

*А.С. Смирнов, С.Н. Смирнов, М.А. Мирзевасов*

*ХГУ «Луганский государственный медицинский университет»*

## **СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЛОРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА КРЫС ПОСЛЕ ИНГАЛЯЦИЙ ЭПИХЛОРИДИНА**

С использованием морфометрических методов изучены закономерности изменений, возникающих в слизистой оболочке пилорического отдела желудка белых крыс после двухмесячного ингаляционного воздействия эпихлоридрина, введения экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина. Установлено, что воздействие эпихлоридрина сопровождается уменьшением толщины слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс. Этот эффект сохраняется в течение тридцати суток после прекращения ингаляций. Степень уменьшения толщины слизистой оболочки с течением времени становится все менее выраженной. Экстракт эхинацеи пурпурной и тиотриазолин вызывают утолщение слизистой оболочки пилорического отдела желудка у крыс, как получавших, так и не получавших эпихлоридрин. Большая выраженность и длительность утолщения наблюдается у крыс, перенесших ингаляции эпихлоридрина. Использование экстракта эхинацеи пурпурной, а также применение тиотриазолина на фоне ингаляций эпихлоридрина уменьшает выраженность и продолжительность вызванного ним уменьшения толщины слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс.

**Ключевые слова:** *желудок, эпихлоридрин, экстракт эхинацеи пурпурной, тиотриазолин, крысы.*

Среди множества факторов, оказывающих влияние на состояние здоровья современного человека, значительное место занимают факторы окружающей среды [2, 3, 10]. Многие из этих факторов представлены химическими антропогенными поллютантами [1, 7, 9]. Негативное влияние антропогенного загрязнения окружающей среды на состояние здоровья людей имеет различные проявления [1]. Поступление в организм человека эпоксидов и соединений, в состав которых входит эпоксидная группа, в частности эпихлоридрин, вызывает развитие нарушений со стороны глаз, дыхательных путей, кожи, репродуктивных органов, иммунной системы [4, 5, 6, 8].

Однако закономерности влияния эпихлоридрина на состояние стенки желудка практически не исследованы. Значительная интенсивность контактов с эпихлоридрином людей, задействованных в химическом производстве, определяет актуальность изучения

характера действия этого соединения на состояние желудка и необходимость поиска эффективных подходов к коррекции изменений, индуцированных этим химическим агентом.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли ингаляционного воздействия эпихлоридрина на формирование изменений слизистой оболочки желудка крыс и экспериментальное обоснование возможности использования экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина в качестве корректоров изменений, индуцированных эпихлоридрином.

**Материал и методы.** Для проведения эксперимента использовали белых беспородных половозрелых крыс-самцов, из которых формировали шесть экспериментальных групп по тридцать крыс в каждой. Крысы первой группы служили контролем. Крысы второй экспериментальной группы два месяца пять дней в неделю в течение пяти часов в день подвергались ингаляционному

© А.С. Смирнов, С.Н. Смирнов, М.А. Мирзевасов, 2015

воздействию эпихлоргидрина в дозе 10 ПДК (10 мг/кг). Крысы третьей экспериментальной группы на протяжении двух месяцев по пять дней в неделю через желудочный зонд получали экстракт эхинацеи пурпурной по 200 мг/кг массы тела. Крысам четвертой экспериментальной группы в течение двух месяцев пять дней в неделю внутрибрюшинно вводили в дозе 117,4 мг/кг массы тела 2,5 % раствор тиотриазолина. Крысы пятой экспериментальной группы получали эпихлоргидрин и экстракт эхинацеи пурпурной, крысы шестой экспериментальной группы – эпихлоргидрин и тиотриазолин.

После завершения двухмесячного воздействия изучаемых факторов на первые, седьмые, пятнадцатые, тридцатые, шестидесятые сутки выводили из эксперимента по шесть крыс из каждой экспериментальной группы. Желудок фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Гистологическую обработку выполняли по стандартной методике путем обезвоживания в растворах этилового спирта с последующим удалением спирта с помощью ксилола. Препараты заливали в парафин. Для изучения структуры желудка его срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван Гизону. Определяли толщину слизистой оболочки пилорического отдела желудка. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Excel. Для определения достоверности различий использовали критерий U Манна–Уитни. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Введение эпихлоргидрина и применение экстракта эхинацеи пурпурной вызывало изменения толщины слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс. После завершения ингаляций слизистая оболочка крыс на первые сутки оказалась тоньше, чем у интактных крыс контрольной группы на 30,4 %, на седьмые сутки – на 28,3 %, на пятнадцатые – на 23,0 % ( $p < 0,01$ ), на тридцатые сутки – на 6,4 % ( $p < 0,05$ ). При сравнении толщины слизистой оболочки крыс, получавших эпихлоргидрина, в разные сроки исследования установлено, что в период с первых по седьмые сутки наблюдения данный показатель изменялся статистически недостоверно ( $p > 0,05$ ). Однако с седьмых по шестидесятые сутки происходило увеличение толщины слизистой оболочки на 44,4 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

После прекращения введения экстракта эхинацеи пурпурной на первые и на седьмые сутки толщина слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс увеличивалась по отношению к таковой у интактных крыс контрольной группы на 10,4 % ( $p < 0,01$ ) и на 10,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. В течение шестидесяти суток наблюдения рассматриваемый показатель у крыс, получавших экстракт эхинацеи пурпурной, волнообразно уменьшался на 7,9 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

При сравнении толщины слизистой оболочки пилорического отдела желудка интактных крыс контрольной группы и крыс, на которых оказали влияние эпихлоргидрин

Таблица 1. Толщина слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс после ингаляций эпихлоргидрина и воздействия экстракта эхинацеи пурпурной ( $M \pm SKO$ )

Сутки наблюдения	Количество крыс в группе	Толщина слизистой оболочки пилорического отдела желудка (мкм)			
		Контрольная группа	После ингаляций эпихлоргидрина	После воздействия тиотриазолина	После воздействия эпихлоргидрина и тиотриазолина
1-е	n = 6	444,84±24,05	309,44±21,54*	490,94±22,83*	387,99±16,64*#
7-е	n = 6	439,18±21,92	314,96±18,95*	483,83±29,19*	390,77±41,31*#
15-е	n = 6	447,95±22,79	345,02±18,19*	459,55±25,26	415,90±25,98*#
30-е	n = 6	450,87±15,00	421,99±15,43*	460,65±16,29* <sup>x</sup>	452,12±16,85 <sup>#</sup>
60-е	n = 6	449,26±18,49	454,84±12,76 <sup>x</sup>	452,31±11,93 <sup>x</sup>	445,90±17,82 <sup>x</sup>

Примечание. \* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями интактных крыс контрольной группы; # –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями крыс, которым проводили ингаляции эпихлоргидрина; <sup>x</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении показателей крыс одной экспериментальной группы в разные сроки наблюдения.

и экстракт эхинацеи пурпурной, установлено, что во втором случае толщина уменьшалась на 12,8 % ( $p < 0,01$ ), на 11,0% ( $p < 0,05$ ) и на 7,2 % ( $p < 0,05$ ) на первые, седьмые и пятнадцатые сутки соответственно. У крыс, получавших эпихлоргидрин и экстракт эхинацеи пурпурной, по отношению к крысам, перенесшим ингаляции эпихлоргидрина, происходило увеличение толщины слизистой оболочки на первые сутки на 25,4 %, на седьмые сутки – на 24,1 %, на пятнадцатые сутки – на 20,5 % и на тридцатые сутки – на 7,1 % ( $p < 0,01$ ). В период с первых по шестидесятые сутки после окончания применения эпихлоргидрина и экстракта эхинацеи пурпурной толщина слизистой оболочки крыс, подвергшихся влиянию этих факторов, волнообразно увеличивалась на 14,9 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Введение тиотриазолина вызывало изменение толщины слизистой оболочки пилорического отдела желудка в сравнении с соответствующим показателем у интактных крыс контрольной группы, которое проявлялось на седьмые, пятнадцатые и тридцатые сутки после окончания введения препарата увеличением толщины слизистой оболочки на 4,0, 8,2 и 4,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. На протяжении отрезка времени с первых по седьмые, а также с тридцатых по шестидесятые сутки исследования статистически значимые изменения толщины слизистой оболочки в группе крыс, получавших тиотриазолин, отсутствовали ( $p > 0,05$ ). Однако в период с седьмых по тридцатые сутки про-

исходило волнообразное увеличение толщины рассматриваемой структуры на 3,6 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

У крыс, которым вводили эпихлоргидрин и тиотриазолин, по отношению к соответствующему показателю у интактных крыс контрольной группы толщина слизистой оболочки пилорического отдела желудка была меньше на первые и на седьмые сутки наблюдения на 6,8 и на 8,4 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Применение тиотриазолина на фоне ингаляций эпихлоргидрина сопровождалось увеличением толщины слизистой оболочки в сравнении с таковой у крыс, перенесших воздействие эпихлоргидрина, на первые сутки после прекращения введения препаратов на 34,0 % ( $p < 0,01$ ), на седьмые – на 27,7 % ( $p < 0,01$ ), на пятнадцатые – на 29,3 % ( $p < 0,01$ ), на тридцатые – на 6,6 % ( $p < 0,05$ ). В течение временного промежутка с первых по шестидесятые сутки в экспериментальной группе крыс, получавших эпихлоргидрин и тиотриазолин, толщина слизистой оболочки волнообразно увеличивалась на 8,0 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

**Выводы.** Ингаляции эпихлоргидрина сопровождаются уменьшением толщины слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс. Этот эффект сохраняется в течение тридцати суток после прекращения ингаляций. Степень уменьшения толщины слизистой оболочки с течением времени становится все менее выраженной.

1. Экстракт эхинацеи пурпурной и тиотриазолин вызывают утолщение слизистой

Таблица 2. Толщина слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс после ингаляций эпихлоргидрина и воздействия тиотриазолина ( $M \pm SKO$ )

Сутки наблюдения	Количество крыс в группе	Толщина слизистой оболочки пилорического отдела желудка (мкм)			
		Контрольная группа	После ингаляций эпихлоргидрина	После воздействия тиотриазолина	После воздействия эпихлоргидрина и тиотриазолина
1-е	n = 6	444,84±24,05	309,44±21,54*	466,08±24,70	414,67±17,22*#
7-е	n = 6	439,18±21,92	314,96±18,95*	456,61±24,09*	402,14±19,45*#
15-е	n = 6	447,95±22,79	345,02±18,19*	484,80±21,15*	445,99±19,16#
30-е	n = 6	450,87±15,00	421,99±15,43*	472,87±13,27*x	449,96±16,03#
60-е	n = 6	449,26±18,49	454,84±12,76 <sup>x</sup>	466,47±17,44	447,88±21,15 <sup>x</sup>

Примечание. \* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями интактных крыс контрольной группы; # –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями крыс, которым проводили ингаляции эпихлоргидрина; x –  $p < 0,05$  при сравнении показателей крыс одной экспериментальной группы в разные сроки наблюдения.

оболочки пилорического отдела желудка у крыс, как не получавших, так и получавших эпихлоргидрин. Большая выраженность и длительность утолщения наблюдается у крыс, перенесших ингаляции эпихлоргидрина.

2. Использование экстракта эхинацеи пурпурной, а также применение тиотриазолина на фоне ингаляций эпихлоргидрина уменьшает выраженность и продолжительность вызванного ним уменьшения толщины сли-

зистой оболочки пилорического отдела желудка крыс.

**Перспективы исследований.** Дальнейшие исследования закономерностей действия эпихлоргидрина на стенку желудка и ее отдельных структур дадут возможность создать экспериментальную основу для понимания механизмов развития изменений состояния органа и позволят обосновать пути разработки эффективной коррекции этих изменений.

### Список литературы

1. Аминова А.И. Причины развития хронических гастродуоденальных и костных расстройств у детей, проживающих под действием антропогенных экологических факторов (обзор литературы) / А.И. Аминова, Е.Ю. Минченко // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 1. – С. 95–101.
2. Канькова Н.Ю. Особенности поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом с различным содержанием микрофлоры / Н.Ю. Канькова, Е.А. Жукова, Н.Ю. Широкова, Т.А. Видманова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 9 – 10. – С. 51–56.
3. Смірнов С.М. Зміни висоти покривно-ямкового епітелію фундального відділу шлунка щурів після впливу загальної гіпертермії середнього ступеня важкості та корекція цих змін інозином / С.М. Смірнов, Т.В. Лежньова, Д.Ю. Маначенко // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 80–82.
4. Тараненко Н.А. Загрязнение воздушной среды хлорорганическими углеводородами в производствах поливинилхлорида и эпихлоргидрина / Н.А. Тараненко, Н.М. Мещаква, О.М. Журба, В.В. Тележкин // Гигиена и санитария. – 2014. – № 4. – С. 47–51.
5. Lee I.C. Apoptotic cell death in rat epididymis following epichlorohydrin treatment / I.C. Lee, K.H. Kim, S.H. Kim [et al.] // Hum. Exp. Toxicol. – 2013. – № 32(6). – P. 640–646.
6. Luo J.C. Decreased lung function associated with occupational exposure to epichlorohydrin and the modification effects of glutathione s-transferase polymorphisms / J.C. Luo, T.J. Cheng, H.W. Kuo, M.J. Chang // J Occup Environ Med. – 2004. – № 46(3). – P. 280–286.
7. Mehra R. Memory restorative ability of clioquinol in copper-cholesterol-induced experimental dementia in mice / R. Mehra, R.K. Sodhi, N. Aggarwal // Pharm Biol. – 2015. – № 9. – P. 1–10.
8. Shin I.S. One-generation reproductive toxicity study of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats / I.S. Shin, N.H. Park, J.C. Lee [et al.] // Drug Chem Toxicol. – 2010. – № 33(3). – P. 291–301.
9. Yi S.W. Agent Orange exposure and cancer incidence in Korean Vietnam veterans: a prospective cohort study / S.W. Yi, H. Ohrr // Cancer. – 2014. – № 120(23). – P. 3699–3706.
10. Zhang C. Helicobacter pylori dwelling on the apical surface of gastrointestinal epithelium damages the mucosal barrier through direct contact / C. Zhang, H. Zhang, L. Yu, Y. Cao // Helicobacter. – 2014. – № 19(5). – P. 330–342.

**Смірнов А.С., Смірнов С.М., Мірзєбасов М.А.**

### СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПІЛОРИЧНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА ЩУРІВ ПІСЛЯ ІНГАЛЯЦІЙ ЕПІХЛОРГІДРИНУ

З використанням морфометричних методів вивчали закономірності змін, які настають у слизовій оболонці пілоричного відділу шлунка білих щурів після двомісячного інгаляційного впливу епіхлоргідрину, введення екстракту ехінацеї пурпурової і тиотриазоліну. Встановлено, що вплив епіхлоргідрину супроводжується зменшенням товщини слизової оболонки пілоричного відділу шлунка щурів. Цей ефект зберігається протягом тридцяти діб після припинення інгаляцій. Ступінь зменшення товщини слизової оболонки з плином часу стає менш значною. Екстракт ехінацеї

пурпурової і тіотриазолін викликають потовщення слизової оболонки пілоричного відділу шлунка як у щурів, які отримували епіхлоргідрин, так і у щурів, які його не отримували. Більший ступінь і тривалість потовщення спостерігається у щурів, які перенесли інгаляції епіхлоргідрину. Використання екстракту ехінацеї пурпурової, а також використання тіотриазоліну на тлі інгаляцій епіхлоргідрину зменшує ступень і тривалість зменшення товщини слизової оболонки пілоричного відділу шлунка щурів, яке викликає епіхлоргідрин.

**Ключові слова:** шлунок, епіхлоргідрин, екстракт ехінацеї пурпурової, тіотриазолін, щури.

**Smirnov A.S, Smirnov S.N., Mirzebasov M.A.**

**STATUS OF MUCOSA OF THE PYLORIC PART OF STOMACH OF RATS FOLLOWING INHALATION OF EPICHLOROHYDRIN**

White rats had inhalation of epichlorohydrin for two months. Changes in the gastric mucosa have been studied after inhalation. We evaluated the efficacy of the extract of *Echinacea purpurea* and thiotriazoline as correctors by morphometric techniques. It was found epichlorohydrin induced decrease of gastric mucosa thickness in a pyloric stomach of rats. The decrease maintained for thirty days after inhalation. *Echinacea purpurea* extract and thiotriazoline caused an increase in the thickness of the mucosa in a pyloric stomach of rats not treated with epichlorohydrin, and rats treated with epichlorohydrin. Greater and more prolonged changes of the thickness observed in rats undergoing the inhalation of epichlorohydrin. Intensity of epichlorohydrin effect is reduced when using an extract of *Echinacea purpurea*, as well as the thiotriazoline.

**Keywords:** stomach, epichlorohydrin, extract of *Echinacea purpurea*, thiotriazoline, rats.

*Поступила 16.10.15*