

УДК: 616.36:613.63

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТРУКТУРЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Репина Э.Ф.¹, Тимашева Г.В.¹, Хуснутдинова Н.Ю.¹, Байгильдин С.С.¹, Каримов Д.О.¹,
Мухаммадиева Г.Ф.¹, Валова Я.В.¹, Мусина Л.А.²

¹ ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

² ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии», Уфа, Россия

Практически при любом токсическом поражении печени имеют место метаболические нарушения. При нарушении работы одного из органов системы, страдает другой, особенно если нарушается тандем в деятельности печени и поджелудочной железы.

Цель исследований: оценка морфологических изменений в поджелудочной железе экспериментальных животных при моделировании острого токсического гепатита и эффективности их коррекции.

Объекты и методы исследования: изучены морфологические изменения в поджелудочной железе аутбредных крыс-самцов при остром воздействии тетрахлорметана, а также на фоне коррекции адеметионином (Гептор) и новой композицией оксиметилурацила с янтарной и фумаровой кислотами.

Основные результаты: при остром воздействии тетрахлорметана не выявлено грубых морфологических изменений в структуре поджелудочной железы экспериментальных животных. Новая композиция оксиметилурацила с янтарной и фумаровой кислотами не оказала заметного защитного действия на поджелудочную железу при токсическом поражении организма.

Ключевые слова: токсическое поражение, тетрахлорметан, экспериментальные животные, поджелудочная железа, морфология, коррекция, эффективность.

Для цитирования: Репина Э.Ф., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Валова Я.В., Мусина Л.А. Морфологические изменения в структуре поджелудочной железы экспериментальных животных при токсическом воздействии и профилактической коррекции. Медицина труда и экология человека. 2021;3: 143-152.

Для корреспонденции: Репина Эльвира Фаридовна, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», канд. мед. наук, e-mail: e.f.repina@bk.ru.

Финансирование. Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения» на 2011-2015 гг. по теме 3.2, № гос. регистрации 01201180369.

Синтез комплексных соединений 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной и фумаровой кислотами выполнен в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН (№ гос. регистрации АААА-А19-119011790021-4).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2021-10311>

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE PANCREAS STRUCTURE OF EXPERIMENTAL ANIMALS EXPOSED TO TOXICANTS AND PREVENTIVE CORRECTION

Repina E.F.¹, Timasheva G.V.¹, Khusnutdinova N.Yu.¹, Baigildin S.S.¹, Karimov D.O.¹,
Mukhammadieva G.F.¹, Valova Ya.V.¹, Musina L.A.²

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

² All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa, Russia

Almost any toxic liver damage is known to be accompanied by metabolic disorders. With the dysfunction of one of the system organs, the other one suffers, especially if there are disorders in the activity of the liver and pancreas tandem.

Purpose of the study: *assessment of morphological changes in the pancreas of experimental animals when modeling acute toxic hepatitis and the effectiveness of their correction.*

Objects and methods of study: *morphological changes in the pancreas of outbred male rats exposed to carbon tetrachloride, as well as based on correction with ademethionine ("Heptor") with a new composition of oxymethyluracil with succinic and fumaric acids have been studied.*

Main results: *It has been shown that with acute exposure to carbon tetrachloride there are no gross morphological changes in the pancreas structure of experimental animals. The new composition of oxymethyluracil with succinic and fumaric acids does not have a noticeable protective effect on the pancreas in case of toxic damage to the body.*

Keywords: *toxic damage, carbon tetrachloride, experimental animals, pancreas, morphology, correction, efficiency.*

Citation: *Repina E.F., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Baigildin S.S., Karimov D.O., Mukhammadieva G.F., Valova Ya.V., Musina L.A. Morphological changes in the pancreas structure of experimental animals exposed to toxicants and preventive correction. Occupational health and human ecology. 2021;3:143-152.*

Correspondence: *Elvira F. Repina, Senior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Cand.Sc.(Medicine), e-mail: e.f.repina@bk.ru.*

Financing. *The study was conducted at the expense of subsidies for the fulfillment of a state task within the framework of the Rospotrebnadzor sectoral research program "Hygienic foundation of minimizing public health risks" for 2011-2015, Point 3.2, State Registration No 01201180369.*

The synthesis of complex compounds of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic and fumaric acids was carried out in accordance with the research plan of the Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (State Registration No. АААА-А19-119011790021-4).

Conflicts of Interest: *The authors declare no conflict of interest.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2021-10311>

Печень является крупнейшим внутренним органом, играющим решающую роль в пищеварении [1]. Печень регулирует многие функции организма, включая синтез белков, секрецию биохимических ферментов, участвует также в биотрансформации большинства ксенобиотиков [2,3].

Острое повреждение печени обычно бывает вызвано воздействием различных химических веществ. Тетрахлорметан (ТХМ) является промышленным веществом, которое способно вызывать различные острые и хронические патологии [4,5]. Среди экспериментальных моделей широкое распространение получила схема поражения печени, индуцированного ТХМ [6]. Острая интоксикация ТХМ используется для создания экспериментальной модели тяжелого структурного и функционального повреждения печени [7,8]. Гепатотоксические эффекты ТХМ проявляются в значительной степени благодаря активному метаболиту, трихлорметильному радикалу [9].

Исследованиями некоторых авторов показано, что при интоксикации ТХМ наблюдается развитие основных биохимических синдромов поражения печени [10]. Развивается гепатодепрессивный синдром, который проявляется количественным уменьшением общего белка, фибриногена наряду с цитолитическим и холестатическим синдромами [11,12,13,14,15]. Установлены также и другие выраженные метаболические изменения, включающие гиперферментемию, нарушение белковосинтетической функции печени, диспротеинемию, гипогликемию, гиперхолестеролемию, что свидетельствует о существенных нарушениях строения и энергетического обмена в печени [16,17,18,19,20,21,22]

Все органы внутри какой-либо системы, в частности внутри пищеварительной, тесно взаимодействуют друг с другом. И если нарушается работа одного из них, может страдать другой, особенно если нарушается тандем в деятельности печени и поджелудочной железы.

Цель исследований: оценка морфологических изменений в поджелудочной железе экспериментальных животных при моделировании острого токсического гепатита и эффективности их коррекции.

Материал и методы исследования. Описание композиции, способ ее получения, а также дизайн и условия проведения эксперимента описаны нами ранее [23]. Животные (крысы-самцы) были разделены на 4 группы: 1 - отрицательный контроль, 2 - положительный контроль (воздействие тетрахлорметаном без коррекции), 3 - коррекция изучаемой композицией на фоне воздействия тетрахлорметаном, 4 - коррекция Гептором (адеметионином) на фоне воздействия тетрахлорметаном.

Препараты поджелудочной железы для микроскопического исследования готовили и изучали так же, как препараты печени по известной методике [24].

Результаты. Морфологически поджелудочная железа экспериментальных животных 1 группы соответствовала норме. После воздействия тетрахлорметаном в центральных зонах поджелудочной железы большинства крыс 2 группы было сохранено дольчатое строение,

отсутствовали выраженные морфологические изменения в виде клеточного некроза. В то же время в периферических отделах наблюдались воспалительная инфильтрация межацинарных пространств, гиперплазия эпителиоцитов протоков, полнокровие отдельных сосудов. Кроме того, имелись признаки разобщения ацинусов (рис. 1).

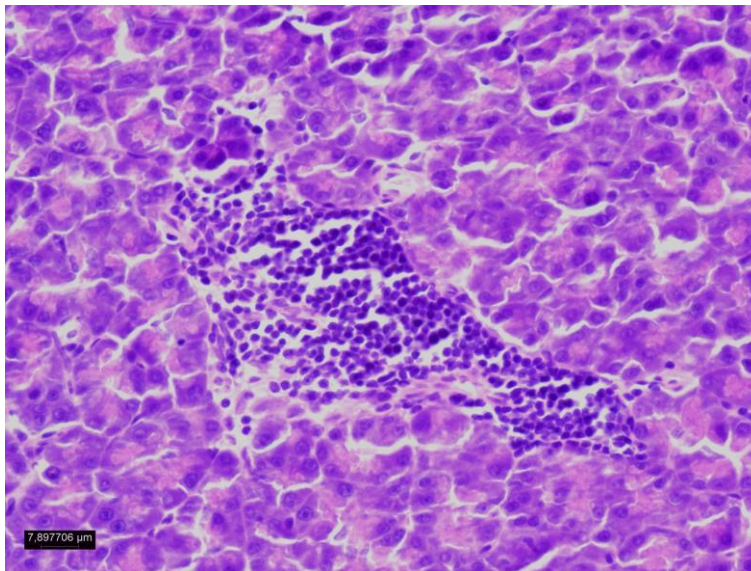


Рис. 1. Структура поджелудочной железы крысы 2 группы. Лимфоцитарный инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.Х400

В поджелудочной железе крыс 3 группы также было сохранено крупнодольчатое строение. Однако на периферии долек проявлялись дистрофические изменения ациноцитов (рис. 2).

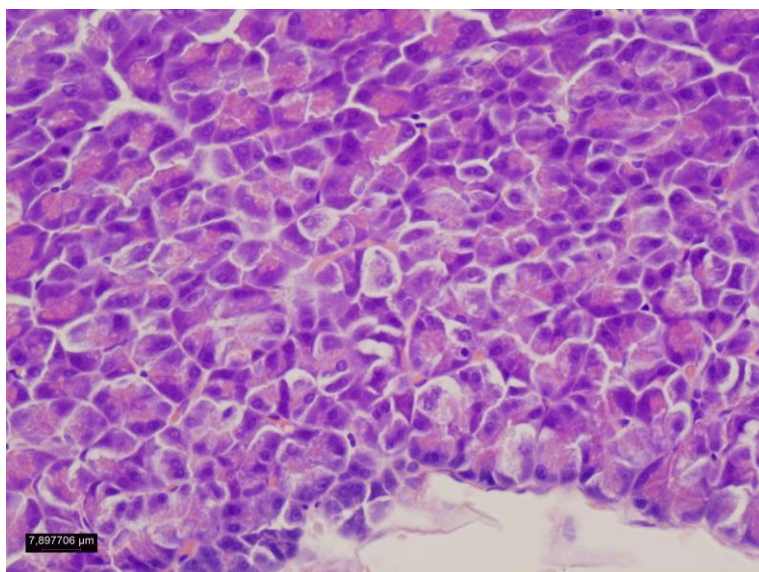


Рис.2. Структура поджелудочной железы крысы 3 группы. Дистрофические изменения ациноцитов на периферии дольки. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.Х400

У части крыс были выявлены признаки перидуктального, периваскулярного склероза и фиброза междольковых пространств с диффузными круглоклеточными воспалительными инфильтратами (рис. 3).

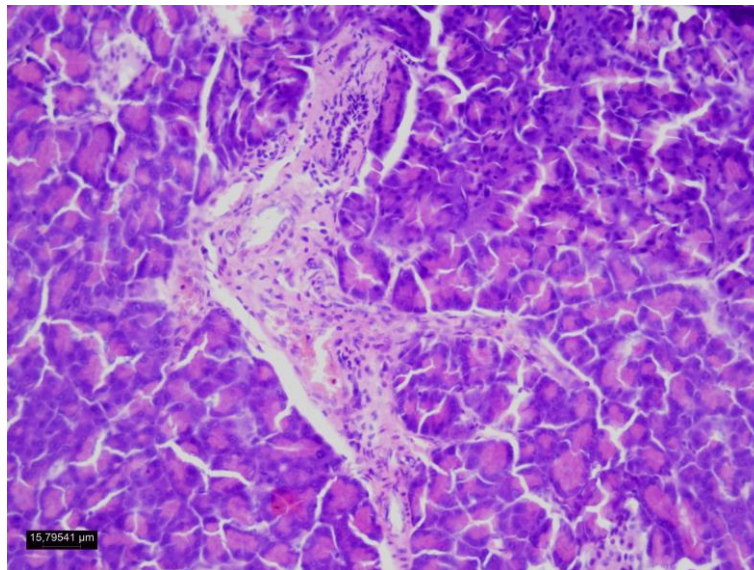


Рис.3. Структура поджелудочной железы крысы 3 группы. Фиброз междольковых пространств с диффузными воспалительными инфильтратами. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.Х200

В поджелудочной железе 4 группы животных структура ацинусов была сохранена только в центральных зонах. В периферических зонах встречались полиморфные ациноциты, в которых имелись дистрофические изменения разной степени, вплоть до атрофии клеток (рис. 4).

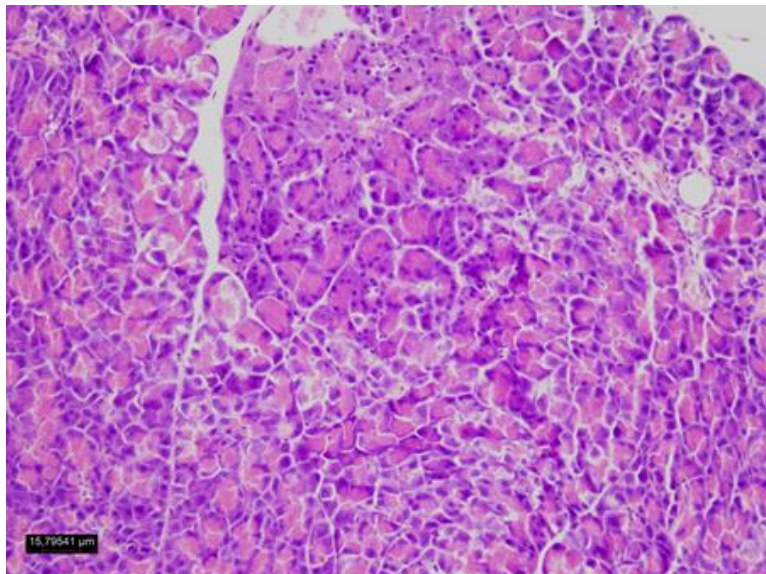


Рис. 4. Структура поджелудочной железы крысы после приема препарата Гептор (группа 4). Дистрофические изменения ациноцитов с их деструкцией, полиморфизм ациноцитов и ацинусов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.Х200

Практически во всех дольках поджелудочной железы животных данной группы встречались многочисленные фигуры митозов.

Таким образом, наряду с морфологическими изменениями, схожими с таковыми во 2 и 3 группах, были выявлены признаки репаративных процессов (рис. 5).

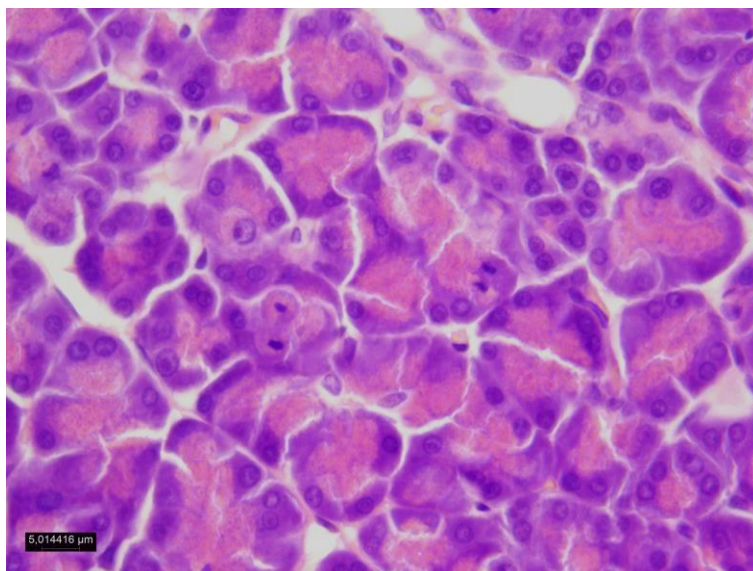


Рис. 5. Структура поджелудочной железы крысы 4 группы. Многочисленные фигуры митозов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.Х630

Обсуждение. При изучении изменений в печени было установлено, что при моделировании тетрахлорметаном острого токсического гепатита наблюдались патоморфологические изменения средней и тяжелой степени. Профилактическое введение композиции оксиметиурацила с янтарной и фумаровой кислотами оказывало эффект, сопоставимый с действием адеметионина (Гептор) [23].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при остром воздействии тетрахлорметана морфологические изменения в поджелудочной железе были меньше выражены, чем в печени, и проявлялись только в периферических отделах. Кроме того, они были схожими во всех группах животных, подвергавшихся воздействию тетрахлорметана. Эффект от коррекции обоими соединениями оказался малоэффективным, однако при коррекции препаратом Гептор наблюдались признаки репаративных (восстановительных) процессов. Следовательно, корректирующее действие препарата Гептор выражено сильнее, чем у изучаемой композиции.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии грубых морфологических изменений в структуре поджелудочной железы при остром воздействии тетрахлорметана. Кроме того, комплексное соединение оксиметиурацила с янтарной и фумаровой кислотами практически не оказало защитного действия на поджелудочную железу при токсическом поражении и его действие было слабее, чем препарата Гептор.

Список литературы:

1. Sultana B., Yaqoob S., Zafar Z., Bhattiet H.N. Escalation of liver malfunctioning: a step toward herbal Awareness. *J. Ethnopharmacol.* 2018; 216:104-119.
2. Ahsan R., Islam K.M., Bulbul I.J., Musaddik A., Haque E. Hepatoprotective activity of methanol extract of some medicinal plants against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Eur J Sci Res.* 2009; 37: 302–310.
3. Chiu Y.-J., Chou S.-C., Chiu Ch.-S., Kao Ch.-P., Wu K.-Ch. et al. Hepatoprotective effect of the ethanol extract of *Polygonum orientale* on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. *Journal of Food and Drug Analysis.* 2018; 1: 369-379.
4. Jaramillo-Juárez F., Rodríguez-Vázquez M.L., Rincón-Sánchez A.R., Consolación Martínez M., Ortiz G.G., Llamas J. Acute renal failure induced by carbon tetrachloride in rats with hepatic cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2008; 7: 331–338.
5. Radulović N. S., Randjelović P.J., Stojanović N.M., Ilić I.R., Miltojević A.B. Influence of methyl and isopropyl N-methyl antranilates on carbon tetrachloride-induced changes in rat liver morphology and function. *Facta Universitatis, Series: Physics, Chemistry and Technology.* 2013; 1: 67-73.
6. Лызиков А.Н., Осипов Б.Б., Скуратов А.Г., Зиновкин Д.А., Михасев А.М. Модель токсического поражения печени у кроликов. *Проблемы здоровья и экологии.* 2015; 2 (44): 45-50.
7. Kalinichenko V.V., Bhattacharyya D., Zhou Y., Gusarova G.A., Kim W. et al. / +/- mice exhibit defective stellate cell activation and abnormal liver regeneration following CCl4 injury. *Hepatology.* 2003; 37: 107–117.

8. Deng J.S., Chang Y.C., Wen C.L., Liao J.C., Hou W.C., Amagaya S. et al. Hepatoprotective effect of the ethanol extract of *Vitis thunbergii* on carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats through anti-oxidative activities. *J. Ethnopharma.* 2012; 142: 795-803.
9. Shenoy A., Somayaji S., Bairy L. Hepatoprotective effects of *Ginko biloba* against carbon tetrachloride induced hepatic injury in rats. *Indian Journal of Pharmacology.* 2001; 33: 260-266.
10. Семенов Д.Е., Жукова Н.А., Бессергенева Е.П., Сорокина И.В., Баев Д.С., Глухов Б.М. с соавт. Влияние тритерпеновых производных на общую численность гепатоцитов в печени крыс с токсическим гепатитом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2012; 153 (6): 837-840.
11. Терехова С.В., Быстрова Н.А., Литвинова Е.С., Гаврилюк Е.В. Фармакологическая коррекция иммунометаболических нарушений гептралом и мексикором у животных на фоне ишемического поражения печени. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация.* 2012; 22(141): 179-182.
12. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., Гимадиева А.Р. Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор. *Патогенез.* 2016; 14 (2): 12-19.
13. Бакиров А. Б., Мышкин В. А., Репина Э. Ф. Патогенез и экспериментальная коррекция окислительных и деструктивных проявлений окислительного стресса. *Уфа; 2015.*
14. Мышкин В.А., Ибатуллина Р.Б., Бакиров А.Б. Поражение печени химическими веществами. Функционально-метаболические нарушения. Фармакологическая коррекция. *Уфа: Гилем; 2007.*
15. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р., Габдрахманова И.Д. Защита печени оксиметилурацилом и производными янтарной кислоты при воздействии в эксперименте тетрахлорметана. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61 (3): 97-102.
16. Гильдииков Д.И., Лосева Т.В., Байматов В.Н. Реактивность у крыс при тетрахлорметановом гепатите. *Международный вестник ветеринарии.* 2017; 4: 97-100.
17. Sadek Km, Saleh Ea Fasting Ameliorates Metabolism, Immunity, and Oxidative Stress in Carbon Tetrachloride-Intoxicated Rats. *Hum Exp Toxicol.* 2014; 33(12): 1277-1283.
18. Буеверов, А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. *Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология.* 2002; 4: 21-25.
19. Воронина, Л.Д. Смирнов, К.М. Дюмаев и др. Актуальные направления применения мексидола. Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: Сборник трудов национальной научно-практической конференции. – Смоленск; 2001: 191-192.
20. Голиков С.Н., Саноцкий Н.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. М.: Медицина; 1986.
21. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. Киев: Здоровья; 1989.
22. Королева Л.Р. Современные гепатопротекторы. Клиническая фармакология и лекарственные средства. 2005; 2: 35-37.

23. Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Гимадиева А.Р., Мусина Л.А., Мухаммадиева Г.Ф., Байгильдин С.С. Экспериментальная оценка гепатопротекторной активности новой композиции оксиметилурацила с карбоновыми кислотами. Гигиена и санитария. 2019; 98 (9): 1004-1010.
24. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. М.: Медицина; 1969.

References:

1. Sultana B., Yaqoob S., Zafar Z., Bhattiet H.N. Escalation of liver malfunctioning: a step toward herbal Awareness. J. Ethnopharmacol.2018; 216:104-119.
2. Ahsan R., Islam K.M., Bulbul I.J., Musaddik A., Haque E. Hepatoprotective activity of methanol extract of some medicinal plants against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. Eur J Sci Res. 2009; 37:302–310.
3. Chiu Y.-J., Chou S.-C., Chiu Ch.-S., Kao Ch.-P., Wu K.-Ch. et al. Hepatoprotective effect of the ethanol extract of Polygonum orientale on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. Journal of Food and Drug Analysis.2018; 1: 369-379.
4. Jaramillo-Juárez F., Rodríguez-Vázquez M.L., Rincón-Sánchez A.R., ConsolaciónMartínez M., Ortiz G.G., Llamas J. Acute renal failure induced by carbon tetrachloride in rats with hepatic cirrhosis. Ann Hepatol.2008; 7: 331–338.
5. Radulović N. S., Randjelović P.J., Stojanović N.M., Ilić I.R., Miltojević A.B. Influence of methyl and isopropyl N-methyl antranilates on carbon tetrachloride-induced changes in rat liver morphology and function. FactaUniversitatis, Series: Physics, Chemistry and Technology.2013; 1: 67-73.
6. Lyzikov A. N., Osipov B. B., Skuratov A. G., Zinovkin D. A., Mikhasev A. M. Rabbit liver toxicity model. Health and ecology problems. 2015; 2 (44): 45-50.
7. Kalinichenko V.V., Bhattacharyya D., Zhou Y., Gusarova G.A., Kim W. et al. miceexhibitdefectivestellatecellactivationandabnormalliverregenerationfollowingCCl4 injury. Hepatology. 2003; 37: 107–117.
8. Deng J.S., Chang Y.C., Wen C.L., Liao J.C., Hou W.C., Amagaya S. et al. Hepatoprotective effect of the ethanol extract of Vitisthunbergii on carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats through anti-oxidative activities. J. Ethnopharma.2012; 142: 795-803.
9. Shenoy A., Somayaji S., Bairy L. Hepatoprotective effects of Ginkobiloba against carbon tetrachloride induced hepatic injury in rats. Indian Journal of Pharmacology.2001; 33: 260-266.
10. Semenov D.E., Zhukova N.A., Bessergeneva E.P., Sorokina I.V., Baev D.S., Glukhov B.M., et al. Effect of triterpene derivatives on the total number of hepatocytes in the liver of rats with toxic hepatitis. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012; 153 (6): 837-840.
11. Terekhova S.V., Bystrova N.A., Litvinova E.S., Gavrilyuk E.V. Pharmacological correction of immunometabolic disorders with Heptral and Mexicor in animals against the background of ischemic liver damage. Scientific statements. Medicine series. Pharmacy. 2012; 22 (141): 179-182.
12. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.V., Gimadieva A.R. Experimental evaluation of pyrimidine derivatives in models of liver toxicity: a review. Pathogenesis. 2016; 14 (2): 12-19.

13. Bakirov A.B., Myshkin V.A., Repina E.F. Pathogenesis and experimental correction of oxidative and destructive manifestations of oxidative stress. Ufa; 2015.
14. Myshkin V.A., Ibatullina RB, Bakirov A.B. Liver damage by chemicals. Functional and metabolic disorders. Pharmacological correction. Ufa: Gilem; 2007.
15. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.V., Repina E.F., Gimadieva A.R., Gabdrakhmanova I.D. Protection of the liver with oxymethyluracil and succinic acid derivatives when exposed to carbon tetrachloride in the experiment. Pathological physiology and experimental therapy. 2017; 61 (3): 97-102.
16. Gildikov D.I., Loseva T.V., Baimatov V.N. Reactivity in rats with carbon tetrachloride hepatitis. International Veterinary Journal. 2017; 4: 97-100.
17. SadekKm, SalehEa Fasting Ameliorates Metabolism, Immunity, and Oxidative Stress in CarbonTetrachloride-Intoxicated Rats. HumExpToxicol.2014; 33(12): 1277-1283.
18. Bueverov, A.O. Oxidative stress and its role in liver damage. Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2002; 4: 21-25.
19. Voronina, L. D. Smirnov, K.M. Dumayev, et al. Actual trendsa of use of Mexidol. Free Radicals, Antioxidants and Human Diseases: Proceedings of the National Scientific and Practical Conference. - Smolensk; 2001: 191-192.
20. Golikov S.N., Sanotskiy N.V., Tiunov L.A. General mechanisms of toxic action. Moscow: Medicine; 1986.
21. Gubsky Yu.I. Correction of chemical damage to the liver. Kiev: Health; 1989.
22. Korolyeva L.R. Modern hepatoprotectors. Clinical pharmacology and medicines. 2005; 2: 35-37.
23. Repina E.F., Karimov D.O., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Gimadieva A.R., Musina L.A., Mukhammadieva G.F., Baygildin S.S. Experimental evaluation of the hepatoprotective activity of a new composition of oxymethyluracil with carboxylic acids. Hygiene and sanitation. 2019; 98 (9): 1004-1010.
24. Merkulov G.A. A course of histopathological technique. Moscow: Medicine; 1969.

Поступила/Received: 13.08.2021

Принята в печать/Accepted: 26.08.2021.