

УДК 572.7:599.323.4:591.434:615.27

**Г.О. Бондарчук***Кафедра патологічної анатомії, судової медицини та права (зав. – д. мед. н. А.О. Гаврилюк)  
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова*

## МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ В УМОВАХ ДІЇ ЦИКЛОФОСФАМІДУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ БЕНЗОФУРОКАЇНОМ ТА МЕТИЛУРАЦИЛОМ

**Резюме.** Результати експериментального дослідження доводять вплив циклофосфаміду на зміни кількості та розташування сполучної тканини у стінці тонкої кишки щурів. При застосуванні у якості модифікатора токсичності бензофуурокаїну кількість та розташування сполучної тканини відновлюються на сьому добу, при застосуванні метилурацилу – на тридцять.

**Ключові слова:** циклофосфамід, тонка кишка, сполучна тканина, бензофуурокаїн, метилурацил.

При застосуванні цитостатичної терапії частим ускладненням є клінічна картина функціональної неспроможності травної трубки [1-3]. Науковцями активно вивчаються зміни на мікроскопічному рівні різних частин травної трубки для коректного підбору препаратів, що здатні зменшити токсичні прояви препаратів. Відома здатність циклофосфаміду до фіброзування тканини легень та печінки, але не вивчався вплив циклофосфаміду на кількість та розташування сполучної тканини у стінці тонкої кишки [4-7]. Не досліджувався вплив препаратів бензофуурокаїну та метилурацилу (модифікаторів токсичності) на нормалізацію цих показників.

**Мета дослідження:** з'ясувати зміни розташування та кількості сполучної тканини у тканинах тонкої кишки щурів під впливом циклофосфаміду та при корекції цих змін бензофуурокаїном та метилурацилом.

**Матеріал і методи.** Експеримент проведено на 144 статевозрілих білих безпородних щурах обох статей, які утримувалися на звичайному раціоні у віварії (з попереднім двотижневим карантинном). Застосовані препарати: циклофосфамід ("Київмедпрепарат" ОАО, Україна), бензофуурокаїн ("Аллерген ФГУП", Росія), метилурацил ("Монофарм", Україна). Дев'ять тварин – контрольна група (К). Тваринам експериментальних груп одноразово внутрішньоочеревинно вводили циклофосфамід з розрахунку 1270 мг/кг (для отримання ізоєфективної дози для цього виду експериментальних тварин). Перша група (45 щурів) – дослідження впливу циклофосфаміду на кількість та розташування сполучної тканини. Щурам іншої групи (45 тварин) через 6 годин пі-

сля введення циклофосфаміду внутрішньоочеревинно вводили бензофуурокаїн з розрахунку 63,5 мг/кг – дослідження морфологічного підтвердження корекції бензофуурокаїном змін сполучної тканини тонкої кишки. 45 щурам третьої групи через 6 годин після введення циклофосфаміду внутрішньошлунково через полімерну трубку вводили метилурацил у водному розчині з розрахунку 10 мг/кг – дослідження впливу метилурацилу на структуру та кількість сполучної тканини у тонкій кишці. Процедуру повторювали щодоби 4 рази. Виведення з експерименту здійснено згідно вимогам до евтаназії передозуванням наркозу з кожної серії по 9 щурів через 1, 2, 3, 7 та 30 діб після введення цитостатика. Для морфологічного дослідження зрізи тонкої кишки фарбували за Ван-Гізона. Морфометрично обраховували питому вагу сполучної тканини. Морфометричний аналіз проводили із застосуванням пакету програм "Promorph Paradise". Статистична обробка отриманих результатів проведена в пакеті програм "STATISTICA5.5" з використанням параметричних методів дослідження.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Основна частина сполучної тканини у препаратах контрольної групи щурів розміщувалася у підслизовій основі, також волокна її були розташовані у ворсинці та у власній пластинці слизової оболонки. Питома вага сполучної тканини становила  $3,13 \pm 0,41\%$ .

При дослідженні препаратів тонкої кишки щурів, що одну добу знаходилися в умовах дії циклофосфаміду, візуально не було відмічено особливостей у кількості сполучної тканини та розташуванні її у стінці кишки порівняно з групою ко-

нтролю. Зменшення питомої ваги сполучної тканини до  $2,12 \pm 0,52\%$  (таблиця), на наш погляд, викликане збільшенням загальної площі стінки порожньої кишки у зв'язку з набряком.

Питома вага сполучної тканини у групі щурів, що знаходилися під впливом циклофосфаміду та бензофуорокаїну впродовж доби, становила  $2,2 \pm 0,73\%$ , у групі, де у якості модифікатора токсичності застосовувався метилурацил упродовж доби, –  $2,15 \pm 0,71\%$ , що менше, ніж у групі контролю ( $3,13 \pm 0,41\%$ ) (див. табл.). Сполучна тканина у групі однодобового впливу як бензофуорокаїну, так і метилурацилу візуально мала більш пухке розташування волокон, ніж у контролі.

У препаратах тонкої кишки щурів, що дві доби знаходилися під впливом циклофосфаміду сполучна тканина була представлена колагеном майже у нормальній кількості –  $3,78 \pm 0,43\%$  (див. табл.).

Розташування сполучної тканини у групах, де у якості протекторів застосовано бензофуорокаїн (ЦБ2) та метилурацил (ЦМ2) та виводили з експерименту через дві доби, було подібне до такого у групі дводобового впливу циклофосфаміду без протекторів (Ц2) – волокна були розташовані пухко, кінці дещо розмиті. Питома вага теж була ближчою до значень групи Ц2 та становила для групи ЦБ2 –  $3,61 \pm 0,50\%$ , для групи ЦМ2 –  $3,75 \pm 0,42\%$  (див. табл.).

Сполучна тканина у тонкій кишці щурів, що три доби знаходилися під впливом циклофосфаміду, розташовувалася у вигляді пухких, вільних колагенових волокон. Питома вага сполучної тканини порівняно з попередніми термінами мала більшій значення –  $5,37 \pm 0,60\%$ .

Сполучна тканина у групі тридобового впливу циклофосфаміду та бензофуорокаїну (ЦБ3) була досить пухко розташована та питома вага її мала тенденцію до зростання ( $4,64 \pm 0,40\%$ ), що було більше, ніж у контролі, але менше, ніж у групі впливу цитостатика без захисту (Ц3). Сполучна тканина у порожній кишці щурів групи тридобового впливу циклофосфаміду під захистом метилурацилу (ЦМ3) мала вигляд розмитих на кінцях волокон, які розташовувалися не щільно, та основна частина їх становила підслизову основу. Питома вага сполучної тканини у цій групі ( $5,23 \pm 0,62\%$ ), була більше контрольних показників та майже дорівнювало таким у групі Ц3.

Через сім діб після одноразового введення циклофосфаміду (Ц7) сполучна тканина у тонкій кишці щурів мала вигляд вільнорозташованих розмитих на кінцях колагенових волокон, питома вага її мала тенденцію до подальшого зростання

та становила  $7,45 \pm 0,82\%$ .

У групі семидобової експозиції дії циклофосфаміду та бензофуорокаїну (ЦБ7) сполучна тканина була розташована пухко, та рідко виходила за межі підслизової основи. Питома вага її помітно зменшилася порівняно з попереднім терміном та становила  $2,28 \pm 0,52\%$ .

Картина розташування сполучної тканини у тонкій кишці щурів групи семидобового впливу циклофосфаміду та метилурацилу (ЦМ7) була неоднорідна – місцями волокна щільно прилягали одне до іншого, виявлялися ділянки й вільного їх розташування, іноді ми спостерігали розмиття волокон на кінцях. Питома вага сполучної тканини становила  $5,38 \pm 0,94\%$ , що було більше, ніж у контрольній групі, але менше цього показника у групі Ц7.

У всіх шарах тонкої кишки відмічене проникнення сполучної тканини у складові стінки навіть через 30 діб після введення циклофосфаміду (Ц30). Питома вага сполучної тканини була більше такої у контролі ( $3,13 \pm 0,41\%$ ) та становила  $5,36 \pm 0,98\%$ .

Розташування сполучної тканини у тонкій кишці щурів групи тридцятидобового впливу циклофосфаміду та бензофуорокаїну (ЦБ30) було подібне до такого у контрольній групі тварин – волокна лежали помірно пухко у межах підслизової основи. Питома вага її склала  $2,81 \pm 0,60\%$ , що вірогідно не вирізняється від показника контролю.

Сполучна тканина у порожній кишці щурів групи тридцятидобового впливу циклофосфаміду та метилурацилу (ЦМ30) була неоднорідна – іноді мала картину ідентичну до такої у контрольній групі тварин, та у частині препаратів ми спостерігали проникнення її за межі підслизової основи. Питома вага її дорівнювала  $4,18 \pm 0,90\%$ , що було менше ніж у групі Ц30, але більше контролю.

Сполучна тканина у стінці тонкої кишки в умовах дії циклофосфаміду у перший день спостереження має мінімальну питому вагу, на нашу думку, за рахунок набряку та збільшення питомої ваги інших компонентів тканини. На сьому добу відмічені максимальні значення питомої ваги сполучної тканини ( $7,45 \pm 0,82\%$ ). На тридцяті добу відносна кількість сполучної тканини була наближеною до показника контрольної групи та залишалася на 71% більшою його.

При застосуванні бензофуорокаїну у якості протектора токсичної дії циклофосфаміду помірно збільшена порівняно з контролем питома вага сполучної тканини зберігалася впродовж перших трьох діб дослідження ( $4,64 \pm 0,40\%$  на третю добу). На сьому добу цей показник ( $2,28 \pm 0,52\%$ )

Таблиця

Питома вага сполучної тканини (%) у стінці тонкої кишки щурів в умовах дії циклофосфаміду, циклофосфаміду поєднано з бензофуурокаїном, циклофосфаміду поєднано з метилурацилом (контроль – 3,13±0,41%)

Введені препарати	1 доба	2 доби	3 доби	7 діб	30 діб
Циклофосфамід	2,12±0,52	3,78±0,43	5,37±0,60	7,45±0,82	5,36±0,98
Циклофосфамід+Бензофуурокаїн	2,2±0,73	3,61±0,50	4,64±0,40	2,28±0,52	2,81±0,60
Циклофосфамід+Метилурацил	2,15±0,71	3,75±0,42	5,23±0,62	5,38±0,94	4,18±0,90

не мав вірогідної різниці з таким у контрольній групі, що ми пояснили нормалізацією кількості сполучної тканини на тлі наявності залишкових проявів набряку. Меншу кількість сполучної тканини ми пояснюємо меншою кількістю зруйнованих (некротизованих) цитостатиком клітин, що підтверджується результатами морфологічного дослідження.

Питома вага сполучної тканини у тонкій кишці в умовах дії циклофосфаміду та метилурацилу на сьому добу досягала максимальних значень (5,38±0,94%) та на тридцять (4,18±0,90%) – немала вірогідної різниці з показником контрольної групи (3,13±0,41%).

**Висновки.** 1. При дії бензофуурокаїну та метилурацилу на тлі застосування циклофосфаміду заміщення структурних елементів тонкої кишки сполучною тканиною відбувається у менших обсягах, ніж без застосування модифікаторів токсичності.

2. Після одноразового введення циклофосфаміду питома вага сполучної тканини на тридцять добу більша ( $p<0,05$ ) на 71%, ніж у контролі. Під впливом метилурацилу питома вага сполучної тканини на тридцять добу є відновленою. 3. Під впливом бензофуурокаїну питома вага сполучної тканини у стінці тонкої кишки щурів тільки на третю добу має вірогідну ( $p<0,05$ ) різницю (на 48% більша) з показниками контролю, на сьому добу показники питомої ваги сполучної тканини повертаються до значень контрольної групи.

**Перспективи подальших досліджень.** При підборі модифікаторів токсичності циклофосфаміду необхідно застосовувати препарати, що мають проти склеротичну дію. Бензофуурокаїн та метилурацил можуть бути застосовані у клінічних дослідженнях, як модифікатори токсичності цитостатичної терапії.

### Список використаної літератури

1. Оганова М.А. Влияние циклофосфамида на изменение гистоморфологической структуры семенников на фоне действия кислоты феруловой в сравнении с мексидолом и деринатом / М.А. Оганова, Л.Е. Назарова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2009. – Вып. 64. – С. 479-481.
2. Поражения желудочно-кишечного тракта у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию / И.А. Королева, Л.З. Вельшер, А.Н. Казюлин [и др.] // Опросы онкологии. – 2010. – № 2. – С. 206-209.
3. Факторы риска и частота токсического поражения желудочно-кишечного тракта при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы / Е.В. Гайдамака, А.Н. Казюлин А.Н. Кучерявый [и др.] // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. – 2007. – № 226. – С. 1-7.
4. Луницина Ю.В. Язвенно-некротический стоматит на фоне острых лейкозов / Ю.В. Луницина, О.В. Сысоева, С.И. Токманова // Рос. стоматолог. ж. – 2008. – № 6. – С. 46-47.
5. Пространственная реорганизация гепатоцитов при действии циклофосфамида / О.П. Молодых, Е.Л. Лушникова, Л.М. Непомнящих [и др.] // Fundamental Research. – 2011. – № 10. – С. 324-328.
6. Сорокина Ю.А. Ультроструктурная реорганизация и стереологический анализ печеночной дольки крыс при действии циклофосфамида: автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук: 14.03.02 "Патологическая анатомия", 03.03.04 "Клеточная биология, цитология, гистология" / Ю.А. Сорокина. – Новосибирск, 2010. – 25 с.
7. Феценко Ю.И. Идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация, дифференциальная диагностика / Ю.И. Феценко, В.К. Гаврисюк, Н.Е. Моногарова // Укр. пульмонолог. ж. – 2007. – № 2. – С. 5-11.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ЦИКЛОФОСФАМИДА И КОРРЕКЦИЯ ИХ БЕНЗОФУРОКАИНОМ И МЕТИЛУРАЦИЛОМ**

**Резюме.** Результаты экспериментального исследования доказывают влияние циклофосфамида на изменения количества и расположения соединительной ткани в стенке тонкой кишки крыс. При применении в качестве модификатора токсичности бензофурокаина количество и расположение соединительной ткани восстанавливаются на седьмые сутки, при применении метилурацила – на тридцатые.

**Ключевые слова:** циклофосфамид, тонкая кишка, соединительная ткань, бензофурокаин, метилурацил.

**MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE CONNECTIVE TISSUE OF THE SMALL INTESTINE OF RATS UNDER THE ACTION OF CYCLOPHOSPHAMIDE AND THEIR CORRECTION WITH BENZOFUROKAIN AND METHYLURACYL**

**Abstract.** Experimental results demonstrate the effect of cyclophosphamide on the changes in the number and location of the connective tissue in the wall of the small intestine of rats. When used as a modifier of toxicity benzofurokain number and arrangement of connective tissue recovered on the seventh day, when applying methyluracil – on the thirtieth.

**Key words:** cyclophosphamide, small intestine, connective tissue, benzofurokain, methyluracil.

M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsya)

Надійшла 12.05.2015 р.

Рецензент – проф. Давиденко І.С. (Чернівці)