

Yena M.S.

Post-graduate student;

Dzyubenko N.V.

Candidate of Biological Sciences,

Scientific and Research Sector on Membranology

and Cytology at the Educational and Scientific Centre

«The Institute of Biology» of Taras Shevchenko Kyiv National University

**THE IMPACT OF 1- (4-CL-BENZYL)-3-CL-4 (CF₃-PHENYLAMINO)-
1H-PYROLLE-2.5-DION ANTICANCER COMPOUND
ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF RATS' RECTUM**

Due to the growing incidence and occurrence of oncological diseases of digestive tract in modern society there is much tension around the issue of searching and studying efficient and low-toxic targeted cytostatic agents. Amongst them, one of those that attract our attention are membrane tyrosine kinase inhibitors, since they have significant anticancer effect and are less toxic as compared to traditional chemotherapeutic agents [2, 3]. The compounds in question include 1- (4-Cl-benzyl)-3-Cl-4 (CF₃-phenylamino)-1H-pyrrole-2.5-dion (MI-1), a pyrrole derivative that is capable of communicating with ATP-binding centre of protein kinase and inhibiting it effectively due to 3D molecule structure [6]. This compound has a marked antiproliferative activity against cultures of transformed and cancer cells [1], as well as low toxicity to the digestive organs after prolonged use [5]. Thus, the development of MI-1-based anticancer agents is quite promising, but it still needs further toxicological studies.

The present work was aimed at evaluating the impact of increasing doses of – (4-Cl-benzyl) -3-Cl-4 (CF₃-phenylamino) -1H-pyrrole-2.5-dion (MI-1), a pyrrole derivative on morphofunctional state of rats' rectum mucous membrane.

Methods. The studies were conducted on albino male rats averagely weighing 140-160 grams. The animals were kept in standard vivarium conditions. MI-1 was administered *per os* in the form of oil solution containing 15% of DMSO during 2 weeks in the following doses: 2.7 mg/kg (suppresses growth of colorectal tumors *in vivo*, or effective dose [4]), 13.5 mg/kg (5-fold of effective dose) and 27 mg/kg (10-fold of effective dose). Control animals were administered relevant solvent.

The state of rectal mucosa was evaluated microscopically on the basis of samples prepared in accordance with standard histological methods and stained with hematoxylin-eosin. Morphometric studies were performed using WCIF ImageJ program. Also, they measured mucosa thickness, the depth and width of crypts, the height of colonocytes and cross-sectional area of goblet cells and colonocytes' nuclei. Statistical analysis of experimental data was carried out by variation statistics methods using SPSS 16.0 software package, namely: the data were tested for normality of distribution using Z-Kolmogorov-Smirnov test, intergroup comparison was performed using univariate analysis of variance (ANOVA) with posteriori

multiple comparisons for F-Fisher criterion, as well as via U-Mann-Whitney test. The difference between values under comparison was deemed to be significant at $p \leq 0.05$.

Results. When exposed to an effective dose of MI-1, no any significant changes in rectum mucosa state were observed; morphometric parameters' values did not differ from control values as so was expected (See Table 1).

Administration of 5-fold dose of MI-1 caused slight lymphoid infiltration of lamina propria; morphometric parameters did not also differ from controls as so was expected (See Table 1).

Administration of 10-fold dose of MI-1 caused slight lymphoid infiltration of lamina propria, swelling and minor expansion of blood capillaries and increased blood volume, which witnessed of some inflammation. In serous layer one could also observe slight lymph infiltration and expansion of capillaries. As compared to the control group, the width of crypts grew significantly by 16.6%, which could result from increased mucus secretion as an adaptive reaction and mucus-caused crypts' tension (See Table 1).

Conclusions. Toxic effects of MI-1 are dose dependent. However, even when exposed to 10-fold of effective dose, this compound did not cause any significant morphological and functional changes in rectum mucosa, thus, witnessing of its safety for intestine, and, therefore, the perceptiveness of further research as an anticancer agent.

Table 1

Morphometric parameters of rats' rectum mucosa exposed to different doses of MI-1 (M±m)

Parameters	Control	MI-1 (2.7 mg/kg)	MI-1 (13.5 mg/kg)	MI-1 (27 mg/kg)
Mucosa thickness, μm	680.9±99.0	763.3±128.5	743.7±111.1	718.7±61.8
Crypts' depth, μm	243.6±22.5	262.3±26.0	242.9±28.4	234.0±53.3
Crypts' width, μm	31.2±3.8	26.6±2.3	28.6±2.7	26.0±1.4*
Colonocytes' height, μm	13.6 ±2.4	12.6±1.6	14.6±2.8	12.6±3.1
Colonocytes' nuclei area, μm^2	19.8±2.8	17.7±1.6	19.9±2.0	20.3±4.5
Goblet cells area, μm^2	77.9±44.4	95.9±19.7	78.3±26.4	74.2±9.9

* $p \leq 0.05$ as compared to the control

References:

1. Garmanchuk L. V. Maleimide derivatе 1-(4-Cl-benzyl)-3-Cl-4-(CF₃-phenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dion as an effective and low-toxic cytostatic drug / Garmanchuk L. V., Linchak O. V., Nikulina V. V. [et al.] // Experimental and clinical pharmacology. – 2013. – № 8, Vol. 76. – P. 39-42.
2. Zhukov N. V. Targeted therapy of solid tumors: practice vs theory/Zhukov V., S. A. Tiuliandin // Biochemistry. – 2008. – 73, Issue 5. – P. 751-768.
3. Imianitov E. N. General ideas on targeted therapy / Imianitov E. N. // Practical Oncology. – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 123-130.
4. Kuznetsova H. M. The impact of dihydropyrrole and maleimide derivatives on normal state of rats' liver and colon and in dimethylhydrazine induced colorectal cancer / Kuznetsova H. M.,

Linchak O. V., Rybalchenko V. K. [et. al.] // Ukrainian Biochemical Journal – 2013. – Vol. 85, No. 3. – P. 74-84.

5. Linchak O. V. Morphofunctional state of gastrointestinal tract after a month exposure to MI-1, a maleimide derivative / Linchak O. V., Ostrovska V. K., Rybalchenko V. K. [et. al.] // Contemporary problems of toxicology. – 2011. – № 1, Vol. 2. – P. 52-55.

6. Utility Model Patent № 22204 (UA), A61K31/40. 1.4-substituted 5-amino-1.2-dihydropyrrole-3-one compound with anticancer activity / Dubinina H. H., Volovenko Yu. M. Published on 25.04.2007, Bulletin № 5.

Єрмак А.М.

провідний інженер,

Українська лабораторія якості та безпеки продукції АПК

Національного університету біоресурсів

та природокористування України

БІОПОШКОДЖЕННЯ КОНСТРУКЦІЙ ПЛАВАЛЬНИХ БАСЕЙНІВ – ПРИЧИНИ ТА МЕТОДИ БОРОТЬБИ

Постійний контроль та своєчасне втручання працівників санітарно-епідеміологічної служби можуть попередити негативний вплив факторів ризику якості води плавального басейну на здоров'я відвідувачів. Регулярний лабораторний контроль якості води є невід'ємною частиною санітарного нагляду за такими об'єктами [2].

Одним з найважливіших агентів біопошкодження будівельних матеріалів є мікроскопічні гриби – мікроміцети (у побуті їх зазвичай називають пліснявими грибками). Найактуальнішою з проблем залишається пошук і дослідження засобів знешкодження мікроорганізмів-деструкторів з огляду на їхні високі адаптивні можливості [1].

Мета дослідження. Виявлення біологічних агентів пошкодження конструкцій плавальних басейнів та підбір найбільш ефективних дезінфекційних засобів.

Матеріали та методи дослідження. Методом комплексного санітарно-гігієнічного дослідження вивчалися санітарний стан та особливості експлуатації плавального басейну. Виконано аналітичну обробку результатів відбору проб води плавальних басейнів. Для визначення агенту біопошкодження басейну було проведено відбір зразків зі стінок та швів басейну над та під «*water line*». Забір проб здійснювався методом прямого відбитку з поверхні та методом змивів [3].

З отриманих розчинів із зразками відбирали по 1 мл та проводили посів на чашки Петрі з наступними середовищами: МПА (м'ясо-пептонний агар), МПА+глюкоза, Сабуро, Чапека, Агар Городкової, КГА (картопляно-глюкозний агар). Інкубування проводили за температури 25-28°C на протязі 5 діб.