

Е.А. Григорьева¹
В.И. Пивторак²
Э.Р. Скаковский¹
С.В. Григорьев¹

¹ Запорожский государственный
медицинский университет,

² Винницкий национальный ме-
дицинский университет имени
Н.И. Пирогова

Надійшла: 17.09.2019

Прийнята: 24.10.2019

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.4.6-9>

УДК:611.33/.34.018.1+611.36/.37.018.1]:615.254.099

ОСОБЕННОСТИ МАКРО- И МИКРОСТРУКТУРЫ ПЕЧЕНИ, ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЖЕЛУДКА, ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ТАБЛЕТОК ПРЕПАРАТА «ТРИАНОЛ»

Hryhorieva O.A.  ✉, Pivtorak V.I. , Skakovsky E.R., Hryhoriev S.V.  Features of macro- and microstructure of the liver, pancreas, stomach, small and large intestines in the study of chronic toxicity of tablets "Trianol". Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Vinnitsa National Medical University named after N.I. Pirogov, Vinnitsa, Ukraine

ABSRTACT. Background. Due to the increased requirement for evaluation of safety, drugsafety and toxicological testing of new drugs take one of the most important places in pre-clinical studies. **Objective:** to identify features of the macro – and microstructure of the liver, pancreas, stomach, small intestine and colon in the study of chronic toxicity of tablets "Trianol". **Methods.** This study researched the characteristics of macro- and microstructure of the liver, pancreas, stomach, small intestine and colon in the study of chronic toxicity of tablets "Trianol". Experiments performed on rats of Vistar line of both sexes weighing 180-230g, obtained from the nursery of the Institute of Pharmacology and toxicology of NAMS of Ukraine, contained in a vivarium and receiving standard diet. When working with experimental animals was guided by the requirements of the "European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes" (Strasbourg, 18.03.86). Studied the toxicity of three doses of "Trianol": minimum (therapeutic) dose for tablets amounted to 50.0 mg/kg, intermediate – 250,0 mg/kg, maximum (subtoxic) – 500,0 mg/kg. **Results.** It is established that chronic introduction of trianol in a therapeutic dose induces hypertrophy of the gastric mucosa and the appearance of liver hepatocytes with signs of degeneration in cytoplasm. Identified changes are reversible. **Conclusion.** Intermediate and subtoxic doses cause the appearance of toxic changes in the form of swelling of the mucous membrane of the stomach, degenerative changes in cells and destruction of liver cells that must be considered when prescribing the drug. Immunotoxicaction on Peyer's patch is not revealed.

Key words: chronic toxicity, stomach, liver, pancreas, intestine, Trianol.

Citation:

Hryhorieva OA, Pivtorak VI, Skakovsky ER, Hryhoriev SV. [Features of macro- and microstructure of the liver, pancreas, stomach, small and large intestines in the study of chronic toxicity of tablets "Trianol"]. Morphologia. 2019;13(4):6-9. Russian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.4.6-9>

 Hryhorieva O.A. 0000-0002-6101-8322

 Pivtorak V.I. 0000-0001-7234-3596

 Hryhoriev S.V. 0000-0002-2726-6648

✉ elengrig212@gmail.com

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Введение

Исходя из данных Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время имеет место тенденция к увеличению продолжительности

жизни, что, в том числе, связано с достижениями в области медицины и фармакологии [1, 2]. Вопросы поиска, синтеза, освоения и промышленного производства новых высокоэффективных

лекарственных средств, для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний человека уделяется большое внимание. Разработка новых лекарственных препаратов – длительный кропотливый многостадийный дорогостоящий процесс, зависящий от объема и глубины исследований [3]. Успешное создание лекарственных средств может осуществляться на основе соблюдения единых принципов и подходов на всех стадиях внедрения препаратов. В процессе разработки и синтеза лекарственных средств выделяют два основных этапа: доклинические и клинические исследования. Стадия доклинических испытаний включает доклиническую оценку фармакологических свойств, токсикологические исследования [3, 4].

В связи с возросшим требованием к оценке безвредности, безопасности препаратов одним из важнейших разделов доклинических исследований являются токсикологические испытания новых лекарственных средств [4, 5]. Исследование общетоксического действия препарата позволяет установить характер и выраженность его повреждающего действия на организм экспериментальных животных, оценить безвредность его применения.

Цель

Целью исследования было выявить особенности макро- и микроструктуры печени, поджелудочной железы, желудка, тонкой и толстой кишки при изучении хронической токсичности таблеток препарата «Трианол».

Материалы и методы

Опыты выполнены на крысах линий Вистар обоего пола массой 180-230г, полученных из питомника Института Фармакологии и токсикологии АМН Украины, содержащихся в виварии и получавших стандартный рацион. При работе с экспериментальными животными руководствовались требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 18.03.86) и Законом Украины «О защите животных от жестокого обращения» от 15.12.2009г. Уход за животными осуществляли в соответствии с нормами и требованиями, разработанных согласно кодексу Совета Международных медицинских организаций «Международные рекомендации для проведения медико-биологических исследований с использованием животных».

Изучали токсичность трех доз препарата: минимальная (терапевтическая) доза для таблеток составила – 50,0 мг/кг, промежуточная – 250,0 мг/кг, максимальная (субтоксическая) – 500,0 мг/кг.

Препарат крысам вводили внутрь (per os), с помощью внутрижелудочного зонда. При исследовании хронической токсичности изучали: интегральные показатели (ежедневно в дневнике

наблюдений отмечали поведенческие реакции, внешний вид, реакции на внешние раздражители, раз в неделю измеряли массу тела, потребление воды и пищи), а также исследовали показатели, характеризующие функции внутренних органов и систем с использованием общепринятых методов исследования [5, 6]. Забор органов осуществляли на 90 сутки от начала введения препарата. Измеряли абсолютную массу печени, вычисляли ее относительную массу. Органы фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в восходящей батарее спиртов. Изготавливали парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 5 мкм для обзорной микроскопии окрашивали гематоксилином и эозином. Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

Макроскопия органов пищеварительной системы.

Терапевтическая доза - 50 мг/кг.

При осмотре крыс шерсть гладкая блестящая. Печень мраморная, бледно-розового цвета с участками полнокровия по периферии, края закруглены. Желудок сокращен, пилорус расслаблен. Сосуды подсерозного слоя тела желудка полнокровные. Слизистая бледно-розового цвета. Эрозии слизистой не определяются. Тонкая кишка без особенностей. Подвздошная кишка в илео-цекальном угле вздута. Формирование кала без особенностей.

Промежуточная доза - 250 мг/кг.

При осмотре шерсть гладкая блестящая. Печень полнокровная, края закруглены. Кардиальный отдел желудка сокращен, пилорический – атоничен. Содержимое желудка светло-коричневого цвета. Сосуды подсерозного слоя тела желудка полнокровные. Слизистая бледно-розового цвета. Толстая кишка вздута.

Субтоксическая доза - 500 мг/кг.

При осмотре шерсть гладкая блестящая. Печень мозаичная с закругленным краем. Кардиальный отдел желудка сокращен, пилорус расслаблен. Сосуды подсерозного слоя полнокровные. Кишечник вздут. Формирование кала без особенностей.

Микроскопическая структура органов пищеварительной системы при изучении хронической токсичности трех доз таблеток Трианола.

Терапевтическая доза - 50 мг/кг.

При введении препарата в дозе 50 мг/кг в желудке определяется умеренная гипертрофия слизистой оболочки. В печени дольки хорошо выражены. В дольках гепатоциты с вакуолизированной цитоплазмой, светлыми крупными ядрами – явления гидропической дистрофии. Чаще встречаются двухъядерные гепатоциты. В поджелудочной железе междольковые перегородки расширены, сосуды полнокровны, стенки артериол утолщены. Строение тонкой и толстой

кишки без особенностей.

Промежуточная доза - 250 мг/кг.

При введении препарата в дозе 250 мг/кг в желудке определяется умеренная гипертрофия слизистой оболочки, кровенаполнение сосудов и умеренный отек подслизистой основы. В печени дольковое строение сохранено, но наблюдается расширение синусоидов, вакуольная дистрофия гепатоцитов и гибель гепатоцитов по периферии дольки. В поджелудочной железе сосуды полно-

кровные, стенки артериол утолщены. Тощая кишка: часть ворсинок разрушена, определяется лейко-лимфоцитарная инфильтрация, бокаловидные клетки не выявляются, наблюдается отек подслизистой основы, кровеносные сосуды расширены, полнокровны. В строме ворсин подвздошной кишки кровеносные сосуды подслизистой основы полнокровны, расширены. Лимфоидные узелки увеличены, в них выявляются светлые герминативные центры.

Таблица 1
Динамика абсолютной и относительной массы печени крыс при изучении хронической токсичности препарата «Трианол» (доза 50 мг/кг)

Доза	Интактные животные		Экспериментальные животные	
	Абсолютная масса, г	Относительная масса, %	Абсолютная масса, г	Относительная масса, %
50 мг/кг			8,33±1,23	4,45±0,90
150 мг/кг	8,96±1,33	3,92±0,99	8,18±1,23	4,52 ±0,90
500 мг/кг			7,37±1,23	4,24 ±0,90

Субтоксическая доза - 500 мг/кг.

При введении препарата в дозе 500 мг/кг определяется умеренный отек слизистой оболочки желудка и ее инфильтрация лимфоцитами, полнокровие сосудов. В печени синусоиды расширены, гепатоциты с признаками вакуольной дистрофии. По периферии долек деструкция части гепатоцитов, среди которых выявляются лимфоциты.

Тощая кишка: отек слизистой; определяются очаги плазморагии в строме ворсин; сосуды подслизистой основы расширены; определяется очаговая деструкция эпителия ворсин. Подвздошная кишка: слизистая оболочка и подслизистая основа утолщены, сосуды расширены; определяются очаги лейко-лимфоцитарной инфильтрации. В поджелудочной железе выявлен умеренный отек междольковых перегородок. Сосуды полнокровные, стенки артериол значительно утолщены.

Выводы

Таким образом, хроническое введение препарата в терапевтической дозе вызывает гипертрофию слизистой оболочки желудка и появление в печени гепатоцитов с признаками в дистрофии в цитоплазме. Выявленные изменения

обратимы. Иммунотоксического действия на пейерову бляшку ни одна из доз не оказывает. Промежуточная и субтоксическая дозы вызывают появление в органах токсических изменений в виде: отека слизистой оболочки желудка, дистрофических изменений в клетках и деструкцию клеток печени, что необходимо учитывать при назначении препарата.

Перспективы дальнейших разработок

В дальнейшем планируется определить морфологические особенности органов сердечно-сосудистой системы при изучении хронической токсичности препарата «Трианол».

Конфликт интересов

Потенциальных или явных конфликтов интересов, связанных с этой рукописью, на момент публикации не существует и не предвидится.

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Реактивність органів новонароджених після дії антигенів та факторів різної природи у внутрішньоутробному періоді» (номер государственной регистрации 0115U003875).

Литературные источники References

1. Kaznacheeva OD, Gerasymenko AS. [Methodology for the search for new biologically active pharmacological substances with receptor activity]. *Mejdunarodniy Jurnal Prykladnyh I Fundamentalnyh Issledovaniy*. 2016;8(4):522-5. Russian. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10116>.
2. Krepkova LV, Shustov EB. [Comparative

characteristics of preclinical parameters of safety and efficacy of Echinacea purpurea preparations]. *Biomedicine*. 2017;2:53-65. Russian.

3. Sakanyan EI, Shemeryankina TB, MalkinaYuK, Lyakina MN, Postoyuk NA. [Modern approaches to herbal preparations efficacy and safety assessment in Russia and abroad]. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin*.

tin. 2015;1:35–9. Russian.

4. Abbas YM. Acute and chronic toxicity profiles of the methanol leaf extract of *Acacia ataxacantha* D.C (Leguminosae) in Wistar rats. Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University, <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2018.09.001>.

5. Stephanov AV, editor: Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennih sredstv [Preclinical inves-

tigations of remedies]. Kyiv: Avitsena; 2002. 568p. Russian.

6. Kojemyakin YuM, Khromov OS, Philonenko MA, Sayretdinova TA: [Naukovo-praktichni rekomendacii z utrimannya laboratornih tvarin. Scientific-practical elaborations for taking care of laboratory animals]. Kyiv; 2002. 155 p. Ukrainian.

Григор'єва О.А., Півторак В.І., Скаковський Е.Р., Григор'єв С.В. Особливості макро- і мікроструктури печінки, підшлункової залози, шлунку, тонкої і товстої кишки при вивченні хронічної токсичності пігулок препарату "Тріанол".

РЕФЕРАТ. Актуальність. У зв'язку із збільшеною вимогою до оцінки нешкідливості, безпеки препаратів одним з найважливіших розділів доклінічних досліджень є токсикологічні випробування нових лікарських засобів. **Мета:** встановити особливості макро- і мікроструктури печінки, підшлункової залози, шлунку, тонкої і товстої кишки при вивченні хронічної токсичності пігулок препарату "Тріанол". **Методи.** В роботі вивчені особливості макро- і мікроструктури печінки, підшлункової залози, шлунку, тонкої і товстої кишки при вивченні хронічної токсичності пігулок препарату "Тріанол". Досліди виконані на щурах лінії Вистар обох статей масою 180-230г, отриманих з розплідника Інституту Фармакології і токсикології АМН України, містяться у віварії і отримували стандартний раціон. При роботі з експериментальними тваринами керувалися вимогами "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних і інших наукових цілях" (Страсбург, 18.03.86). Вивчали токсичність трьох доз препарату: мінімальна (терапевтична) доза складала 50,0 мг/кг, проміжна - 250,0 мг/кг, максимальна (субтоксична) - 500,0 мг/кг. **Результати.** Встановлено, що хронічне введення препарату в терапевтичній дозі викликає гіпертрофію слизової оболонки шлунку і появу в печінці гепатоцитів з ознаками дистрофії в цитоплазмі. Встановлені зміни оборотні. **Підсумок.** Проміжна і субтоксична дози викликають появу в органах токсичних змін у виді набряку слизової оболонки шлунку, дистрофічних змін в клітинах і деструкцію клітин печінки, що необхідно враховувати при призначенні препарату. Імунотоксичної дії на пейерову пляшку жодна з доз не робить.

Ключові слова: хронічна токсичність, шлунок, печінка, підшлункова залоза, кишка, тріанол.

Григорьева Е.А., Пивторак В.И., Скаковский Э.Р., Григорьев С.В. Особенности макро- и микроструктуры печени, поджелудочной железы, желудка, тонкой и толстой кишки при изучении хронической токсичности таблеток препарата «Трианол».

РЕФЕРАТ. Актуальность. В связи с возросшим требованием к оценке безвредности, безопасности препаратов одним из важнейших разделов доклинических исследований являются токсикологические испытания новых лекарственных средств. **Цель:** выявить особенности макро- и микроструктуры печени, поджелудочной железы, желудка, тонкой и толстой кишки при изучении хронической токсичности таблеток препарата «Трианол». **Методы.** В работе изучены особенности макро- и микроструктуры печени, поджелудочной железы, желудка, тонкой и толстой кишки при изучении хронической токсичности таблеток препарата «Трианол». Опыты выполнены на крысах линий Вистар обоих полов массой 180-230г, полученных из питомника Института Фармакологии и токсикологии АМН Украины, содержащихся в виварии и получавших стандартный рацион. При работе с экспериментальными животными руководствовались требованием «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 18.03.86). Изучали токсичность трех доз препарата: минимальная (терапевтическая) доза для таблеток составила – 50,0 мг/кг, промежуточная – 250,0 мг/кг, максимальная (субтоксическая) – 500,0 мг/кг. **Результаты.** Установлено, что хроническое введение препарата в терапевтической дозе вызывает гипертрофию слизистой оболочки желудка и появление в печени гепатоцитов с признаками дистрофии в цитоплазме. Выявленные изменения обратимы. **Выводы.** Промежуточная и субтоксическая дозы вызывают появление в органах токсических изменений в виде: отека слизистой оболочки желудка, дистрофических изменений в клетках и деструкцию клеток печени, что необходимо учитывать при назначении препарата. Иммунотоксического действия на пейерову пляшку ни одна из доз не оказывает.

Ключевые слова: хроническая токсичность, желудок, печень, поджелудочная железа, кишка, трианол.