

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ТИОТРИАЗОЛИНОМ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРОСТАТЫ И СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ КРЫС, ВЫЗВАННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПАРОВ ТОЛУОЛА

И. С. Волошина

Государственное учреждение Луганской народной республики

«Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», г. Луганск, ЛНР

Использование тиотриазолина в качестве корректора морфологических изменений простаты и семенных пузырьков крыс, вызванных воздействием паров толуола, приводит к уменьшению разницы между показателями контрольной и экспериментальной серий, что способствует раннему восстановлению структур органов в периоде реадaptации.

Ключевые слова: предстательная железа, семенные пузырьки, толуол, тиотриазолин.

DOI 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-63-66

FEATURES OF THIOTRIAZOLINE CORRECTION OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE PROSTATE AND SEMINAL VESICLES OF RATS CAUSED BY EXPOSURE TO TOLUENE VAPOR

I. S. Voloshina

*State institution of the Lugansk People's Republic «Luhansk State Medical University named after St. Luke»,
Lugansk, LPR*

The use of thiotriazoline as a corrector of morphological changes in the prostate and seminal vesicles caused by exposure to toluene vapor, leads to a decrease in the difference between the parameters of the control and experimental series, which leads to an early restoration of the structures of the organs in the period of readaptation.

Key words: prostate, seminal vesicles, toluene, thiotriazolin.

В настоящее время растущую угрозу здоровью населения в современных условиях представляет химическое загрязнение окружающей среды. В ней циркулирует большое количество новых высокотоксичных веществ. Особое внимание привлекают оксидные смолы, в состав которых входят ароматические углеводороды, такие как толуол. Он используется в производстве красок, каучука, резины, в печатном и кожевенном производстве. Большое количество толуола находится в выхлопных газах и табачном дыме [6]. В условиях тотального антропогенного загрязнения объектов окружающей среды изучение действия ксенобиотиков техногенного происхождения может предоставить фундаментальные знания, необходимые для разработки комплекса мероприятий по профилактике и коррекции нарушений обмена веществ при различных экологических интоксикациях [3]. Особую актуальность приобретает проблема воздействия агрессивных факторов внешней среды на мужскую репродуктивную систему в силу высокой ее чувствительности к различным видам токсичных веществ, а также поиск препаратов, которые могли бы корректировать изменения, вызванные воздействием токсикантов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение влияния тиотриазолина, как препарата-корректора, на морфометрические показатели предстательной железы и семенных пузырьков непо-

ловозрелых крыс, которые в эксперименте подвергались ингаляционному воздействию толуола.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование выполнено на 90 белых крысах-самцах, которые были введены в эксперимент в возрасте 4 недель с начальной массой 40–50 г. Животные были получены из вивария ГУ «Луганский государственный медицинский университет». Содержание и манипуляции над животными выполнялись в соответствии с основными этическими принципами в сфере биоэтики, которые изложены в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», которая была ратифицирована в 1985 г. в Страсбурге [7], согласно стандарту идентичному международному документу OECD Test № 421 «Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test» (ОЕСР Тест № 421 «Скрининговое исследование репродуктивной/эмбриональной токсичности») [2], согласно рекомендациям «Про правовые, законодательные и этические нормы и требования при выполнении научных морфологических исследований» [5].

Крысы были разделены на контрольную и экспериментальные серии. Контрольную серию (К) составляли интактные крысы. Первая экспериментальная серия – серия II была представлена крысами, которые подвергались ингаляционному воздействию толуола в концентрации 500 мг/м³ в течение 60 дней, 5 дней

в неделю, 5 часов в сутки. Вторую (II-T3) серию составили животные, которые на фоне влияния толуола получали в качестве корректора тиотриазолин в дозе 117 мг/кг внутривнутрибрюшинно. Условия создавались с помощью специальной установки, которая состоит из затравочной камеры и камеры, в которой поддерживалась необходимая концентрация действующего вещества; датчика толуола и вспомогательного оборудования. Каждая серия была разделена на пять групп (по 6 крыс в каждой) в соответствии со сроками выведения животных из эксперимента на 1, 7, 15, 30 и 60-е сутки.

После окончания эксперимента животных взвешивали на лабораторных весах и выводили путем декапитации под эфирным наркозом, соблюдая «Методические рекомендации по выводу лабораторных животных из эксперимента».

Внутренние органы половой системы крыс извлекали единым комплексом с окружающей жировой тканью и тщательно препарировали, взвешивали на аналитических весах ВЛА-200 с точностью до 1 мг. С помощью Video Presenter SVP-5500 фотографировали полученные органы для создания обзорных фотографий, а также для дальнейшего макроморфометрического анализа, который осуществляли с помощью оригинальной компьютерной программы «Master of Morphology, 2008» [4]. С помощью вышеупомянутой программы были определены линейные размеры семенных пузырьков. Кроме того, определялись такие показатели, как абсолютная и относительная масса органов.

Фиксацию органов проводили в 10%-м растворе нейтрального формалина с последующей промывкой проточной водой и обезвоживанием в батарее спиртов возрастающей концентрации. Материал заливали в парафиновые блоки. На микротоме получали срезы толщиной 4–5 мкм. Окраска препаратов осуществлялась гематоксилином и эозином. Детали гистологического строения срезов изучали с помощью микроскопа Olympus BX-41 с использованием объективов Plan 4 × ∞ / -, Plan 10 × ×/0.25, Plan 40 × ×/0.65 ∞ / 0.17.

С помощью программы «Basic Statistic.6.0» определяли среднюю (Mean), среднее квадратическое отклонение вариант (SD) в каждой группе, критерий Стьюдента (t). Достоверной считали статистическую погрешность менее 5 % ($p < 0,05$). Коэффициент Стьюдента и уровень значимости выражали как p_1 и t_1 соответственно при сравнении значений групп контрольной и экспериментальной серии II, и p_2 , t_2 – при сравнении значений II и II-T3 серий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предстательная железа неполовозрелой крысы имеет частичный тип строения и состоит из трех пар железистых образований – вентральных, дорсальных частей и коагуляционных желез. После воздействия паров толуола органомерические показатели простаты крыс II серии уменьшаются. Так, средние показате-

ли абсолютной массы предстательной железы крыс 1 и 3 групп II серии статистически ниже показателей соответствующих групп контроля и составляют соответственно 564,13 мг и 595,92 мг, что меньше контрольных значений на 15,93 % ($p = 0,044$) и 13,82 % ($p = 0,012$). У крыс, которые на фоне воздействия паров толуола получали в качестве корректора тиотриазолин, показатели абсолютной массы предстательной железы оказались несколько выше, нежели у крыс II экспериментальной серии. Например, достоверная разница была определена между показателями абсолютной массы простаты крыс II-T3 и контрольной серий на 15-е сутки после прекращения действия толуола. Она равнялась 86,14 мг, что составляет 10,86 % ($p = 0,035$) от показателя контрольной серии (рис.). При продлении срока реадaptации абсолютная масса простаты животных, которые в эксперименте подвергались ингаляционному воздействию толуола и в качестве корректора получали тиотриазолин, увеличивается. Относительная масса предстательной железы животных 2 группы II-T3 серии находилась на уровне 420,37 мг/100г массы тела животного, что достоверно больше показателя одноименной группы К на 3,82 % ($p = 0,667$) и на 2,7 % ($p = 0,773$) показателя соответствующей группы II серии.

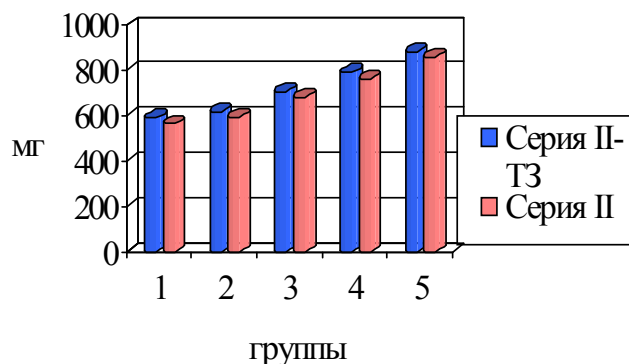


Рис. Показатели абсолютной массы предстательной железы неполовозрелых животных, подвергавшихся воздействию толуола и крыс, которые на фоне действия указанного фактора получали тиотриазолин

Абсолютная масса семенных пузырьков крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию толуола, была значительно ниже показателей крыс контрольной серии. Так, масса правого семенного пузырька составила 178,01 мг, что достоверно ниже показателя соответствующей группы К серии на 11,18 % ($p = 0,022$), а масса левого семенного пузырька – достоверно ниже на 15-е сутки после прекращения действия толуола, разница равна 10,74 % ($p = 0,001$). При сравнении показателей групп крыс, которые на фоне воздействия паров толуола получали тиотриазолин и крыс экспериментальной серии, было отмечено, что средний показатель абсолютной массы правого семенного пузырька на 7-е и 15-е сутки животных II-T3 серии составил 93,51 % ($p = 0,337$) и 92,77 % ($p = 0,256$) по отношению к показателям К серии и превышал показатели

соответствующих групп крыс II серии соответственно на 4,3 % ($p = 0,418$) и 3,95 % ($p = 0,256$). Масса левого семенного пузырька крыс 3 группы II-T3 серии достоверно отличалась от показателя контрольной серии и была меньше последнего на 7,31 % ($p = 0,018$), но превышала показатель животных II серии на 3,84 % ($p = 0,180$).

Длина и ширина семенных пузырьков животных, которые подвергались воздействию толуола в эксперименте, значительно отличалась от показателей контрольной группы. Размеры семенных пузырьков были меньше контрольных. Так, например, средний показатель длины правого семенного пузырька крыс II серии в первые сутки после прекращения действия толуола был равен 10,50 мм, что ниже показателя К серии соответствующей группы на 8,54 % ($p = 0,235$). Морфометрические показатели семенных пузырьков в группах животных II-T3 серии были выше показателей II экспериментальной серии, но ниже показателей контроля. Например, ширина правого семенного пузырька указанной серии на 15-е сутки после прекращения действия толуола была выше показателя II серии на 3,58 % ($p = 0,532$) и ниже показателя контроля на 3,21 % ($p = 0,224$).

Предстательная железа крыс, находившихся в условиях ингаляционного воздействия толуола, имеет характерное строение: снаружи она покрыта тонким соединительнотканым слоем с небольшим количеством гладкомышечных волокон. Дольки представлены группами желез, которые состоят из конечных секреторных отделов и протоков. В первые сутки после прекращения действия толуола определяются признаки интерстициального отека, десквамация железистого эпителия и скопление клеток в просвете ацинусов и интерстиции. Простата неполовозрелых крыс серии II-T3 представлена мышечно-эластичной стромой и трубчато-альвеолярными железами. Секреторные отделы простаты небольшого размера с густым простатическим секретом. Кое-где наблюдается скопление клеток в просвете ацинусов и интерстиции.

Эпителий секреторных отделов семенных пузырьков крыс – псевдомногослойный с цилиндрическими клетками, представлен волокнами рыхлой волокнистой соединительной ткани и богат гладкомышечными волокнами, заполненными незначительным количеством густого секрета. На 1-е, 7-е и 15-е сутки после прекращения действия толуола количество складок слизистой оболочки уменьшается, значительная часть эпителия разрушается и отшелушиваются тубуло-альвеолярные железистые эпителиальные клетки в просвет. Секреторные отделы семенных пузырьков крыс II-T3 серии представлены псевдомногослойным эпителием. Интерстиций составляет рыхлая волокнистая соединительная ткань и большое количество гладкомышечных волокон. Только некоторые отделы со слущенными клетками тубуло-альвеолярного железистого эпителия.

Эффект тиотриазолина в качестве корректора можно объяснить тем, что данный препарат снижает продукцию свободных радикалов, которые оказывают по-

вреждающее действие на биологические мембраны клеток, а также нарушают стабильность ионных каналов и рецепторов [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

60-дневное ингаляционное воздействие толуола с единоразовой экспозицией 5 часов в концентрации 500 мг/кг у белых крыс неполовозрелого возраста приводит к снижению массы простаты и семенных пузырьков, а также к уменьшению линейных размеров органов и дестабилизации их структурно-функционального состояния. В период реадaptации, после воздействия паров толуола, гистоморфометрические параметры простаты и семенных пузырьков белых крыс неполовозрелого возраста восстанавливаются медленно. Применение на фоне ингаляций толуола тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг сопровождается сглаживанием негативного влияния толуола на строение изучаемых органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голованова Е.В., Колечкина И.А. Опыт применения тиотриазолина в лечении больных с алкогольной болезнью печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 3. – С. 96–99.
2. Евразийский совет по стандартизации, метрологии и сертификации (ЕАСС). Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке репродуктивной / эмбриональной токсичности (скрининговый метод). – М.: Стандартинформ, 2013. – 18 с.
3. Камиллов Ф.Х., Галимов Ш.Н., Аглетдинов Э.Ф. и др. Гормонально-метаболические нарушения репродуктивной функции в условиях отравления хлорорганическими соединениями // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2, № 3–4. – С. 42–46.
4. Компьютерная программа для морфометрических исследований «Master of Morphology» / В.В. Овчаренко, В.В. Маврич. – Свидетельство о регистрации авторского права на изобретение № 9604, дата регистрации 19.03.2004.
5. Мишалов В.Д., Чайковский Ю.Б., Твердохлеб И.В. Про правовые, законодательные и этические нормы и требования при выполнении научных морфологических исследований // Морфология. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 108–115.
6. Мусеридзе Д.П., Сванидзе И.К., Дидимова Е.В. и др. Нарушение морфогенеза корковых и подкорковых структур двигательной системы крыс на ранних этапах постнатального развития после интоксикации толуолом и коррекция этих нарушений с помощью антиоксиданта // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – № 2–3. – С. 29–32.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experim. and other scientific purposes. Coun. of Europe (Strasbourg, 1986). – Strasbourg, 1986. – 53 p.

REFERENCES

1. Golovanova E.V., Kolechikina I.A. Opyt primeneniya tiotriazolina v lechenii bol'nyh s alkogol'noj bolezn'ju pecheni [Experience in the use of thiotriazoline in the treatment of patients with alcoholic liver disease]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija* [Experimental and clinical gastroenterology], 2012, no. 3, pp. 96–99. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Evrazijskij sovet po standartizacii, metrologii i sertifikacii (EASS). Metody ispytaniya po vozdejstviju himicheskoj produkcii na organizm cheloveka. Ispytaniya po ocenke reproductivnoj / jembrional'noj toksichnosti (skringovyyj metod) [Eurasian Council for Standardization, Metrology and Certification (EASC). Methods of testing the effects of chemical products on the human body.

Tests to assess reproductive / fetal toxicity (screening method)]. Moscow: Standartinform Publ., 2013. 18 p.

3. Kamilov F.H., Galimov Sh.N., Agletdinov Je.F. i dr. Gormonal'no-metabolicheskie narushenija reproduktivnoj funkcii v usloviyah otravlenija hlororganicheskimii soedinenijami [Гормонально-метаболические нарушения репродуктивной функции в условиях отравления хлорорганическими соединениями]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* [Medical bulletin of Bashkortostan], 2007, Vol. 2, no. 3–4, pp. 42–46.

4. Ovcharenko V.V., Mavrich V.V. Komp'yuternaja programma dlja morfometricheskikh issledovanij «Master of Morphology» [Computer program for morphometric studies «Master of Morphology»]. Svidetel'stvo o registracii avtorskogo prava na izobrenenie № 9604, data registracii 19.03.2004.

5. Mishalov V.D., Chajkovskij Ju.B., Tverdohleb I.V. Pro pravovye, zakonodatel'nye i jeticheskie normy i trebovanija pri vypolnenii

nauchnyh morfologicheskikh issledovanij [About legal, legislative and ethical norms and requirements in the performance of scientific morphological studies]. *Morfologija* [Morphology], 2007, Vol. 1, no. 2, pp. 108–115.

6. Museridze D.P., Svanidze I.K., Didimova E.V. i dr. Narushenie morfogeneza korkovyh i podkorkovyh struktur dvigatel'noj sistemy krysa na rannih etapah postnatal'nogo razvitija posle intoksikacii toluolom i korrekcija jetih narushenij s pomoshh'ju antioksidanta [Violation of the morphogenesis of cortical and subcortical structures of the motor system of rats at early stages of postnatal development after toluene intoxication and correction of these disorders with the help of an antioxidant]. *Sovremennye problemy toksikologii* [Modern problems of toxicology], 2010, no. 2–3, pp. 29–32.

7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experim. and other scientific purposes. Coun. of Europe (Strasbourg, 1986). Strasbourg, 1986. 53 p.

Контактная информация

Волошина Ирина Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры онкологии, радиологии и трансфузиологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки, e-mail: is_voloshina@mail.ru