

УДК: 611.41:061

В.М. Волошин**ЕФЕКТИ ІНГАЛЯЦІЙНОГО ВПЛИВУ ЕПІХЛОРОГІДРИНА НА ОРГАНОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ ТИМУСА БІЛИХ ЩУРІВ ПЕРІОДУ ВИРАЖЕНИХ СТАРЕЧИХ ЗМІН***Державний заклад «Луганський державний медичний університет»*

Волошин В.М. Ефекти інгаляційного впливу епіхлоргідрину на органоетричні показники тимуса білих щурів періоду виражених старечих змін // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 37-39.

У презентованій статті наводяться дані про розміри та масу тимуса білих лабораторних щурів самців після інгаляційного впливу епіхлоргідрину. У дослідженні використовували тварин з початковою масою тіла 300-330 г. Щури знаходилися в умовах впливу епіхлоргідрину у концентрації 10 мг/м³ протягом 60 днів. Через 1 та 7 днів після припинення дії епіхлоргідрину абсолютна маса тимуса склала 301,83 мг та 296,00 мг, що відрізнялося від контрольних значень на 13,68% (p=0,018) та 7,40% (p=0,427) відповідно. Через 60 днів після припинення дії епіхлоргідрину довжина органу була на рівні 12,42 мм, що відрізняло її від контролю на 4,02% (p=0,209). Результати дослідження показують, що вплив епіхлоргідрину викликає явища акцидентальної інволюції тимуса.

Ключові слова: тимус, розмір, маса, епіхлоргідрин, токсичність.

Волошин В.Н. Эффекты ингаляционного влияния эпихлоргидрина на органоетрические показатели тимуса белых крыс периода выраженных старческих изменений // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 37-39.

В статье представлены данные о размерах и массе тимуса белых лабораторных крыс самцов после ингаляционного влияния эпихлоргидрина. В исследовании использовали животных с исходной массой тела 300-330 г. Крысы находились в условиях влияния эпихлоргидрина в концентрации 10 мг/м³ в течение 60 дней. Через 1 и 7 дней после прекращения действия эпихлоргидрина абсолютная масса тимуса составила 301,83 мг и 296,00 мг, что отличалось от контроля на 13,68% (p=0,018) и 7,40% (p=0,427) соответственно. Через 60 дней после прекращения действия эпихлоргидрина длина органа была на уровне 12,42 мм, что отличало ее от контроля на 4,02% (p=0,209). Результаты исследования показывают, что влияние эпихлоргидрина вызывает явления акцидентальной инволюции тимуса.

Ключевые слова: тимус, размер, масса, эпихлоргидрин, токсичность.

Voloshin V.N. The effects of epichlorohydrin inhalation on the organometric data of the old white rat thymus // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 37-39.

The article presents data on the size and weight of the thymus gland of male white laboratory rats after inhalation exposure of epichlorohydrin. Animals used in the study had initial body weight of 300-330 g. Rats were under the influence of epichlorohydrin concentration of 10 mg/m³ to 60 days. Absolute weight of the thymus of rats exposed to epichlorohydrin was 301.83 mg and 296.00 mg. It is lesser the control at 13.68% (p = 0.018) and 7.40% (p = 0.427), respectively. 1 and 7 days after the termination of exposure the length of the thymus was 12.42 mm, that is different from control data at 4.02 % (p = 0.209). Data of the study shows that epichlorohydrin resulted involution of the thymus.

Key words: thymus, size, weight, epichlorohydrin, toxicity.

Імунний стан тимуса, як одного з первинних лімфоїдних органів, змінюється в залежності від таких чинників, як вік, спадковість, характер харчування, рівень активності стресових чинників, гормональний статус організму, а також вплив ксенобіотиків та ін. Всі перераховані фактори приводять до різного ступеня змін органоетричних показників (розміри та відносна маса) та гістологічної будови загруднинної залози. Дані щодо нормального розвитку тимуса людини та тварин широко висвітлені у літературі [1, 2, 3]. Поряд з цим досить велика кількість робіт присвячена вивченню морфології цього органу за умов впливу на організм різних чинників, у тому числі – хімічних [6, 7].

Епіхлоргідрин (CH₂Cl-CH-CH₂, 1-хлор-2,3-епоксіпропан, хлорметілоксиран) – це високореактивна хімічна сполука, масове виробництво якої почалося з 1957 року компанією Dow Chemical Company (США). Сьогодні ця компанія є лідером у виробництві епіхлоргідрину з потужністю понад 450000 тон на рік на заводах в містах Фріпорт (Техас, США) та Штаде (Німеччина).

В чистому вигляді епіхлоргідрин – це прозора, безбарвна рідина. Наявність епоксидного кільця і атома хлору в його молекулі дозволяє епіхлоргідрину приймати участь у різних хімічних реакціях. Ця універсальність епіхлоргідрину робить його використання широко розповсюдженим у якості проміжної хімічної речовини. Епіхлоргідрин застосовується у виробництві багатьох синтетичних

матеріалів [5], у тому числі епоксидних фенокси- та поліамідних смол, поліефірних виробів з гуми, синтетичного гліцерину, пластифікаторів (для пластифікації трупного матеріалу), фарб, емульгаторів, мастильних матеріалів та клеїв [10].

Пошук літературних джерел щодо морфологічних робіт, присвячених дослідженню ефектів епіхлоргідрину на органи імунної системи, привів до висновку, що нечисельні роботи стосовно цього [8, 9] датовані другою половиною минулого століття. При цьому дані стосовно змін органоетричних показників тимуса обмежуються тільки терміном «атрофія».

Мета дослідження. Зважаючи на поширеність у побуті та виробництві епіхлоргідрину та незначну кількість робіт, які присвячені вивченню його впливу на органоетричний тимус, метою презентованого дослідження стало вивчення органоетричних показників тимуса щурів, які зазнавали впливу цієї хімічної речовини. Презентована робота виконана у відповідності з планом наукових досліджень ДЗ «Луганський державний медичний університет» та є частиною наукової теми кафедри анатомії людини «Морфогенез органів ендокринної, імунної та кісткової систем під хронічним впливом летучих компонентів епоксидних смол» (номер державної реєстрації – 0109U004615).

Матеріал і методи дослідження. Робота виконана на 60 білих лабораторних щурах-самцях періоду виражених старечих змін з початковою масою

тіла 300-330 г. Тварин отримували з віварію ДЗ «Луганський державний медичний університет». Дослідження проводилося у відповідності до етичних норм та рекомендацій щодо гуманізації роботи з лабораторними тваринами, які відображені у «Європейській конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1985). Тварини були розділені на контрольну (K_1) та експериментальну (I) серії (по 30 тварин в кожній). Серія I була створена для вивчення інгаляційного впливу епіхлоргідрину. Контрольні тварини знаходилися в умовах, відповідних до таких, що були створені для щурів I серії (за виключенням контакту з епіхлоргідрином).

Протягом експерименту щури знаходилися в клітках, в кожній з яких містилася група з 6 тварин. В кімнатах, де знаходилися тварини, температура повітря підтримувалася на рівні $22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ за відносної його вологості від 40% до 60%. Щури мали доступ до корму та води *ad libitum*, виключаючи періоди експозиції.

Щури I серії зазнавали впливу епіхлоргідрину у концентрації 10 мг/м^3 протягом 60 днів (5 годин/добу, 5 днів/тиждень). Такі умови створювалися за допомогою спеціальної установки, яка складається з (1) затравочної камери, (2) камери, у якій створювалася необхідна концентрація діючої речовини, (3) датчика епіхлоргідрину та (4) допоміжного оснащення. Після закінчення вказаного терміну тварин виводили з експерименту шляхом дислокації шийних хребців під ефірним наркозом через 1, 7, 15, 30 та 60 днів (1, 2, 3, 4 та 5 групи відповідно), дотримуючись «Методичних рекомендацій з виведення лабораторних тварин з експерименту». Тимус після видалення ретельно відокремлювали від оточуючої жирової тканини та зважували на вагах ВЛА-200 з точністю до 1 мг. Таким чином отримували абсолютну масу органу. Відносну масу органу розраховували, як відношення абсолютної маси в мг до 100 г маси тіла щура.

Вивчали розміри тимуса – довжину, найбільшу ширину та найбільшу товщину. Для цього органи фотографували за допомогою Video Presenter SVP-5500, після чого отримані знімки переносились до комп'ютера, де за допомогою програми «Master of Morphology» [4] проводили органометрію тимуса з точністю до 0,1 мм. Масу тіла тварин визначали перед початком дослідження та безпосередньо перед виведенням з експерименту за допомогою лабораторних ваг з точністю до 1 г. Масу тимуса визначали одразу ж після їх видалення за допомогою лабораторних ваг ВЛР-200. Кількісні показники обробляли з застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 6.0». Достовірною вважали статистичну похибку менше 5% ($p < 0,05$). Критичним вважали t-критерій Ст'юдента – 2,23.

Результати дослідження та їх обговорення.

Маса тимуса щурів, які зазнавали впливу епіхлоргідрину, була нижче показників контролю у всіх групах спостереження. Через 1 та 7 днів після припинення дії чинника зазначений показник виявився на рівні 301,83 мг та 296,00 мг, що відрізнялося від контрольних значень на 13,68% ($p=0,018$) та 7,40% ($p=0,427$) відповідно. Продовження терміну виве-

дення тварин з експерименту до 15 та 30 днів привело до зниження середніх показників абсолютної маси тимуса до 261,50 мг та 252,17 мг. Ці значення були менше показників відповідних груп контрольної серії на 12,20% ($p=0,154$) та 12,59% ($p=0,022$). Щури, які були виведені з експерименту через 60 днів після припинення дії епіхлоргідрину, мали середній показник маси тимуса на рівні 243,17 мг, що нижче контрольних значень на 12,79% ($p=0,211$) (рис. 1).

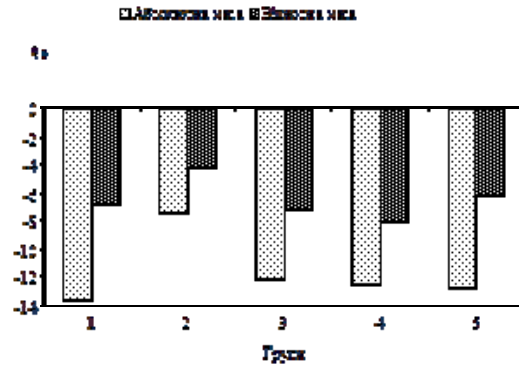


Рис. 1. Показники абсолютної та відносної маси тимуса старих тварин, які зазнавали впливу епіхлоргідрину, по відношенню до контролю.

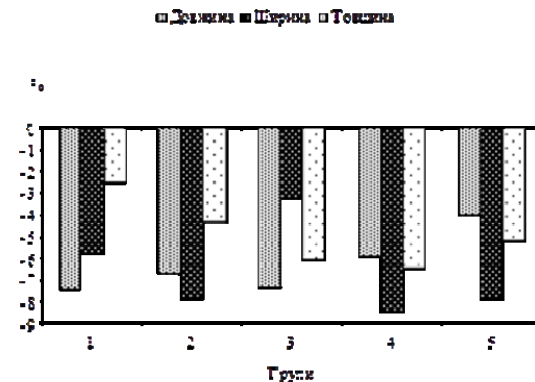


Рис. 2. Показники лінійних розмірів тимуса старих тварин, які зазнавали впливу епіхлоргідрину, по відношенню до контролю

Відносна маса тимуса щурів II серії, як і попередній показник, виявилася нижче контрольних значень у всіх досліджуваних групах. Тварини, які були виведені з експерименту через 1 та 7 днів після припинення дії епіхлоргідрину, мали зазначений показник на рівні 89,19 мг/100 г та 81,10 мг/100 г, що на 6,84% ($p=0,086$) та 4,13% ($p=0,620$) нижче значень контролю. В 3 та 4 групах тварин середній показник відносної маси тимуса склав відповідно 74,06 мг/100 г та 69,15 мг/100 г. Ці дані відрізнялися від контрольних значень на 7,25% ($p=0,016$) та 8,08% ($p=0,060$) у бік зменшення. Через 60 днів після припинення дії епіхлоргідрину відносна маса органу становила 69,29 мг/100 г, що на 6,19% ($p=0,386$) нижче значень відповідної групи контрольної серії (див. рис. 1).

Середній показник довжини тимуса щурів 1 та 2 груп, які зазнавали впливу епіхлоргідрину, становив відповідно 13,16 мм та 13,01 мм і був нижче контрольних значень на 7,39% ($p=0,056$) та 6,74% ($p=0,028$). Продовження терміну виведення тварин з експерименту до 15 та 30 днів привело до того,

що зазначений показник становив 12,53 мм та 12,12 мм. Ці дані також виявилися нижче показників відповідних груп контрольної серії відповідно на 7,32% ($p=0,025$) та 5,90% ($p=0,312$). Через 60 днів після припинення дії епіхлоргідрину середній показник довжини органу був на рівні 12,42 мм, що відрізняло його від контрольних значень на 4,02% ($p=0,209$) (рис. 2).

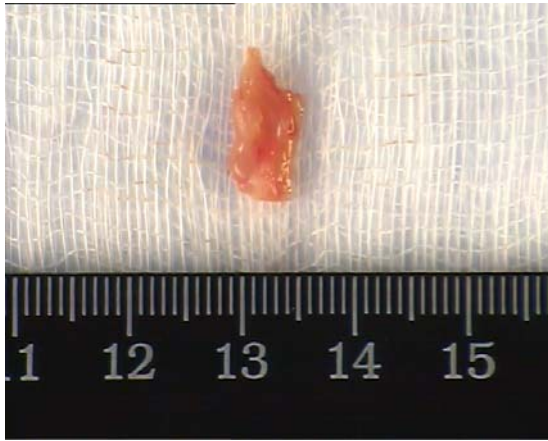


Рис. 3. Тимус старого щура 5 групи контрольної серії.

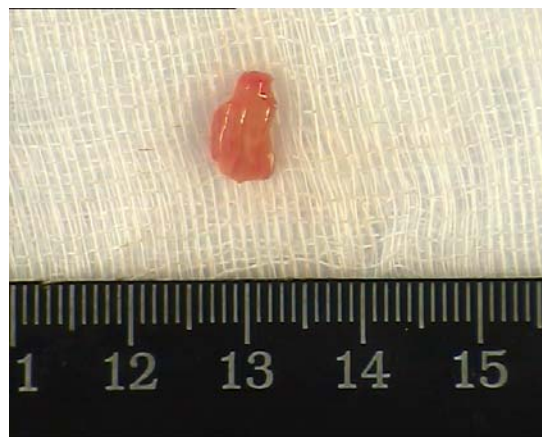


Рис. 4. Тимус старого щура 5 групи серії I.

Ширина тимуса, як і його довжина, виявилася нижче контрольних значень у всіх групах спостереження. Через 1 та 7 днів після припинення дії епіхлоргідрину зазначений показник виявився на рівні 8,49 мм та 8,05 мм, що на 5,77% ($p=0,325$) та 7,89% ($p=0,306$) нижче даних, які ми отримали у відповідних групах контрольної серії тварин. Продовження терміну виведення тварин з експерименту до 15 та 30 днів привело до зменшення показників ширини тимуса до 8,20 мм та 7,42 мм. Ці дані відрізнялися від контрольних значень відповідно на 3,19% ($p=0,466$) та 8,40% ($p=0,134$). В 5 групі середній показник ширини тимуса виявився на рівні 7,14 мм, що відрізняло його від значень відповідної групи контрольної серії на 7,87% ($p=0,286$) у бік зменшення.

Середній показник товщини тимуса щурів, які були виведені з експерименту через 1 та 7 днів після припинення дії епіхлоргідрину, становив відповідно 1,92 мм та 1,56 мм, що було нижче контрольних значень на 2,54% ($p=0,536$) та 4,29% ($p=0,138$). Тварини 3 та 4 груп, які зазнавали впливу епіхлоргідрину, мали середній показник ширини органу на рівні 1,39 мм та 1,59 мм. Ці дані відрізнялися від значень відповідних груп контрольної серії на 6,08% ($p=0,393$) та 6,47% ($p=0,028$). Продовження терміну виведення тварин з експерименту до 60 днів привело до зменшення зазначеного показника до 1,47 мм, що відрізнялося від значень контрольної серії на 5,16% ($p=0,261$) у бік зменшення (рис. 3, рис. 4).

Висновки: (1) У тварин, які зазнавали впливу епіхлоргідрину, спостерігаються явища акцидентальної інволюції тимуса. (2) Термін виведення тварин з експерименту значно не впливає на різницю між морфометричними показниками тварин експериментальної та контрольної серії.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження планується провести з метою вивчення мінливості форми тимуса щурів різних вікових груп, як у нормі, так і під дією летких компонентів епоксидних смол.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Волошин Н.А. Тимус новорожденных / Н.А. Волошин, Е.А. Григорьева. Запорожье, 2011. – 154 с.
2. Кащенко С.А. Современные представления о строении тимуса / С.А. Кащенко, А.А. Захаров // Перспективы медицины та біології. – 2010. – Т. II, №1. – С. 22-32.
3. Ковешников В.Г. Функциональная морфология органов иммунной системы / В. Г. Ковешников, Е. Ю. Бибики. Луганск: «Виртуальная реальность», 2007. – 172 с.
4. Овчаренко В.В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Master of Morphology» / В.В.Овчаренко, В.В. Маврич // Свід. про реєстрацію авт. права на винахід № 9604, дата реєстрації 19.03.2004.
5. Овчарова А.В. Рапзработка технологии получения эпихлоргидрина: Автореф. дисс. ... кандидата хим. наук / РХТУ им. Д.И. Менделеева. - Москва, 2012. – 16 с.
6. Сікора В.З. Уразливість органів імунної системи гризунів до експозиції токсикантів протягом онтогенезу / В.З. Сікора // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т.10, №2. – С. 133-136.
7. Elmore S.A. Enhanced Histopathology of the Thymus / S.A. Elmore // Toxicologic Pathology. — 2006. — Vol.34. — P. 656 -665.
8. Epichlorohydrin - subchronic studies I. A 90-day inhalation study in laboratory rodents / J.F. Quast, J.W. Henck, B.J. Postma [et al.] // 8D Submission. - 1979. - Microfiche No. 206200.
9. Shumskaya N.I. Evaluation of the sensitivity of integral and specific indices during acute epichlorohydrin poisoning / N.I. Shumskaya, N.M. Karamzina, M.Ya Savina // Tokiskol. Prom. Khim. Vesh. – 1971. – Vol.12. - P. 33-44.
10. Synthesis and properties of biobased epoxy resins. Part 1. Glycidylation of flavonoids by epichlorohydrin / H. Nouailhas, C. Aouf, C. Le Guerneve [et al.] // Polymer Chemistry. – 2011. – Vol.49(10). – P. 2261-2270.

Надійшла 17.03.2013 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін