектом / [Л. В. Гарманчук [та ін.] // Фізика живого. – 2011. – Т. 19. – № 2. – С. 51-53.
35. Гистология / Под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 672 с.: ил.
36. Голованчикова В. М. Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний кишечника / В. М. Голованчикова, О. С. Шифрин, В. Т. Ивашкин // Российские Медицинские Вести. – 2009. – Т. 14. – № 3. – С. 29-36.
37. Головенко А. О. Резистентность к внутривенной терапии глюкокортикостероидами при язвенном колите: нерешенные вопросы / А. О. Гловенко, И. Л. Халиф, О. В. Головенко // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2012. – Т. 4. – № 4. – С. 98-105.
38. 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.
39. Гребенев А. Я. Болезни кишечника / А. Я. Гребенев, Я. Г. Мягкова. – М.: Медицина, 1994. – 387 с.
40. Григор'єва К. В. Морфологічна оцінка впливу нового фосфорильованого урацилу на процеси васкуляризації експериментальних пухлин в порівнянні з 5-фторурацилом / К. В. Григор'єва // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 1-2 (14-15). – С. 103- 106.

41. Давыдов-Синицын А. П. Получение IN VITRO и характеристика субпопуляции стволовых клеток рака кишечника / [А. П. Давыдов-Синицын [и др.] // Цитология. – 2013. – № 55 (4). – С. 318–323.
42. Дейнеко Н.Ф. Клиноморфологические критерии и базисная терапия неспецифического язвенного колита / Н. Ф. Дейнеко // Врачебная практика. – 2001. – № 3. – С. 40-42.
43. Дорофеев А. Э. Заболевания кишечника // А. Э. Дорофеев, Т. Д. Звягинцева, Н. В. Харченко. — Горлівка: Ліхтар, 2010. — 532 с.
44. Дорофеев А. Э. Новые возможности оценки эффективности терапии у больных неспецифическим язвенным колитом / А. Э. Дорофеев, Е. А. Кирьян // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 4 (78). – С. 55-60.
45. Дорофеев А. Э. Поражение внутренних органов у больных язвенным колитом / А. Э. Дорофеев // Лікарська справа. – 2001. – № 4. – С. 191-192.
46. Дробінська О. В. Особливості функціонування сигнальних мереж за умов розвитку патологій різної етіології / [О. В. Дробінська [та ін.] // Укр. біохім. журнал. – 2010. – Т. 82. – № 4. – С. 12-13.
47. Дубініна Г. Г. Антипроліферативна дія нових похідних 1-(4-R-бензил)-3-R1-4-(R2-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону / [Г. Г. Дубініна [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – Т.5. – №1. – С. 39-49.
48. Ємельяненко В. Ю. Стрес змінює активність NO-ергічної системи у м'язовій оболонці товстій кишці. / В. Ю. Ємельяненко, Н. Б. Панасюк, О. Я. Складаров // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16. – № 1. – Ч. 3 (61). – С. 69-72.
49. Єна М. С. Вплив різних доз інгібітора протеїнази похідного малеїміду на стан слизової оболонки сліпої кишки щурів / [М. С. Єна, Г. М. Кузнєцова, О. В. Линчак, В. К. Рибальченко] // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2013. – Вип. 6. – С. 21-271.
50. Єна М. С. Порівняльний вплив цитостатика похідного малеїміду та 5-фторурацилу на слизову оболонку сліпої кишки щурів / [М. С. Єна, Г. М. Кузнєцова,

В. К. Рибальченко] // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 4. – Т. 3 (115). – С. 113-137.

51. Єна М. С. Морфо-функціональний стан слизової оболонки ободової кишки щурів за умов дії різних доз цитостатичної сполуки похідного піролу / М. С. Єна, Г. М. Кузнєцова, В. К. Рибальченко // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2015. – Вип. 70. – С. 305-312

52. Єна М. С. Морфо-функціональний стан ободової кишки щурів за умов дії похідних піролу на тлі експериментального коліту / М. С. Єна, Г. М. Кузнєцова, В. К. Рибальченко // Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія Біологічні науки. – 2015. – № 2. – С. 154-157.

53. Єна М. С., Вплив похідних піролу на слизову оболонку товстої кишки щурів у порівнянні з глюкокортикоїдним препаратом за умов експериментального коліту / [М. С. Єна, Г. М. Кузнєцова, Н. В. Дзюбенко, В. К. Рибальченко] // Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія Біологічні науки. – 2015. – № 12. – С. 154-157.

54. Єна М. С. Стан слизової оболонки товстої кишки щурів за умов дії зростаючих доз цитостатика похідного малеїміду / [М. С. Єна, І. П. Котляр, О. В. Кравець, Г. М. Кузнєцова] // Матеріали XII міжнародної конференції студентів та молодих науковців (м. Київ, 25-28 березня, 2014 р.). – С. 28-29.

55. Єна М. С. Морфо-функціональний стан сліпої кишки щурів за умов дії протипухлинної сполуки похідного піролу / М. С. Єна, Г. М. Кузнєцова, В. К. Рибальченко // Міжнародна наукова конференція «Механізми функціонування фізіологічних систем» (м. Львів, 15-17 жовтня, 2014 р.). – С. 39.

56. Єна М. С., Состояние слизистой оболочки восходящей ободочной кишки крыс при воздействии цитостатика 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4(CF<sub>3</sub>-фениламино)-1H-пиррол-2,5-диона / М. С. Єна, Г. Н. Кузнєцова, В. К. Рыбальченко // Наука XXI века: новый подход. – Санкт-Петербург: Изд-во «Айсинг», 2015. – С. 22-25.

57. Єна М. С. Влияние противоопухолевого соединения 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4(CF<sub>3</sub>-фениламино)-1H-пиррол-2,5-диона на морфо-функциональное состояние

прямой кишки крыс. / М. С. Ена, Г. Н. Кузнецова, В. К. Рыбальченко // Международная конференция: «III Весенние научные чтения». – Харьков, 2015. – С. 26-28.

58. Ена М. С. Половые различия в нисходящей ободочной кишке крыс в условиях действия цитостатика производного малеимида при экспериментальном колите / М. С. Ена // 19 міжнародна конференція «Биология – наука 21 века» (м. Пушино, Росія, 20-24 квітня, 2015 р.). – С. 325-326.

59. Еропкин П. В. Результаты применения схемы XELOX в адьюватной химиотерапии распространенного колоректального рака / [П. В. Еропкин, Е. Г. Рыбаков, В. Н. Кашников, М. В. Панина] // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – № 2. – С. 179-183.

60. Ерофеев Н. П. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия коротко-цепочечных жирных кислот в норме и при патологии: монография / Н. П. Ерофеев, В. Г. Радченко, П. В. Селиверстов // Ком. по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Санкт-Петербургский гос. ун-т, Северо-Западный гос. мед. ун-т им. И.И. Мечникова. – г. Санкт-Петербург: Форте Принт, 2012. – 56 с.

61. Жельман В. А. Роль сосудистого фактора в патогенезе, диагностике и лечении неспецифического язвенного колита: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Василий Алексеевич Жельман. – Киев.-1980 – 27 с.

62. Зайцев В. Г., Островский О. В., Закревский В. И. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В. Г. Зайцев, О. В. Островский, В. И. Закревский // Эксперим. клин. фармакол. – 2003. – № 66 (4). – С. 66-70.

63. Ильинский Ю. А. Микроциркуляторные нарушения при неспецифическом язвенном колите / [Ю. А. Ильинский [и др.] // Сов. медицина. – 1988. – №1. – С. 9-23.

64. Имянитов Е. Н. Общие представления о таргентной терапии / Е. Н. Имянитов // Практ. онкология. – 2010. – Т. 11. – № 3. – С. 123-130.

65. Имянитов Е. Н. Стандартные и потенциальные предиктивные маркеры при опухолях желудочно-кишечного тракта / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – Т. 13. – № 4. – 2012. – С. 219-228.
66. Имянитов Е. Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е. Н. Имянитов, К. П. Хансон – Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2007. – 212 с.
67. Иоффе А. Ю. Иммуногистохимические особенности маркеров пролиферации и апоптоза при неспецифическом язвенном колите / А. Ю. Иоффе, Т. Д. Задорожная // Лабораторная диагностика. – 2005. – № 1(31). – С. 50-53.
68. Кабанова И. Н. Моторная функция кишечника при неспецифическом язвенном колите (обзор литературы) / И. Н. Кабанова // Проблемы проктологии. – Москва, 1989. – Вып. 10. – С. 189-192.
69. Калитеевский П. Ф. Болезни червеобразного отростка / П. Ф. Калитеевский. – Москва: Медицина, 1970. – 202 с.
70. Капуллер Л. Л. Заболевания толстой кишки / Л. Л. Капуллер. – Москва: Геотар-Мед. – Гл. 12. – С. 350-365.
71. Канцерогенез / [Под ред. Д. Г. Заридзе]. – М.: Медицина, 2004. – 576 с: ил.
72. Капуллер Л. Л. Морфологические особенности раневых опухолей, возникающих на фоне хронического неспецифического язвенного колита / Л. Л. Капуллер, А. М. Маринушкин, Н. В. Костенко // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – №4. – С.58-62.
73. Карпезо Н. О. Вплив похідного малеїміду на селезінку за умов хімічно індукованого раку товстого кишечника у щурів / Н. О. Карпезо, О. М. Гурняк, В. К. Рибальченко // Сучасні проблеми токсикології. – 2011. – № 5. – С. 88-89.
74. Киркин Б. В. Рак толстой кишки у больных неспецифическим колитом / [Б. В. Киркин [и др.] // Клини. медицина. – 1988. – №9. – С. 108-113.
75. Клиническая онкология / [Под. ред. Н. Н. Блохина, Б. Е. Петерсона]. – Москва, 1979. – 262 с.

76. Князев О. В. Лечение воспалительных заболеваний кишечника алогенными мезенхимальными стромальными клетками: автореф. дис. д. б. н.: 14.01.28 / Олег Владимирович Князев. – Москва, 2010. – 52 с.
77. Ковальова В. А. Дослідження активності тирозинової протеїнкінази в мембранах клітин слизової оболонки шлунка щурів за умов виразки / [В. А. Ковальова, Л. І. Кузьменко, Ю. В. Степанов, Л. І. Остапченко] // Вісник Київського університету імені Тараса Шевченка. – 2005. – № 45-46. – С. 11-12.
78. Когой Т. Ф. Токсическое расширение толстой кишки при неспецифическом язвенном колите / Т. Ф. Когой, И. Ю. Юдин // Клиническая медицина. – 1972. – №11. – С. 84-89.
79. Колодей Е. Н. Язвенный колит и рак толстой кишки: актуальные и нерешенные вопросы диагностики / Е. Н. Колодей // Медицинский альманах. – 2013. – № 1 (25). – С. 74-78.
80. Коржевский Д. Э. Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 95 с.
81. Костюкевич С. В. Эндокринные клетки эпителия прямой кишки в норме, при неспецифическом язвенном колите и синдроме раздраженной кишки без лечения и при лечении преднизолоном и салофальком / [С. В. Костюкевич [и др.] // Архив патологии. – 2004. – № 4. – С. 23-27.
82. Котляр І. Біохімічні показники сироватки крові щурів при дії похідних піролу за умов виразкового коліту / І. Котляр, М. Єна, Г. Кузнєцова // Молодь і поступ біології: збірник тез X Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів (м. Львів, 8-11 квітня, 2014 р.). – С. 27-28.
83. Котляр І. П. Вплив похідних піролу на систему окисного гомеостазу слизової оболонки товстої кишки щурів за умов виразкового коліту / І. П. Котляр, М. С. Єна, Г. М. Кузнєцова, В. К. Рибальченко // Науково-практична конференція «Мультипробіотики в профілактиці та лікуванні найбільш поширених захворювань» (м. Київ, 4-6 вересня, 2015 р.). – С. 28.
84. Кравченко О. О. Активність протеїнкіназ в епітеліюцитах слизової оболонки товстої кишки щурів за умов розвитку коліт асоційованого канцерогенезу / О. О.

Кравченко, О. В. Дробінська, Л. І. Остапченко // Медична хімія. – 2008. – Т. 10. – № 3. – С. 26-30.

85. Кузнецова Г. М. Вплив цитостатика похідного дигідропіролу на морфо-функціональний стан кишечника щурів при хемо-індукованому канцерогенезі: автореф. дис. к. б. н.: 03.00.11 / Галина Миколаївна Кузнецова; КНУ ім. Т. Шевченка. – Київ, 2012. – 20 с.

86. Кузнецова Г. М. Протипухлинна активність похідного дигідропіролу на моделі раку товстої кишки щурів, індукованого диметилгіdraзином / Г. М. Кузнецова // Біологічні студії. – 2013. – Том 7. – № 1. – С. 31-40.

87. Кузнецова Г. М. Вплив похідних дигідропіролу та малеїміду на стан печінки і товстої кишки щурів у нормі та в умовах індукованого диметилгіdraзином колоректального раку / [Г. М. Кузнецова [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2013. – Т. 85. – № 3. – С. 74-84.

88. Кузнецова Г. М. Вплив цитостатика похідної дигідропіролу на кишечник щурів у порівнянні з 5-фторурацилом. / [Г. М. Кузнецова, Т. А. Воловненко, Ю. М. Воловенко, В. К. Рибальченко] // Сучасні проблеми токсикології. – 2012. – № 3-4. – С. 86-91.

89. Кузнецова Г. М. Вплив цитостатика похідного дигідропіролу на слизову оболонку кишечника щурів на тлі оксидативного стресу / [Г. М. Кузнецова [та ін.] // Доповіді НАН України. – 2012. – № 2. – С. 174-179.

90. Кузнецова Г. М. Вплив цитостатика похідного дигідропіролу на слизову оболонку кишечника щурів у нормі та на тлі оксидативного стресу / Г. М. Кузнецова, О. В. Оглобля, В. К. Рибальченко // Сучасні проблеми токсикології. – 2013. – № 1-2. – С. 76-80.

91. Кузнецова Г. М. Взаємозв'язок показників пухлинного росту і ростової активності прилеглих до коло ректальних пухлин тканин кишечника щурів, що зазнали впливу цитостатиків похідного дигідропіролу і 5-фторурацилу за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу / [Г. М. Кузнецова, О. В. Оглобля, Т. А. Воловненко, В. К. Рибальченко] // Фізика живого. – 2011. – Т. 19. – № 1. – С. 33-39.

92. Кузнецова Г. М. Порівняння впливу цитостатичних сполук похідного дигідропіролу і 5-фторурацилу на слизову оболонку кишечника щурів. / Г. М. Кузнецова, Г. В. Островська, В. К. Рибальченко // Сучасні проблеми токсикології. – 2011. – № 1-2. – С. 47-51.
93. Кушнир И. Э. Воспалительные заболевания кишечника: диагностика и лечение / И. Э. Кушнир // Искусство лечения. Мистецтво лікування. – 2005. – Т. 19. – № 3. – С. 51-55.
94. Лазарчук Г. О. Дисплазия эпителию шлунково-кишечного тракта / Г. О. Лазарчук, Л. В. Бондар, В. В. Баздирев // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – № 1 (79). – С. 80-83.
95. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М.: «Мир», 1969. – 650 с.
96. Линчак О. В. Вплив похідного малеїміду з цитостатичними властивостями на стан слизової оболонки товстої кишки щурів / [О. В. Линчак [та ін.] // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (1). – С. 10-13.
97. Линчак О. В. Вплив похідного малеїміду на морфологічний стан кишечника щурів / О. В. Линчак, Г. М. Кузнецова, В. К. Рибальченко // Матеріали Міжнародної міждисциплінарної наукової конференції "Біологічно активні речовини і матеріали: фундаментальні та прикладні питання отримання та застосування» (27 травня – 01 червня 2013, Новий Світ, Україна). – Київ: Видавець В.С. Мартинюк, 2013. – Т.2. – 447 с.
98. Линчак О. В. Вплив похідного малеїміду на стан печінки та кишечника щурів у нормі та за умов хімічно-індукованого канцерогенезу товстої кишки: автореф. дис. канд. біол. наук: 03.00.11 / Оксана Валеріївна Линчак. – Київ, 2010. – 24 с.
99. Линчак О. В. Морфо-функціональний стан органів шлунково-кишечного тракту після впливу похідного малеїміду МІ-1 протягом місяця / О. В. Линчак, І. В. Харчук, Г. В. Островська, В. К. Рибальченко // Сучасні проблеми токсикології. – 2011. – № 1. – Т. 2. – С. 52-55.
100. Левитан М. Х. Неспецифические колиты / М. Х. Левитан, В. Д. Федоров, Л. Л. Капуллер. – М.: Медицина, 1980. – 280 с.

101. Лоранская И. Д. Неспецифические колиты и синдром раздраженной толстой кишки: патогенетические механизмы воспаления, диагностика и прогноз: дисс. д. м. н. / Ирина Дмитриевна Лоранская. – Москва, 2001. – 188 с.
102. Луканина С. Н. Влияние окислительного стресса на транспорт макро- и микроэлементов в дистальном отделе толстого кишечника крыс / С. Н. Луканина // Микроэлементы в медицине. – 2011. – № 12 (3-4). – С. 94-95.
103. Луцик О. Д. Гістологія людини / [О. Д. Луцик, А. Й. Иванова, К. С. Кабак, Ю. Б. Чайковський]. – Київ: «Книга плюс», 2003. – 592 с.
104. Малевич Э. Е. Дифференциальная диагностика хронических воспалительных и функциональных заболеваний толстой кишки: автореф. дисс. д. м. н. / Эльвира Евгеньевна Малевич – Минск, 2000. – 36 с.
105. Маржатка З. Практическая гастроэнтерология / З. Маржатка. – Прага, 1967. – 646 с.
106. Масевич Ц. Г. Современная фармакотерапия хронических воспалительных заболеваний кишечника / Ц. Г. Масевич, С. И. Ситкин // Aqua Vitae. – 2001. – №1. – С. 37-41.
107. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с.: ил.
108. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов – Ленинград: «Медицина», 1969. – 423 с.
109. Насыров А. Р. Химиотерапия пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печень: системная или региональная? / А. Р. Насыров, Т. Л. Пирцхалава, Я. В. Коровина // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – № 2. – С. 191-198.
110. Недогода В. В. Лечение неспецифического язвенного колита / В. В. Недогода, З. С. Скворцова // Новые лекарства и новости фармакотерапии – 2002. – № 1. – С. 16-20.
111. Новикова А. В. Особенности воспаления слизистой оболочки толстой кишки при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона / [А. В. Новикова [и др.] // Архив патологии. – 1982. – №9. – С. 32-39.

112. Ноздрачев А. Д. Анатомия крысы (Лабораторные животные) / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков; [под ред. академика А. Д. Ноздрачева]. – СПб.: «Лань», 2001. – 464 с., ил.
113. Обухова В. В. Иммуногистохимическое определение экспрессии белков системы Fas/FasL и семейства Bcl-2 при новообразованиях желудка и толстой кишки / [В. В. Обухова [и др.] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2005. – Т. 15. – № 4. – С. 41-49.
114. Онкология / Н. Н. Антоненкова [и др.]; под общ. ред. И. В. Залуцкого. — Минск: Выш. шк., 2007. — 703 с.: ил.
115. Онкология / [Под ред. П. В. Глыбочко]. – М.: Издательский центр «Академия», 2008. – 400 с.
116. Осадчук А. М. Диффузная эндокринная система и нарушение процессов клеточного обновления колоноцитов при различных степенях тяж ести неспецифического язвенного колита / А. М. Осадчук, В. Т. Ивашкин // Вестник ВолГМУ. – 2005. – № 3 (15). – С. 58-61.
117. Осинский С. Микрофизиология опухолей / С. Осинский, П. Ваупель. – Киев: «Наукова думка», 2009. – 256 с.
118. Основы гистологии и гистологической техники / [Под ред. В. Г. Елисеева, М. Я. Субботина, Ю. И. Афанасьева, Е. Ф. Котовского]. – М.: «Медицина», 1967 – 268 с.
119. Парфенов А. И. Энтерология / А. И. Парфенов. – М. : «Триада-Х», 2002. – 724 с.
120. Пат. на корисну модель № 22204 (UA), А61К31/40. 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.
121. Пауков В. С. Воспаление / В. С. Пауков, И. П. Соловьева. – М.: -«Геотар-Мед.», 2002. – Гл. 4. – С.89-127
122. Подопригорова В. Г. Оксидативный стресс и язвенная болезнь / В. Г. Подопригорова. – М.: Медицина, 2004. – 176 с.

123. Покровский В. С. Перспективы разработки новых ферментных противоопухолевых препаратов / [В. С. Покровский [и др.] // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – № 2. – С. 155-164.
124. Приходько В. Ю. Особливості захворювань товстої кишки у пацієнтів літнього віку / В. Ю. Приходько // Ліки України. – 2009. – № 6 (132). – С. 48-54.
125. Роскин Г. И. Микроскопическая техника / Г. И. Роскин, Л. Б. Левинсон. – М.: «Советская наука», 1957. – 467 с.
126. Румянцев В. Г. Диагностика и лечение неспецифического язвенного колита / В. Г. Румянцев // Качество жизни. Медицина. – 2004. – № 2. – С. 36-41.
127. Румянцев В. Г. Болезни толстой кишки и аноректальной области / В. Г. Румянцев. – Москва: Анахарсис, 2007. – 223с.
128. Румянцев В. Г. Новое в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника: один из примеров прогресса медицины XXI столетия / В. Г. Румянцев // Тер. архив. – 2006. – №2. – С. 76-81.
129. Сагынбаева В. Э. Динамика провоспалительных цитокинов на фоне биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника / [В. Э. Сагынбаева, Л. Б. Лазебник, О. В. Князев, Л. И. Ефремов] // Терапевтическая гастроэнтерология. – 2013. – № 3. – С. 47-57.
130. Сапин М. Р. Иммунные структуры пищеварительной системы / М. Р. Сапин. – Москва, 1987 – 227 с.
131. Секачева М. И. Лекарственная терапия воспалительных заболеваний кишечника: что выбрать практическому врачу? / М. И. Секачева // РМЖ. – 2005. – Т. 7. – № 1. – С. 50-52.
132. Сергиенко Е. И. Применение кортикостероидных препаратов при воспалительных заболеваниях кишечника / Е. И. Сергиенко // Сучасна гастроентерологія – 2008. – №5 (43). – С. 70-73.
133. Сергиенко Е. Н. Особенности структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки при обострении хронического колита / Е. Н. Сергиенко, Н. Ф. Дейнеко // Рос. гастроэнтерол. – 2000. – № 4. – С. 146-147.

134. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева – М.: Гэотар Медицина, 2006. – 304 с.
135. Симаненков В. И. Возможности пробиотической терапии при неспецифическом язвенном колите / В. И. Симаненков, А. Н. Суворов, О. И. Соловьева // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – Вып. 2, Сер. 11. – С. 54-60.
136. Ситкин С. И. Применение топических кортикостероидов при болезни Крона и язвенном колите / С. И. Ситкин, Т. Н. Жигалова, Е. И. Ткаченко // Гастроэнтерология. – Санкт-Петербург. – 2008. – № 4. – С. 2–6.
137. Ситкин С. И. Современные стандарты терапии воспалительных заболеваний кишечника / С. И. Ситкин, В. Ю. Голофеевский // Сучасна Гастроентерологія. – 2005. – № 5 (25) – С. 58-62.
138. Ситкин С. И. Топические кортикостероиды в терапии воспалительных заболеваний кишечника / С. И. Ситкин // Фарматека. – 2008. – Т. 167. – № 13. – С. 84–89.
139. Ситкин С. И. Фармакокинетика и клиническая эффективность перорального месалазина при воспалительных заболеваниях кишечника / С. И. Ситкин // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии». – Москва, 2009. – С. 69-75.
140. Сташкевич М. А. О возможности роли лимфоцитов в эффектах 5-фторурацила / [М. А. Сташкевич [и др.] // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2012. – Т. 2. – Вип. 16. – С. 409-413.
141. Струков А. И. Патологічна анатомія / А. И. Струков, В. В. Серов; пер. з рос. – Х.: Факт, 2004. – 864 с., іл.
142. Струков А. И. Патологическая анатомия /А. И. Струков, В. В. Серов – [5-е изд., стер.]. – М.: Литтерра, 2010. – 848 с.: ил.
143. Терапевтическая фармакология / [Под общей редакцией Н. И. Яблчанского, В. Н. Савченко]. – Х.: ХНУ имени В. Н. Каразина, 2011. – 483 с.

144. Ткачев А. В. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем / [А. В. Ткачев, Л. С. Мкртчян, К. Е. Никитина, Е. И. Волынская] // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 17-22.
145. Трякин А. А. Лекарственное лечение метастатического колоректального рака / А. А. Трякин // Практическая онкология. – 2012. – Т. 6. – № 2. – С. 112-118.
146. Філінська О. М. Вплив похідного малеїміду на розвиток окисного стресу в печінці при індукованому 1,2-диметилгідразином канцерогенезі товстого кишечника щурів / [О. М. Філінська [та ін.] // Доповіді НАН України. – 2010. – № 8. – С. 185-190.
147. Філіппов Ю. О. Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997-2006 рр.) / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирда // Гастроентерологія: міжвід.зб. – Дн.: Журонд, 2008. – Вип. 40. – С. 3-10.
148. Федулова Э. Н. Гормональная терапия в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей / [Э. Н. Федулова [и др.] // Гастроэнтерология. – 2011. – № 2–3. – С. 2-7.
149. Федянин М. Ю. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований / М. Ю. Федянин, А. А. Трякин // Фарматека. – 2011. – № 17. – С. 20-26.
150. Физиология и биохимия пищеварения животных и человека / [Под ред. В. К. Рыбальченко]. – К.: Фитосоциоцентр, 2002. – 366 с.
151. Филин В. А. Современные аспекты этиологии и патогенеза неспецифического язвенного колита / В. А. Филин, В. С. Салмова, Е. Е. Вартопетова // Педиатрия. – 2000. – № 6. – С. 95-99.
152. Фільченков О. О. Апоптоз і рак: від теорії до практики / О. О. Фільченков, Р. С. Стойка. – Тернопіль: ТДМУ, 2006. – 524 с.
153. Халиф И. Л. Воспалительное заболевание кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение / И. Л. Халиф, И. Д. Лоранская. – М.: Миколош, 2004. – 88 с.
154. Харчук І. В. Стан слизової оболонки товстої кишки щурів під впливом похідного малеїміду з антипроліферативною активністю за умов оксидативного

стресу / І. В. Харчук, М. П. Гебура, Т. В. Рибальченко // Доповіді Національної академії наук України. – 2011. – № 4. – С. 153-157.

155. Харчук І. В. Відновлення стану підшлункової залози за умов застосування похідного малеїміду при канцерогенезі товстої кишки / [І. В. Харчук, Г. В. Островська, Ю. М. Воловенко, В. К. Рибальченко] // Сучасні проблеми токсикології. – 2011. – № 3. – С. 30-35.

156. Харчук І. В. Вплив похідного малеїміду – потенційного протипухлинного засобу на стан сім'яників щурів за умов розвитку раку товстої кишки / І. В. Харчук, В. С. Пристопюк, В. К. Рибальченко // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – № 2-3. – С. 65-68.

157. Хоменко А. В. Гідроксилування холекальциферолу в гепатоцитах щурів за дії преднізолону / А. В. Хоменко // Український біохімічний журнал. – 2013. – Т. 85. – № 3. – С. 90-95.

158. Хэм А. Гистология / А. Хэм, Д. Кормак; пер. с англ. – М.: Мир, 1983. – Т. 4 – 245 с., ил.

159. Чашкова Е. Ю. Воспалительные заболевания толстой кишки – аспекты диагностики / [Е. Ю. Чашкова [и др.]] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4 (80). – Ч. 2. – С. 209-221.

160. Чехун В. Ф. Микро-РНК и опухолевый процесс / В. Ф. Чехун, Н. В. Бородай, О. В. Юрченко // Онкология. – 2012. – Т. 14. – № 3. – С. 172-179.

161. Чопей І. В. Запальні захворювання кишки: нові підходи до лікування / [І. В. Чопей, К. І. Чопей, Т. М. Тернушак] // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2011. – Вип. 40 – С. 109-113.

162. Чопей К. І. Лікування запальних захворювань кишки біологічними препаратами / [К. І. Чопей, Т. М. Тернушак, В. Г. Передерій, І. В. Чопей] // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2010. – Вип. 39. – С. 230-237.

163. Шабад Л. М. Предрак в экспериментально-морфологическом аспекте / Л. М. Шабад. – М.: «Медицина», 1967. – 384 с.

164. Шевелюк С. Б. Состояние моторной функции толстой кишки при неспецифическом язвенном колите / С. Б. Шевелюк, Н. А. Ляшко, В. Ю. Балтайтис // Материалы Республиканской научной конференции при участии ВНОГ «Функциональная диагностика и эффективность лечения заболевания органов пищеварения».– Вильнюс, 1988. – Часть 4. – С. 617-618.
165. Шелыгин Ю. А. Влияние продолжительности интервала между химиолучевой терапией и оперативным вмешательством на результаты комплексного лечения рака прямой кишки / [Ю. А. Шелыгин, А. О. Расулов, А. В. Бойко, И. В. Дрошнева] // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – № 2. – С. 184-191.
166. Шиманський І. О. АФК-генеруюча та антиоксидантна системи печінки щурів за дії преднізолону і вітаміну D3 / [І. О. Шиманський [та ін.] // Український біохімічний журнал. – 2014. – Т. 86. – № 5. – С. 111-125.
167. Шимановский Н. Л. Резистентность к глюкокортикоидам: механизмы и клиническое значение / Н. Л. Шимановский // Фарматека. – 2005. – № 7. – С. 30-33.
168. Щепотін І. Б. Онкологія / [І. Б. Щепотін [та ін.]. – К.: Книга плюс, 2006. – 496 с.
169. Щербаков И. Г. Патморфология слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при острых бактериальных вирусно-кишечных инфекциях и хронических колитах: докт. дисс. д. б. н.: 14.00.15 / Иван Тимофеевич Щербаков. – Москва, 1996. – 44 с.
170. Юрина Н. А. Гистология / Н. А. Юрина, А. И. Радостина. – М.: «Медицина», 1995. – 256 с.; ил.
171. Aberra F. N. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients / [F. N. Aberra [et al.] // Gastroenterology. – 2003. – V. 125 (2). – P. 320-327.
172. Abraham C. Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms of Disease / C. Abraham, J. H. Cho // NEJM. – 2009. – Vol. 361 (21). – P. 2066-2078.
173. Appleyard C. B. Reactivation of hapten induced colitis and its prevention by anti-inflammatory drugs / C. B. Appleyard, J. L. Wallace // Am J Physiol. – 1995. – V. 269. – P. 119–125

174. Ardite E. Replenishment of glutathione levels improves mucosal function in experimental acute colitis / [E. Ardite [et al.] // *Laboratory investigation*. – 2000. – V. 80. – № 5. – P. 735-744.
175. Axon T. Management of dysplasia in ulcerative colitis: is prophylactic colectomy the preferred strategy? / T. Axon // *J Gasrtointest Sung*. – 1998. – V. 2 (4). – P. 322-324.
176. Babuta O. The influence of maleimide derivative and 5-fluoracil on morphological state of the small intestine of rats with chemical-induced colon cancer / O. Babuta, N. Kutuzova, O. Lynchak // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка*. – 2013. – №2 (64). – С. 50-53.
177. Baert F. J. Tumor necrosis factor alfa antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation of Crohn's ileocolitis / [F. J. Baert [et al.] // *Gastroenterology*. – 1999. – V. 116. – P. 22-28.
178. Barga J. A. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease / J. A. Barga // *Archs Surg*. – 1928. – V. 17 (4). – P. 561-576.
179. Bassotti G. Gastrointestinal motility disorders in inflammatory bowel diseases / [G. Bassotti [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2014. – V. 20 (1). – P. 37-44.
180. Bernstein C. N. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study / [C. N. Bernstein, F. Shanahan, P. A. Anton, W. H. Weinstein] // *Gastrointest Endosc*. – 1995. – V. 42. – P. 232-237.
181. Bidner V. Intestinal cancer risk in patients with inflammatory bowel disease / V. Bidner, E. Langholz, P. Mundholm // *Kluwer Academic Publishers*. – 1995. – P. 101-104.
182. Blume-Jensen P. Oncogenic kinase signalling / P. Blume-Jensen, T. Hunter // *Nature*. – 2001. – V. 411. – P. 355-365.
183. Bouma G. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease / G. Bouma, W. Strober // *Nat Rev Immunol*. – 2003. – V. 3 (7). – P. 521-533.
184. 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.
185. Byelinska I. V. Hematological effect of proteinkinases inhibitor maleimidederivative (1-(4-Cl-benzy1)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-phenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dione /

- [I. V. Byelinska, G. V. Ostrovska, I. S. Dyagil, V. K. Rybalchenko] // *J. Pre-Clinical and Clinical Research*. – 2010. – V.4. – № 1. – P. 56-59.
186. Butl J. H. A practical approach to the risk of cancer in inflammatory bowel disease / J. H. Butt, J. E. Lennard-Jones // *Med. Clin. N.Am.* – 1980 – V. 64 (6) - P. 1203-1220.
187. Campieri M. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study / [M. Campieri [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – V. 17. – P. 1471-1480.
188. Chey W. Y. Infliximab is an effective therapeutic agent for ulcerative colitis / [W. Y. Chey [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 95. – P.25-30.
189. Chey W. Y. Infliximab for refractory ulcerative colitis / [W. Y. Chey [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – V. 96. – P. 2373-2381.
190. Chutkan R. K. Endoscopy in inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory bowel disease* / R. K. Chutkan, J. D. Wayne. – 5 ed. Philadelphia: W.B. Saunders. – 2000. – P. 453-477.
191. Ciardiello F. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor / F. Ciardiello, G. Tortora // *Clin. Canc. Res.* – 2001. – Vol. 7. – № 10. – P. 2958-2970.
192. Colombel J. F. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the charm trial / [J. F. Colombel [et al.] // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132 (1). – P. 52-65.
193. Cortina G. Pathology of inflammatory bowel disease: a critical appraisal in diagnosis and management / G. Cortina, K. Lewin // *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside*. – 2003. – P. 337-356.
194. de Bie C. I. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry / [C. I. de Bie [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2012. – V. 54. – P. 374-380.
195. De Iudicibus S. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease / [S. De Iudicibus [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – №9. – P.1095-1108.

196. Del Prete A. Molecular pathways in cancer-related inflammation. / [A. Del Prete [et al.] // *Biochimica Medica*. – 2011. – V. 21(3). – P. 264-275.
197. DeRijk R. Glucocorticoid receptors variants: clinical implications / R. DeRijk, M. Schaaf, E. de Kloet // *J.Steroid.Biochem.Mol.Biol.* – 2002. – V.18. – P. 103-122.
198. Defendenti C. B Lymphocyte intestinal homing in inflammatory bowel disease / [C. Defendenti [et al.] // *BMC Immunology*. – 2011. – Vol. 12. – P. 71-76
199. D'Haens G. Clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis / [G. D'Haens [et al.] // *Gastroenterology*. – 2007. – V. 132 (2). – P. 763-786.
200. Di Gion P. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles / [P. Di Gion [et al.] // *Clin Pharmacokinet.* – 2011. – V. 50. – P. 551-603.
201. Eaden J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study / [J. Eaden [et al.] // *Aliment.Pharmacol. Ther.* – 2000. – V. 14. – P. 145-153.
202. Ekbom A. Sulphasalazine uses by a preventive factor for colorectal cancer in ulcerative colitis patients a review / A. Ekbom, D. Kornfeld // *IBD*. – 1996. – V. 4. – P. 276-278.
203. Feagan B. G. Infliximab in the treatment of Crohn's disease / B. G. Feagan // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – V. 14. – Suppl. 6. – P. 2462-76.
204. Feuerstein J. D. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management / J. D. Feuerstein, A. S. Cheifetz // *Mayo Clin Proc.* – 2014. – V. 89. – №11. – P. 1553-1563.
205. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. / C. Fiocchi // *Gastroenterology*. – 1998. – № 115. – P. 182-205.
206. Fitzpatrick L. R. Antiinflammatory effects of various drugs on acetic acid induced colitis in the rat. / [L. R. Fitzpatrick [et al.] // *Agents and Actions*. – 1990. – V. 30. – № 3/4. – P. 393-402.
207. Garmanchuk L. V. MI1 – derivative of maleimide inhibits cell cycle progression in tumor cells of epithelial origin / [L. V.Garmanchuk [et al.] // *Biopolymers and Cell*. – 2013. – Vol. 29. – № 1. – P. 70-74.
208. Geboes K. Pathology of inflammatory bowel disease (IBD): variability with time and treatment / K. Geboes // *Colorectal. Dis.* — 2001. — V. 3 (1). — P. 2-12.

209. Geller S. A. Pathology of inflammatory bowel disease: a critical appraisal in diagnosis and management / S. A. Geller // *Inflammatory Bowel Disease*. – 1994. – P. 336-351.
210. Goligher J. C. Ulcerative Colitis / [J. C. Goligher, F. T. de Dombal, J. M. Watts, G. Watkinson // London: Baillere, Tindall and Cassell. – 1969. – V. 56. – Is. 6. – P. 479
211. Goldblum G. R. The historic diagnosis of dysplasia, dysplasia-associated lesion or mass and adenoma: a pathologist's perspective / G. R. Goldblum // *J Clin Gastroenterol*. – 2003. – V. 36 (5). – P. 63-69.
212. Grisham M. B. Role of the microcirculation in chronic gut inflammation / M. B. Grisham, F. S. Laroux, D. N. Granger // *Inflammatory bowel disease from bench to bedside*. – 2003. – P. 177-196.
213. Gruber B. M. Fenomen witaminy D / B. M. Gruber // *Postepy Hig Med Dosw*. – 2015. – V. 69. – P. 127-139.
214. Gulko P. S. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment / P. S. Gulko, A. L. Mulloy // *Clin.Exp.Rheumatol*. – 1996. – № 14. – P. 199-206.
215. Guslandi M. Saccharomyces boulardii plus rifaximin in mesalamine-intolerant ulcerative colitis / M. Guslandi // *J Clin Gastroenterol*. – 2010. – V. 44. – P. 385.
216. Gyde S. N. Cancer in inflammatory bowel disease / S. N. Gyde // *Scand J Gastroenterol*. – 1989. – V. 24. – P. 75-77.
217. Gyde S. N. Screening of colorectal cancer in ulcerative colitis: dubious benefits and high costs / S. N. Gyde // *Gut*. – 1990. – V. 31. – P. 1089.
218. Harris B. E. Severe 5-fluorouracil toxicity secondary to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency as a potentially more common pharmacogenetic syndrome / B. E. Harris, J. T. Carpenter, R. B. Diasio // *Cancer*. – 1993. – Vol. 68. – P. 449.
219. Heatley R. V. Eosinophils in the rectal mucosa / R. V. Heatley, P. D. James // *Gut*. – 1978 – V. 20 – P. 787-791.
220. Herfarth H. Nuclear factor-kB activity and intestinal inflammation in dextran sulphate sodium (DSS)-induced colitis in mice is suppressed by gliotoxin / [H. Herfarth [et al.] // *Clin. Exp. Immunol*. – 2000. – V. 120. – P. 59-65.

221. Himmel M. E. The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors in the pathogenesis of human inflammatory bowel disease / M. E. Himmel, G. Hardenberg, C. A. Piccirillo, T. S. Steiner, M. K. Levings // *Immunology*. – 2008. – V. 125. – P. 145-153.
222. Hochhaus G. Pharmacodynamic aspects of glucocorticoid action / [G. Hochhaus [et al.] // Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. – 1996. – P. 1118-1123.
223. Hubbard S. R. Protein tyrosine kinase structure and function / S. R. Hubbard, J. H. Till // *Annu. Rev. Biochem.* – 2000. – V. 69. – P. 373-398.
224. Imai K. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. / K. Imai, A. Takaoka // *Nat Rev Cancer*. – 2006. – V. 6 (9). – P. 714-727.
225. Jain S. K. Inflammatory bowel disease and colon cancer: a review / S. K. Jain, M. A. Peppersorn // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – V. 15. – P. 243-252.
226. Jones G. Vitamin D safety: its mechanisms and application / G. Jones // *Stand. Med.* – 2012. V. 9. – P. 605-609.
227. Kaser A. Inflammatory Bowel Disease / A. Kaser, S. Zeissig, R. Blumberg // *Annu. Immunol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 573-621.
228. Keane J. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent / [J. Keane [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345 (15). – P. 1098-104.
229. Kiesler P. Experimental Models of Inflammatory Bowel Diseases / P. Kiesler, I. J. Fuss, W. Strober // *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 1. – № 2. – P. 154-170.
230. Kim K. Clinical usefulness of glucocorticoid receptor beta expression and NF-kappaB activity in patients with ulcerative colitis / [K. Kim [et al.] // *Korean J. Gastroenterol.* – 2005. – V.45(2). – P. 103-110.
231. Kołodziejska-Sawerska A. Cytokines in canine inflammatory bowel disease / [A. Kołodziejska-Sawerska [et al.] // *Polish Journal of Veterinary Sciences*. – 2013. – Vol. 16. – № 1. – P. 165–171.
232. Kozuch P. L. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy / P. L. Kozuch, S. B. Hanauer // *World. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 354-377.

233. Kuznietsova H. M. Impact of dihydropyrrrol 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.
234. Kuznietsova H. Antiinflammatory Effects of Protein Kinase Inhibitor Pyrrole Derivate Having Antitumor Activity / H. Kuznietsova, M. Yena, I. Kotliar, V. Rybalchenko // *Inflammatory Bowel Disease*. – 2015. – V.22. – P. 57-58.
235. Kuwata G. Ulcerative colitis and immunoglobulin G4 / [G. Kuwata [et al.] // *Gut and Liver*. – 2014. – Vol. 8. – № 1. – P. 29-34.
236. Langan R.C. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment / [R. C. Langan, P. B. Gotsch, M. A. Krafczyk, D. D. Skillinge] // *Am Fam Physician*. – 2007 – № 76. – P. 1323-1330.
237. Langolz E. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. / [E. Langolz, P. Munkholm, M. Davidsen, V. Binder] // *Gastroenterology*. – 1992 – V. 103. – P. 1444-1451.
238. Liang J. Sphingosine-1-phosphate links persistent STAT3 activation, chronic intestinal inflammation, and development of colitis-associated cancer / [J. Liang [et al.] // *Cancer Cell*. – 2013. – V. 23(1). – P.107-120.
239. Lumb G. Ulcerative colitis: a pathologic study of 152 surgical specimens / G. Lumb, R. H. B. Protheroe // *Gastroenterology*. – 1958. – V. 34. – P. 381-407.
240. Lurje G. Thymidylate synthase gene variations: predictive and prognostic markers / G. Lurje [et al.] // *Mol. Cancer. Ther.* – 2009. – Vol. 8. – P. 1000-1007.
241. Mahadevan U. Medical treatment of ulcerative colitis / U. Mahadevan // *Clinics in colon and rectal surgery*. – 2004. – V. 17. – № 1. – P. 7-19.
242. Miller M.J. Cancer immunotherapy: present status, future perspective and a new paradigm of peptide immunotherapeutics / M. J. Miller, K. Ch. Foy, P. T. Kaumaya // *Discov Med*. – 2013. – V. 15 (82). – P. 166-176.
243. Möllmann H. W. Glucocorticoid therapy in chronic inflammatory bowel disease – from basic principles to rational therapy / [H. W. Möllmann [et al.] // Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers. – 1996. – P. 42-60.
244. Morson B. C. Precancer and cancer in inflammatory bowel disease / B. C. Morson // *Pathology* – 1985 – V. 17 (2) – P. 173-180.

245. Morson B. C. *Gastrointestinal pathology* / B. C. Morson, I. M. P. Dawson // Oxford, London. – 1972. – P. 676.
246. Mosli M. *Advances in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease: Challenges and uncertainties* / [M. Mosli [et al.] // *Saudi J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (2). – P.81-101.
247. Nalini N. *Chemopreventive efficacy of hesperetin (citrus flavonone) against 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis.* / N. Nalini, S. Aranganathan, J. Kabalimurthy // *Toxicol. Mech. Methods.* – 2012. – V. 22 (5). – P. 397-408.
248. Oh S. Y. *Comparison of experimental mouse models of inflammatory bowel disease* / [S. Y. Oh [ et al.] // *International Journal of Molecular Medicine.* – 2014. – V. 33 (2). – P. 333-340.
249. Paoluzi P. *Tissue eosinophils count in ulcerative colitis* / [P. Paoluzi [et al.] // *Ital. J. Gastroenterol.* – 1984. – V. 16. – P. 99-101.
250. Pino G. *Patologia de la colitis ulcerosa idiopatica* / [G. Pino [et al.] // *Gas. Med. Bibao.* – 1987. – V. 84. – № 1-2. – P. 23-33.
251. Pearson M. A. *Targeting protein kinases in cancer therapy: a success?* / M. A. Pearson, D. Fabbro // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2004. – V. 4(6). – P. 1113-1124.
252. Pedersen J. *Inflammatory pathways of importance for management of inflammatory bowel disease* / [J. Pedersen [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2014. – V. 20(1). – P. 64-77.
253. Pekow J. R. *miR-143 and miR-145 are down-regulated in ulcerative colitis: putative regulators of inflammation and protooncogenes* / [J. R. Pekow [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2012. – P. 1-14.
254. Podolsky D. K. *Inflammatory bowel disease* / D. K. Podolsky // *New Eng. J. Med.* – 2002. – V. 347. – № 6. – P. 417-429.
255. Prior P. *Cancer morbidity in ulcerative colitis* / [P. Prior [et al.] // *Gut.* – 1982. – V. 23. – P. 490-497.
256. Provenzale D. *Prophylactic colectomy or surveillance for chronic ulcerative colitis? A decision analysis* / [D. Provenzale [et al.] // *Gastroenterology.* – 1995. – V. 109 (4). – P.1188.

257. Radosohoff D. F. Ulcerative colitis and colonic cancer. Problems in assessing the diagnostic usefulness of mucosal dysplasia / D. F. Radosohoff, R. H. Riddell, B. Levin // *Dis. Col. Rectum.* – 1985. – V. 28 (6). – P. 383-388.
258. Reinacher-Schick A. Mesalazine changes apoptosis and proliferation in normal mucosa of patients with sporadic polyps of the large bowel / [A. Reinacher-Schick [et al.] // *Endoscopy.* – 2000. – V. 32. – P. 245-254.
259. Rhen T. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs / T. Rhen, J. A. Cidlowski // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – № 16. – P. 1711–1723.
260. Riddel R. H. Pathology of idiopathic inflammatory bowel disease. / R. H. Riddel, F. R. C. Path // *Inflammatory Bowel Disease* (Ed. By J. B. Kirsner), Saunders. – 2000. – P. 427-447.
261. Rogler G. Cytokines in inflammatory bowel disease / G. Rogler, T. Andus // *World J Surg.* – 1998. – № 22. – P. 382-389.
262. Ross M. H. *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology* / M. H. Ross, W. Pawlina.—2015. – 7-th ed. – 992 p.
263. Rutgeerts P. A critical assessment of new therapies in inflammatory bowel disease / P. Rutgeerts // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2002. – V. 17. – P. 176-185.
264. Sakai H. 5-Fluorouracil induces diarrhea with changes in the expression of inflammatory cytokines and aquaporins in mouse intestines / [H. Sakai [ et al.] // *Plos one.* – 2013. – Vol. 8. – Is. 1. – P. 1-10.
265. Sandborn W. J. Biologic therapy of inflammatory bowel disease / W. J. Sandborn, S. R. Targan // *Gastroenterol.* – 2002. – V. 122. – P. 1592-1608.
266. Sandborn W. Novel approaches to treating inflammatory bowel disease; targeting alpha-4 integrin / W. Sandborn, T. Yednock // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – V. 98. – P. 2372-2382.
267. Sands B. E. Biologic therapy for inflammatory bowel disease / B. E. Sands // *IBD.* – 1997. – V. 3. – P. 95-113.

268. Şehirli A. Ö. Protective effects of alfa-lipoic acid against oxidative injury in TNBS-induced colitis / [A. Ö. Şehirli [et al.] // *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)*. – 2009. – V. 31 (1).– P. 15-26.
269. Sidoroff M. Glucocorticoid sensitivity in inflammatory bowel disease / M. Sidoroff, K. L. Kolho // *Ann Med.* – 2012. – Vol. 44. – №6. – P.578-587.
270. Simmonds N. J. Inflammatory bowel disease a radical view / N. J. Simmonds, D. S. Rampton // *Gut.* – 1993. – № 34. – P. 865-868.
271. Singer C. F. Principles and method of action of targeted therapies / C. F. Singer // *Wien Med Wochenschr.* – 2010. – V.160. – № 19-20. – P. 501-505.
272. Skinner J. M. Argentaffin cells in ulcerative colitis / J. M. Skinner, R. Whitehead, J. Piris // *Gut.* – 1971. – V. 12 – P. 636-638
273. Stange E. F. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis / [E. F. Stange [et al.] // *J. Crohn's & Colitis.* – 2008. – V. 2. – Is. 1. – P. 1-23.
274. Stoffels G. L. Complications after ileal pouch-anal anastomosis / G. L. Stoffels, G. R. Lichtenstein // *Semin Gastrointest Dis.* – 2000. – V. 11. – № 1. – P. 2-9.
275. Szkaradkiewicz A. Proinflammatory cytokines and IL-10 in inflammatory bowel disease and colorectal cancer patients / [A. Szkaradkiewicz [ et al.] // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2009. – V. 57. – P. 291–294.
276. Talbot I. C. Biopsy Pathology in colorectal disease / I. C. Talbot, A. B. Price // London. – 1987 – P. 394.
277. Targan S. R. Biology of inflammation in Crohn's disease: mechanism of action of anti-TNF-a therapy / S. R. Targan // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – V. 14. – P. 13-16.
278. Targan S. R. Inflammatory bowel disease: from Bench to bedside / S. R. Targan, F. Shanahan, L. C. Karp // *Kluwer Academic Publishers.* – 2003. – P. 21-65.
279. Tsai C. J. The molecular basis of targeting protein kinases in cancer therapeutics / C. J. Tsai, R. Nussinov // *Seminars in Cancer Biology.* – 2013. – V. 23. – Is. 4. – P. 235-242.

280. van Kuilenburg A. B. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil / A. B. van Kuilenburg Eur // J. Cancer. – 2004. – V. 40. – P. 939-950.
281. Watson A. J. Paneth cells in the large intestine in ulcerative colitis / A. J. Watson, A. D. Roy // J. Pathol. Bact. – 1960. – V. 80 – P. 309-316.
282. Wawszczyk J. Role of protein tyrosine kinase in the effect of IP6 on IL-8 secretion in intestinal epithelial cells / J. Wawszczyk, A. Orchel, M. Kapral, L. Weglarz // Acta Poloniaeutica. – Drug Research. – 2013. – Vol. 70. – № 1. – P. 79-86.
283. Welch C. E. Colonic cancer in ulcerative colitis and idiopathic colonic cancer / C. E. Welch, C. E. Hedberg // J. Amer. Med. Assoc. – 1965. – V. 191. – P. 815-844.
284. Whitehead R. The pathology of ischaemia of the intestines / R. Whitehead // Pathol. Ann. – 1976. – V. 11 – P. 1-52.
285. Ullman T. A. Intestinal inflammation and cancer / T. A. Ullman, S. H. Itzkowitz // Gastroenterology. – 2011. – V. 140(6). – P. 1807-1816.
286. Xavier R. J. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease / R. J. Xavier, D. K. Podolsky // Nature. – 2007. – V. 448. – P.427-434.
287. Xie J. Cancer in inflammatory bowel disease / J. Xie, S. H. Itzkowitz // World J Gastroenterol. – 2008. – V. 14(3). – P. 378–389.
288. 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. – V. 276 (1). – P. 352.
289. Yardley J. H. Cancer in ulcerative colitis / J. H. Yardley, T. M. Bayless, M. P. Diamond // Gastroenterology. – 1979. – V. 76. – P. 221-225.
290. Yena M. S. Effect of cytostatic drug, 5-amino-4-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(3-methoxyphenyl)-1,2-dihydro-3-H-pyrol-3-one, on rat ascending colon mucosa / M. S. Yena, N. V. Dzyubenko // Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми клітинної біології та біотехнології» (м. Львів, 11-13 жовтня, 2015 р.). – С. 47.
291. Yena M.S. The impact of 1-(4-Cl-benzyl)-3-Cl-4(CF<sub>3</sub>-phenylamino)-1H-pyrrole-2.5-dion anticancer compound on morphofunctional state of rats' rectum / M. S. Yena, N.

V. Dzyubenko // Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної науки» (м. Львів, 16-17 жовтня, 2015 р.). – С. 34-36.

292. Yena MS Pyrrole Derivatives' Effect on Rats' Colon Mucosa in Experimental Colitis / MS Yena, HM Kuznietsova, VK Rybalchenko // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2015. – № 6 (2). – P. 1154-1159.

293. Zhang Y-Z. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis / Y-Z. Zhang, Y-Y. Li // World J Gastroenterol. – 2014. – V. 20. – № 1. – P. 91-99.

294. Zimmerman M. Cytokines and mechanisms of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease / M. Zimmerman, D. Jewell // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1996. – V.10. – S. 2. – P. 93-98.