

**АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ
ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ЖИВОТНЫХ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ОСТРОЙ
ТОКСИЧНОСТИ СУБСТАНЦИИ КДЗ**

Камчибекова Чолпон

*канд. мед. наук, старший научный сотрудник Инновационного центра
фитотехнологий Национальной академии наук Кыргызской Республики,
720071, Кыргызстан, г. Бишкек, Проспект Чуй, 267
E-mail: kamch1950@mail.ru*

**ANATOMICAL AND MORPHOLOGICAL RESEARCH
OF INTERNAL PARTS OF A BODY AND ANIMAL TISSUES
STUDYING ACUTE TOXICITY OF KDZ SUBSTANCES**

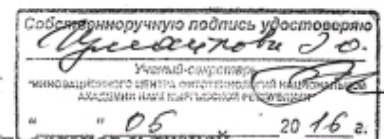
Cholpon Kamchibekova

*Candidate of medical sciences, the senior research scientist of the Innovative center
of phytotechnologies of National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic,
720071, Kyrgyzstan, Bishkek, Prospectus Chuy, 267*

АННОТАЦИЯ

Расширение ассортимента лекарственных препаратов для лечения больных с онкологическими заболеваниями предусматривает разработку эффективных и безопасных химиотерапевтических (ХТ) средств. Поэтому исследование анатомо-морфологических свойств новых соединений, предназначенных для создания препаратов, являются актуальными [7].

Для анатомо-морфологической характеристики острой токсичности субстанции КДЗ использовались «Методические указания по доклиническому изучению фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ»



Камчибекова Ч. Анатомо-морфологическое исследование внутренних органов и тканей животных при изучении острой токсичности субстанции КДЗ //

Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. 2016. № 5 (27) .

URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3191>

15

**АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ
ОРГАНОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СУБСТАНЦИИ
КДЗ**

КАМЧИБЕКОВА Ч.

канд. мед. наук, старший научный сотрудник

*Инновационного центра фитотехнологий Национальной Академии наук
Кыргызской Республики, 720071, Кыргызстан, Бишкек, Проспект Чуй, 267*

E-mail: kamch1950@mail.ru

**ANATOMO-MORFOLOGICAL RESEARCHING OF INTERNAL ORGANS
AT STUDYING OF AN ACUTE TOXICITY OF A KDZ SUBSTANCE**

KAMCHIBEKOVA Ch.

candidate of medical sciences, the senior research associate

*of the Innovative center of phytotechnologies of National Academy of Sciences
of the Kyrgyz Republic, 720071, Kyrgyzstan, Bishkek, Prospectus Chuy, 267*

АННОТАЦИЯ

Расширение ассортимента лекарственных препаратов для лечения больных с онкологическими заболеваниями предусматривает разработку эффективных и безопасных химиотерапевтических (ХТ) средств. Поэтому исследование анатомо-морфологических свойств новых соединений, предназначенных для создания препаратов являются актуальными [7].

Для анатомо-морфологической характеристики острой токсичности субстанции КДЗ использовались «Методические указания по доклиническому изучению фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ»

Фармакологического комитета Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФК МЗ РФ) (М., 1998, 2000) и «Временные методические рекомендации МЗ Кыргызской Республики (КР). Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ» Департамента лекарственного обеспечения и медицинской техники (ДЛО и МТ) МЗ КР (Б., 1999) [1-2, 6, 8-9].

Экспериментальные исследования внутренних органов и тканей животных при острой токсичности КДЗ проводились на животных (мыши и крысы) при однократном внутрибрюшинном (в/б) и внутривенном (в/в) введениях в сравнении с циклофосфамидом. Забирались внутренние органы животных, которые фиксировались в 10 % формалине, жидкости Карнуа и 96 % спирте. Микромиривались на санном микротоме. Гистологическая обработка материалов проводилась по общепринятым методикам (Науат М. А., 1993). Микроскопия тканевых структур внутренних органов проводилась по алгоритмам, разработанным для каждого органа на светооптическом микроскопе МБИ-15-2 по общеизвестным методам (Автандилов Г. Г., 1990) [3-4].

Морфологическое исследование действия субстанции КДЗ при изучении острой токсичности показало, что субстанция не вызывает повреждений внутренних органов у мышей и крыс. В микроструктуре внутренних органов экспериментальных животных отсутствуют видимые изменения в морфологии. Препарат циклофосфамид в токсической дозе не вызывает изменений в коже и подлежащей мышечной ткани и в структуре надпочечников. Под действием циклофосфамида в почках отмечается набухание стенок артериол, дегенерация эпителия канальцев и наблюдается развитие жировой дистрофии, и некроз печеночных клеток.

ABSTRACT

The expansion range of medicines for treatment of patients with oncological diseases provides development of effective and safe chemotherapeutic remedies.

Therefore research of anatomical and morphological properties of the new connections, which are intended for a creation of preparations are actual [7].

For the anatomical and morphological characteristic of acute toxicity of KDZ substance were used "The Methodical instructions at preclinical studying of pharmacological substances. The Guide at experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances" of the Pharmacological Committee of the Ministries of Health of a Russian Federation (Moscow, 1998, 2000) and "The Temporary methodical recommendations of a Ministries of Health of the Kyrgyz Republic. The Requirements to preclinical studying of all-toxic effect of new pharmacological substances" of the Department of provision of medicines and a medical equipment of the Ministries of Health of the Kyrgyz Republic (Bishkek, 1999) [1-2, 6, 8-9].

The experimental studies of inside organs and tissues of animals at an acute toxicity of KDZ were carried out on animals (mice and rats) at single parenteral and intravenous introductions in comparison with cyclofosfamide. The internal organs of animals, which were fixed in a 10% formalin, liquid Carnoy and 96 % alcohol and were microtome out on the sled microtome. The histologic processing of materials was carried out by the standard techniques (Hayat M. A., 1993). The microscopy of fabric structures of internal organs was carried out at the algorithms, which were developed for each organs on a lightopticmicroscope of a MBI-15-2 by well-known methods (Avtandilov G. G., 1990) [3-4].

The morphological research of effect of a KDZ substance at studying of an acute toxicity was shown, what doesn't cause injuries of internal organs in mice and rats. In a microstructure of internal organs of experimental animals no visible changes in a morphology. The preparation of cyclofosfamide in a toxic dose of in a skin and the sidemuscular tissue, in a structure of adrenal glands is not cause changes. In kidneys is noted a swelling of walls of arteriols and a degeneration of an epithelium of tubules. It is observed a development of fatty dystrophy and a necrosis of hepatic cells.

Ключевые слова: Анатомо-морфологические, экспериментальные животные, внутренние органы, формалин, жидкость Карнуа, микротом, гистологическая обработка.

Keywords: Anatomy and morphological, experimental animals, internal organs, formalin, liquid Carney, microtome, histological processes.

Введение. Анатомо-морфологические исследования внутренних органов экспериментальных животных при изучении фармако-токсикологических свойств химических соединений имеют важное значение. С целью выявления возможного токсического резорбтивного действия субстанции КДЗ проведено морфологическое изучение внутренних органов и тканей экспериментальных животных при изучении острой токсичности на фоне действия КДЗ в соответствии с Методическими рекомендациями ФК РФ, ДЛО и МТ МЗ КР [7].

Материалы и методы исследования. Для токсикологической характеристики субстанции использовались «Методические указания по доклиническому изучению фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» МЗ РФ (М., 1998, 2000) и «Временные методические рекомендации МЗ КР. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ» ДЛО и МТ МЗ КР (Б., 1999) [1, 9].

Эксперименты по анатомо-морфологическому исследованию внутренних органов и тканей экспериментальных животных при изучении острой токсичности КДЗ проводилось на 60 белых беспородных мышах и 60 крысах массой 20-22 г и 160-180 г обоих полов в сравнении с циклофосфамидом [3-5, 8].

Из каждой группы забивалось по 3 животных. Оценка результатов опыта проводилась через 24 часа. Погибшие животные вскрывались согласно общепринятым методам. У выживших животных проводился ежедневный

контроль массы тела. Наблюдение за животными проводилось в течение 7 суток, затем животные забивались под эфирным наркозом.

У всех животных забирались внутренние органы (кожа с подлежащей мышечной тканью, головной мозг, почки, надпочечники, печень) для гистологического исследования. Образцы ткани фиксировали в 10 % нейтральном формалине, жидкости Карнуа и 96 % спирте. Микротомировались на санном микротоме. Гистологическая обработка материалов проводилась по общепринятым методикам, окрашивали гематоксилином и эозином. (Наyat М. А., 1993). Микроскопия тканевых структур внутренних органов проводилась по алгоритмам, разработанным для каждого органа на светооптическом микроскопе МБИ-15-2 по общеизвестным методам (Автандилов Г. Г., 1990) [1-2].

Результаты исследования и их обсуждение. Проводилось морфологическое исследование кожи и подлежащей мышечной ткани у интактных животных, которое показало нормальную структуру. При введении КДЗ в дозе 1950 мг/кг (рис. 1) у опытных животных эпидермис умеренно

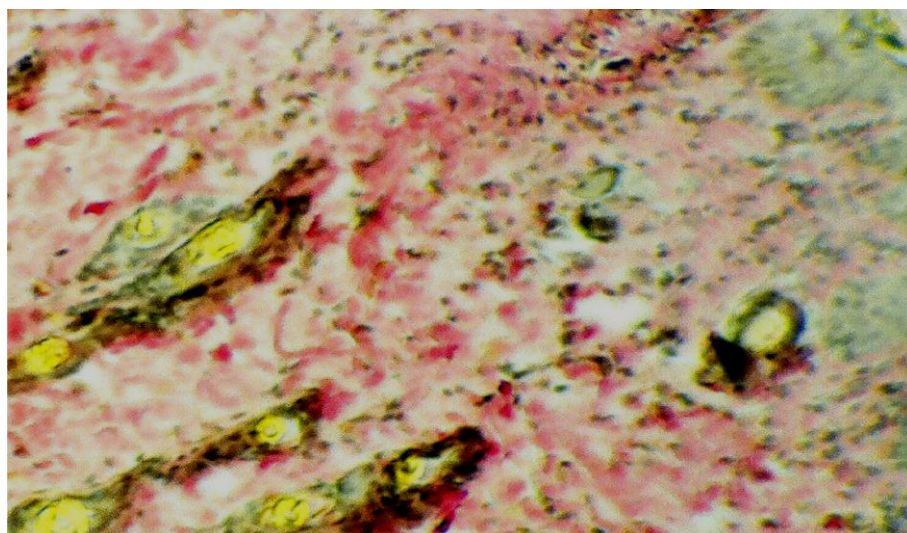


Рис. 1. Кожа. КДЗ. 1950 мг/кг. Эпидермис умеренно ороговевающий, граница между эпидермисом и дермой выражена. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизон. Об.10, ок. 4,6.

ороговевающий, сохраняет дифференцировку. Прослеживается граница между эпидермисом и дермой. Распределение волосяных фолликулов и пучков гладкомышечных волокон имеет обычную гистотопографию. Наблюдаются лимфоциты и гистиоциты. В гиподерме выявляются тучные клетки. Структура подлежащей мышечной ткани без изменений.

Мягкая оболочка головного мозга контрольных животных состоит из соединительной ткани, внутреннего и наружного слоя, между которыми залегают кровеносные сосуды. Цитоархитектоника коры не нарушена. Нейроны в большинстве сохраняют нормальную форму и окраску. Глия без особенностей. У опытных животных при введении КДЗ в дозе 1950 мг/кг микроструктура мягкой оболочки (сосудистая) головного мозга состоит из соединительной ткани с овальными ядрами, и узким ободком цитоплазмы (рис. 2). Многие клетки головного мозга плотно прилежат к стенке капилляра, другие находятся в ее толще. В коре мозга наблюдаются как расширенные, так и

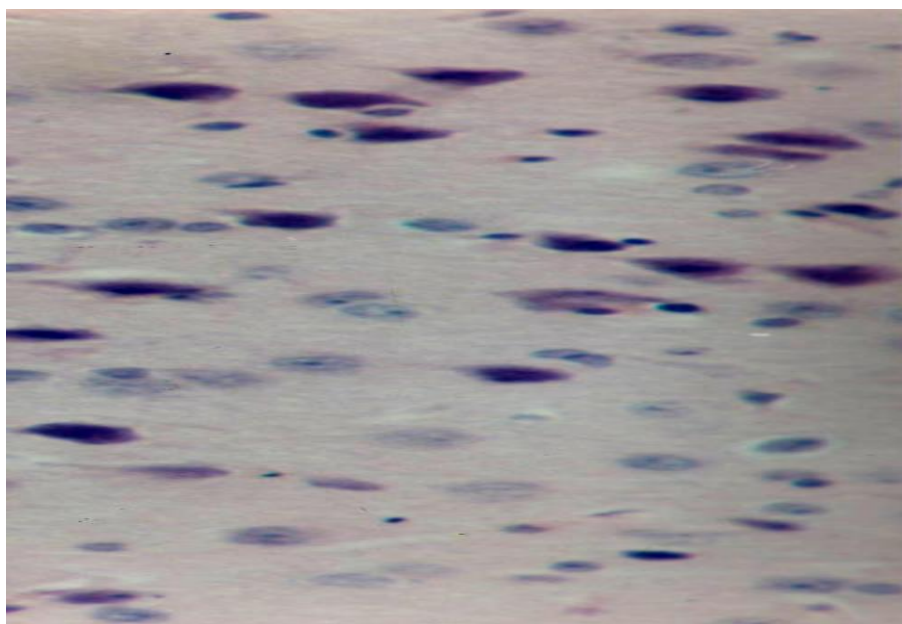


Рис. 2. Головной мозг. КДЗ 1950 мг/кг. Нейроны сморщены, с гиперхромными ядрами, глиальные клетки с укрупненными ядрами, капилляры с расширенными просветами, периваскулярные пространства расширены. Окраска по Нисслю.Об.16, ок. 6.

суженные капилляры, которые содержат в просветах эритроциты. В сосудах обнаружены утолщение стенок, набухание ядер эндотелиальных клеток.

При макроскопическом исследовании капсула почек гладкая, легко снимается. Просвет канальцев имеет обычную ширину. Структура клеток, эпителиоциты без изменений. Кровеносные сосуды имеют обычное строение. Микроскопически наблюдаются клеточные инфильтраты, располагающиеся и проникающие в межканальцевые пространства. Определяются единичные дистрофически измененные нефроциты (рис. 3).

Визуально надпочечники плотные, с делением на корковый и мозговой слои. Микроскопическое исследование надпочечников у интактных крыс показало, что покрывающая орган снаружи капсула состоит из волокнистой



Рис. 3. Почка. КДЗ. 1950 мг/кг. Мономорфные почечные клубочки, капиллярные петли ажурного рисунка. Просветы канальцев расширены. В корковом веществе - выраженные мозговые лучи. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 10, ок. 4,6.

соединительной ткани, структура капсулы в норме. Клетки коры и мозгового вещества всех обследованных животных структурны. Микроскопически у

животных опытной группы субстанция КДЗ в дозе 1950 мг/кг клубочковый слой коры выражен незначительно (рис. 4). Единичные клетки этой зоны в отдельных случаях имеют просветленную цитоплазму. Клетки пучковой зоны имеют оксифильную цитоплазму и крупные ядра. Мозговой слой представлен крупными клетками, с бледно окрашивающейся цитоплазмой и слабо базофильным ядром, содержащими эритроциты и единичные лимфоциты. У животных контрольных групп макроскопически печень плотная, местами зернистая. Микроскопическое изучение показало, что ткань печени имеет дольково балочную гистоархитектонику. Гепатоциты полигональной формы, с темноокрашенной оксифильной цитоплазмой, изредка встречаются с одним или

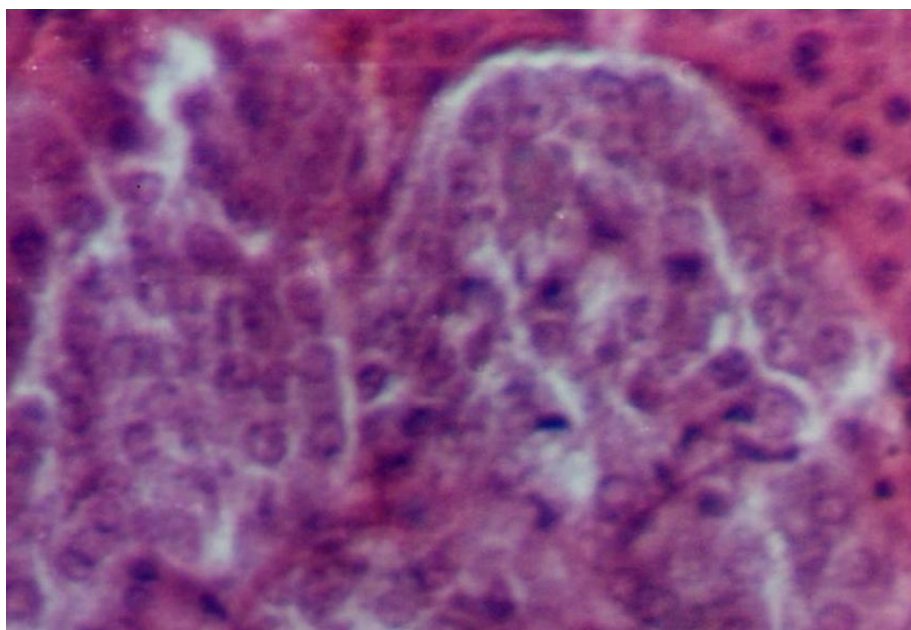


Рис. 4. Надпочечники. КДЗ. 1950 мг/кг. Клубочковая зона состоит из мелких, темноокрашенных клеток. Пучковая зона представлена крупными призматическими клетками. В прослойках соединительной ткани большое количество капилляров. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 16, ок. 4,6.

двумя крупными слабо базофильными ядрами, собраны в радиально расположенные, местами анастомозирующие тяжи. Просветы центральных вен

в основном свободны от форменных элементов крови. У животных опытных групп в дозе 1950 мг/кг отмечается расширение синусоидов, их полнокровие, также немногочисленные периваскулярные инфильтраты и редкие мелкиемононуклеарные гранулемы (рис. 5). Портальные тракты и центральные

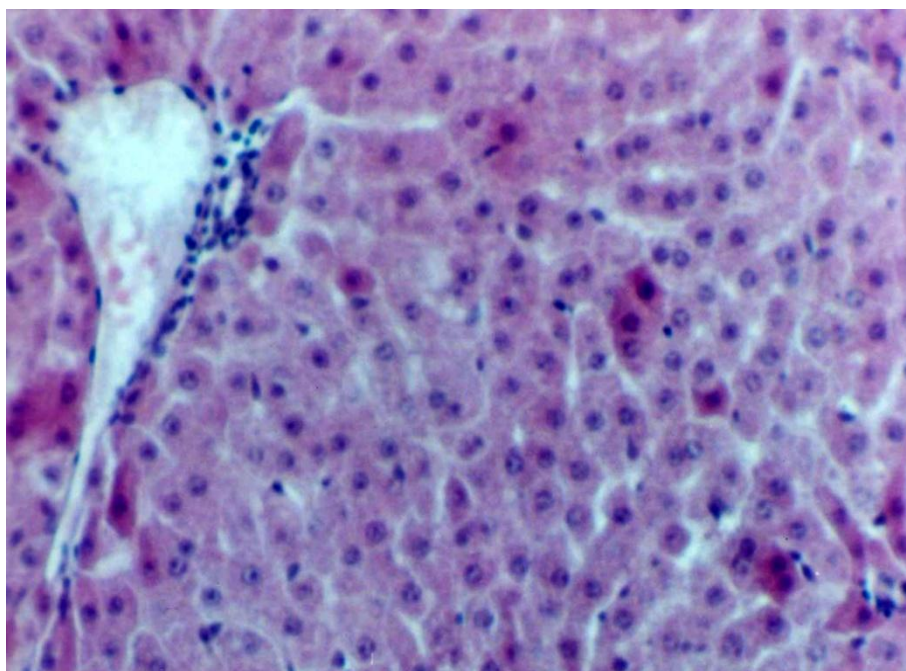


Рис. 5. Печень. КДЗ. 1950 мг/кг. Расширение синусоидов, многочисленные периваскулярные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 10, ок. 6,4.

зоны имеют типичное строение. Гепатоциты имеют полигональную форму. Ядра гепатоцитов мономорфные, содержат 1-2 крупных ядрышка. Цитоплазма равномерно окрашена. Изредка встречаются двуядерные гепатоциты. Эндотелиальные, купферовские и жиронакапливающие клетки, выстилающие синусоиды, выражены, их гиперхромные ядра выделяются среди монохромных ядер гепатоцитов.

Результаты морфологического изучения действия субстанции КДЗ в дозе 1950 мг/кг показали некоторые структурные изменения в изученных органах экспериментальных животных. Как отмечалось выше, у опытных групп

животных признаков патологических изменений в коже, подлежащей мышечной ткани, в микроструктуре головного мозга не обнаружено. При обзорной микроскопии структура почек, надпочечников, печени у опытных групп животных соответствует норме. Морфологическое изучение действия субстанции КДЗ не обнаружило структурных изменений в изученных органах подопытных животных.

На аутопсии погибших животных признаков токсического резорбтивного действия субстанции КДЗ в дозе 1950 мг/кг на внутренние органы не наблюдается. Установлено, что субстанция КДЗ при изучении острой токсичности не вызывает повреждений внутренних органов у мышей и крыс. Микроструктура внутренних органов показала отсутствие видимых изменений в морфологии у экспериментальных животных.

Для сравнения проведено морфологическое изучение токсического резорбтивного действия циклофосфида в дозе 100 мг/кг на внутренние органы экспериментальных животных. Циклофосфамид у животных вызывает нарушения функций ряда органов и систем. Обладает выраженной гепатотропностью, приводит к быстро наступающему и продолжительному обеднению печеночных клеток гликогеном, наблюдается развитие жировой дистрофии, некроз и повышение сорбционной способности печени. В почках происходит набухание стенок артериол и дегенерация эпителия канальцев.

Заключение. Морфологическое исследование действия субстанции КДЗ при изучении острой токсичности показало, что субстанция не вызывает повреждений внутренних органов у мышей и крыс. Микроструктура внутренних органов показала отсутствие видимых изменений в морфологии у экспериментальных животных. Препарат циклофосфамид в токсической дозе показал, что изменений в коже и подлежащей мышечной ткани, в структуре надпочечников не вызывает. Под действием циклофосфида в структуре почек отмечается набухание стенок артериол, дегенерация эпителия канальцев и наблюдается развитие жировой дистрофии, и некроз печеночных клеток.

Список литературы:

1. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ. Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники ФК МЗ РФ.- М., 1998.- 59 с.
2. Данилов Р. К., Быков В. Л., Одинцова И. А. Руководство по гистологии. Частная гистология органов и системное руководство.- М., 2006.- Т. II.- 735 с.
3. Камчибекова Ч. К. Изучение влияния гликозил-НММ-1 на центральную нервную систему подопытных животных / Ч. К. Камчибекова, А. З. Зурдинов, Ж. А. Джаманбаев // Сб. науч. тр. – Бишкек: Илим, 2002. - С. 249-252.
4. Камчибекова Ч. К. Изучение возможного аллергогенного действия гликозил-НММ-1 / Ч. К. Камчибекова, А. З. Зурдинов, Ж. А. Джаманбаев // Сб. науч. тр. - Бишкек: Илим, 2002. - С. 245-248.
5. Камчибекова Ч. К., Зурдинов А. З., Джаманбаев Ж. А. Цитологическая характеристика и разработка нового производного гликозил-НММ-1. *Международный симпозиум «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки»*. - Тюмень, 2005.- С.78-80.
6. Меликсетян И. Б. Новые подходы к гистохимическому изучению клеточных структур различных тканей организма в условиях нормы и патологии: автореф. дис. ...д-ра биол. наук.- Ереван, 2008. - 44 с.
7. Проценко Л. Д., Булкина З. П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов. – Киев: Наук. Думка, 1985.– 263 с.
8. О влиянии соединения гликозил-НММ-1 на местно-тканевую реакцию подопытных животных / Ч. К. Камчибекова, Ж. А. Джаманбаев, А. З. Зурдинов и др. // Вестн. КГУ им. И. Арабаева. Матер. межд. науч. конф. «Соврем. пробл. геохимич. экологии. и сохр. биоразнообр.», посв. 2200-лет. Кырг. Госуд. (9-10 октябрь), МОН КР, Инст. экол. и природопольз. при КГУ им. И. Арабаева. Бишкек, 2003. - В. 3. - с. 33-36.

8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: ЗАО ИИА Ремедиум, 2004.- 398 с.
9. Фаллер Д. М., Шилдс Д. *Молекулярная биология клетки*. Руков. для врач. - М.: "Бином-Пресс", 2008. - 256 с.

References:

1. The Temporary methodical recommendations of the Ministries of Health of the Russian Federation. The Requirements to preclinical studying of an all-toxic effect of new pharmacological substances. The Management at introduction of new medicines and a medical equipment of the Pharmacological Committee of Ministries of Health of the Russian Federation. - Moscow, 1998.- 59 p. (In Russian).
2. Danilov R. K., Bykov V. L., Odintsova I. A. The Guide on the histology. The Private histology of organs and system.- Moscow, 2006. - Vol. II. - 735 p. (In Russian).
3. Kamchibekova Ch. K., Zurdinov A. Z., Djamanbayev J. A. The studying of Influencing of an glikozil-NMM-1 on the central nervous system of experimental animals. *Trudy Inst. Chemistry & Chemical technologies of National academy of sciences Kyrgyz Republic* [Proc. of the Inst. Chemistry & Chemical technologies of National academy of sciences Kyrgyz Republic “The Problems and perspectives of developing a chemistry and chemical technology in the Kyrgyzstan”]. – Bishkek: Ilim,, 2002.- P. 249-252. (In Kyrgyz).
4. Kamchibekova Ch. K., Zurdinov A. Z., Djamanbayev J. A. The Studying of possible an allergic action of a glikozil-NMM-1. *Trudy Inst. Chemistry & Chemical technologies of National academy of sciences Kyrgyz Republic* [Proc. of the Inst. Chemistry & Chemical technologies of National academy of sciences Kyrgyz Republic “The Problems and perspectives of developing a chemistry and

- chemical technology in the Kyrgyzstan”].– Bishkek: Ilim,, 2002. - P. 245-248. (In Kyrgyz).
5. Kamchibekova Ch. K., Zurdinov A. Z., Djamanbayev J. A. etc. The cytologic characteristic and development of a new derivative of a glikozil-NMM / [Proc. Intern. Symp.] Molecular mechanisms of regulation of a cell function.- Tyumen, 2005. - P. 78-80. (In Russian).
 6. Meliksetyan I. B. The new approaches to histochemical studying of cellular structures of various organs and tissues in the conditions of a norm and pathology: Dr. Biol. Sci. diss. - Yerevan, 2008. - 44 p. (In Armenia).
 7. Protsenko L. D., Bulkina Z. P. The chemistry and pharmacology of synthetic antineoplastic preparations. – Kiev: Sciences. Thought, 1985.–263 p. (In Russian).
 8. About connection influence glikozil-NMM-1 on local and fabric reaction of experimental animals / [Ch. K. Kamchibekova, A. Z. Zurdinov Zh. A. Djamanbayev, etc.] // Vestn. KGPU of I. Arabayev, Territory of the Inst. Of Biology and soil of the National academy of sciences of Kyrgyz Republic. - 2003. - Issue 3. - P. 33-35. (In Kyrgyz).
 9. Guide to experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances. - Moscow, CJSC IIA Remedium, 2004. - 398 p. (In Russian).
 10. Faller D. M., Shields D. Molecular cytobiology The management for doctors : the lane with English - Moscow, "Bing Press", 2008. - 256 p. (In Russian).