

УДК 619:615.281.8

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ ТРИАЗАВИРИНА

РЕШЕТНИКОВА Татьяна Ивановна

кандидат ветеринарных наук, доцент

Национальный исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарева
г. Саранск, Россия

В статье рассматривается вопрос хронического воздействия, в течении 30 дней, противовирусного препарата «Триазавирин» на гистологические структуры внутренних органов и их изменения у лабораторных животных – мышей. Изучаются гистологические изменения в структуре таких органов, как желудок, брыжеечные лимфатические узлы, печень, почки, легкие, тимус, селезенка, яичники, семенники. Проведенный эксперимент показал, что длительное (30 дней) применение «Триазавирина» не привело к тяжелым осложнениям и летальному исходу мышей.

Ключевые слова: мыши, химиотерапевтический препарат, гистологическое строение, желудок, печень, почки, легкие, селезенка, тимус, брыжеечные лимфатические узлы, яичники, семенники.

Введение. Современная ветеринарная медицина характеризуется динамичным развитием и внедрением новых фармакологических средств – антибактериальных, противовирусных, иммуномодулирующих и других категорий препаратов. Наибольшую актуальность приобретают лекарственные средства с прямым противовирусным действием, поскольку использование вакцинных биопрепаратов не позволяет в полной мере решить все технологические проблемы животноводства и обеспечить надёжную защиту поголовья от инфекционных агентов. Регулярно ведутся целенаправленный поиск и апробация инновационных противовирусных соединений, при этом химиотерапевтические средства проходят комплексную экспериментальную проверку и тестирование по широкому спектру показателей [1; 3; 4; 9; 14].

Важным исследованием является анализ гистологических структур при применении новых лекарственных средств, причем важен длительный прием и развитие долгосрочных отклонений со стороны основных внутренних органов, таких как желудок, кишечник, печень, почки, легкие, селезенка, половая система – яичники, семенники. Исследования в данном направлении являются базовыми при тестировании новых лекарственных препаратов и субстанций [2; 5; 6; 7; 8; 10; 11; 12; 13].

Материалы и методы исследований.

Исследования проводились в период с 2018 по 2026 гг.

Для проведения доклинических исследований использовались лабораторные мыши, содержащиеся в виварии при медицинском институте «МГУ им. Н.П. Огарева», в экспериментально-биологической клинике, в «лаборатории токсикологии и фармакологии новых лекарственных веществ», часть работ проводилась в блоке «лаборатории цитологии, гистологии и эмбриологии». Так же исследования проводились на базе кафедры физиологии и зоогигиены факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Ижевская ГСХА.

Для проведения опыта использовались лабораторные беспородные белые мыши. Условия содержания и кормления в период опыта были аналогичными и соответствовали нормативам. В эксперименте принимало участие 40 мышей, в возрасте 3 месяца, массой 25 г. Для проведения эксперимента методом аналогов сформировали две опытные группы – первая служила контролем, вторая использовалась для введения препарата. Группа № 1: 20 мышам один раз в сутки, внутривентрально, при помощи зонда с оливой, вводили 0,2 мл физиологического раствора в течение 30 дней. Группа № 2. В группу входило 20 голов мышей. Для определения хронической токсичности использовался препарат в разведении 40 мг/кг (1 мг) на одну голову, растворенный в 0,2

мл физиологического раствора. Мышам вводили внутривентриально, зондом, один раз в сутки, 30 дней подряд (таблица 1). Ежедневно

производились клинические наблюдения за состоянием подопытных мышей. Убой мышей подопытных групп производился на 31 день.

Таблица 1

СХЕМА ОПЫТА

№	Дозировка	Количество животных	Метод введения	Режим введения
1	0,2 мл физиологического раствора	20 мышей	Внутри-желудочный	Введение один раз в сутки, в течение 30 дней
2	40 мг/кг препарата «Триазавирин», растворенные в 0,2 мл физиологического раствора	20 мышей	Внутри-желудочный	Введение один раз в сутки, в течение 30 дней

Результаты исследований. При убое на 31 день эксперимента и анализе гистологической картины внутренних органов мышей, обнаружены изменения.

При проведении морфологической и гистологической оценки проб желудочной стенки, отобранных на 31-е сутки экспериментального периода, у подопытных животных зафиксированы незначительные дистрофические проявления в зоне поверхностно-ямочного эпителия. В частности, наблюдалась трансформация однослойного цилиндрического эпителия в кубический, а также обнаружены немногочисленные участки сращивания (десквамации) эпителиального слоя (рисунок 1). Кроме того, отмечено расширение

просвета желудочных желёз с формированием кистозных полостей различного диаметра и конфигурации, в которых присутствовал клеточный детрит либо белковые массы (рисунок 1).

В ходе работы установлено, что, несмотря на наличие биологических барьеров, в обычных условиях достаточно надёжно предохраняющих организм от проникновения чужеродных частиц, тридцатидневное поступление лекарственного средства через желудочно-кишечный тракт индуцирует изменения слизистой оболочки желудка. Эти изменения проявляются в форме слабовыраженной метаплазии эпителия и единичных дистрофических явлений в области желудочных желёз.

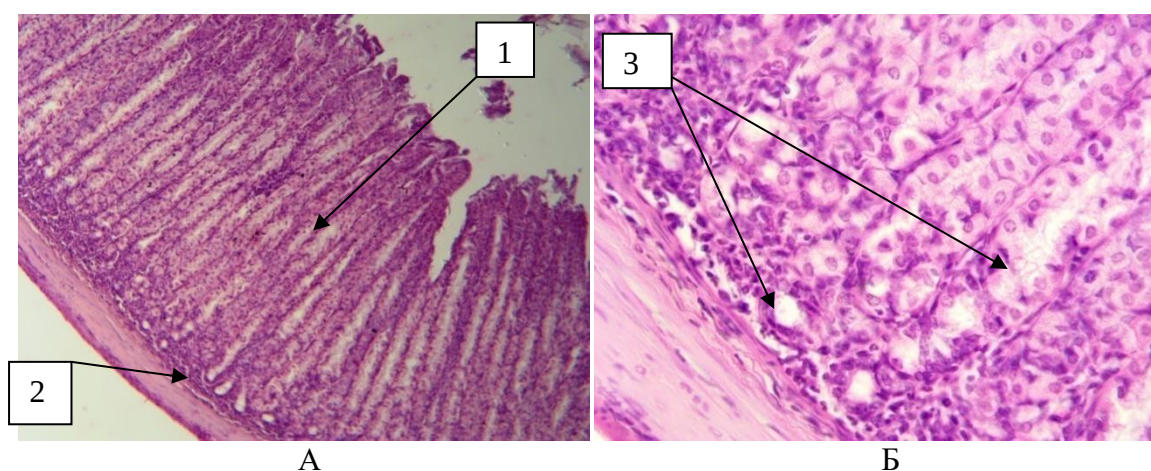


Рисунок 1. Желудок мыши

Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: А (об. $\times 10$, ок. $\times 10$), Б (об. $\times 40$, ок. $\times 10$).

1 – расширенные железы желудка; 2 – придонные участки желез; 3 – эпителий желез, кисты

Микроскопическое исследование выявило особенности клеточного состава коркового и мозгового слоёв паренхимы, которая образована лимфоидной и ретикулярной тканями (рисунок 2 А). В гистологических препаратах паренхима органа представлена преимущественно лимфоцитами разной величины. Благодаря рыхлому расположению иммунокомпетентных элементов в синусных пространствах

и тяжах мозгового вещества удаётся чётко дифференцировать клеточный пул лимфатического узла. В мозговом слое визуализируются ретикулярные клетки, лимфоциты различных размеров, макрофагальные элементы, плазмциты, а также эозинофильные гранулоциты (рисунок 2 Б). Существенных морфологических отклонений при гистологической оценке не зафиксировано.

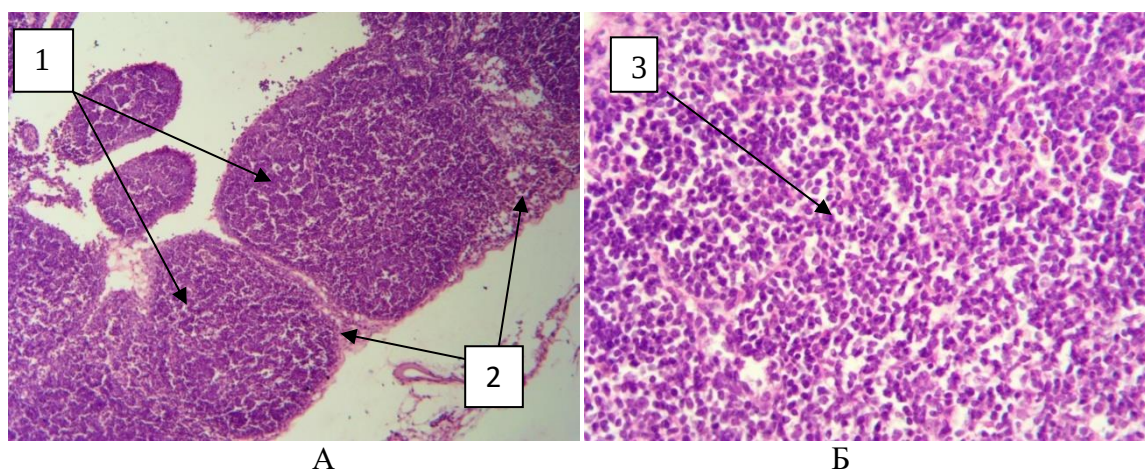


Рисунок 2. Брыжеечный лимфатический узел мыши

Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: А (об. $\times 10$, ок. $\times 10$), Б (об. $\times 40$, ок. $\times 10$).

1 – мозговое вещество, фолликулы; 2 – корковое вещество, синус; 3 – лимфоциты

При микроскопической оценке лёгочной ткани выявляются утолщение и слабо выраженный отёк межальвеолярных перегородок. В капиллярном русле альвеол отмечается наличие крови. На отдельных участках слизистой оболочки наблюдается лимфогистиоцитарная инфильтрация. Слизистые оболочки

бронхов среднего и мелкого калибра умеренно инфильтрированы лимфоидными элементами, встречаются единичные макрофаги. Зафиксировано утолщение бронхиальных стенок, отёчные явления, а также полнокровие отдельных капилляров и альвеол (рисунок 3. А, Б).

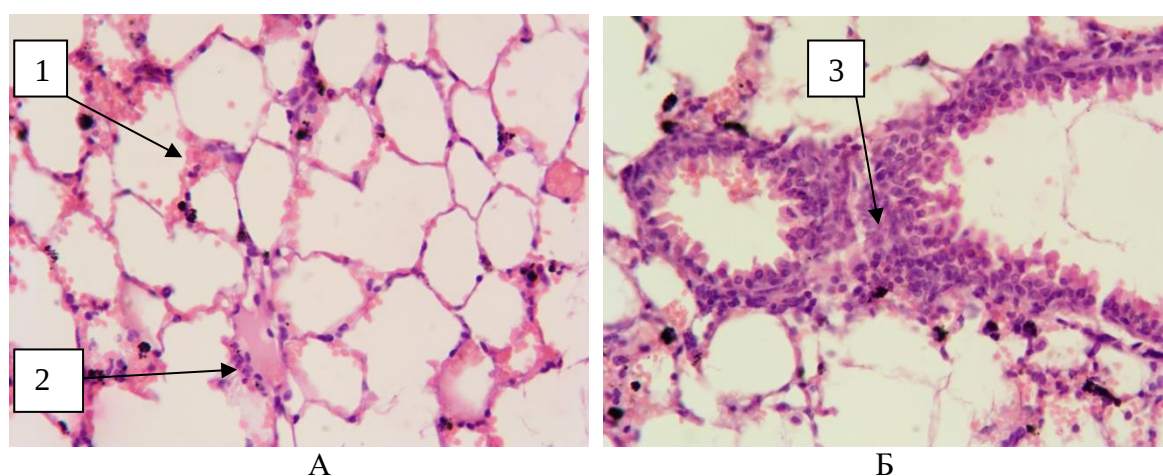


Рисунок 3. Легкое мыши

Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: А (об. $\times 10$, ок. $\times 10$), Б (об. $\times 40$, ок. $\times 10$).

1 – отечная альвеола легкого; 2 – альвеола заполненная кровью;

3 – бронхиолы с лимфоидными клетками

Микроскопическое исследование выявило, что паренхиматозная ткань сохраняет дольчатое, балочное и дольковое строение. Гепатоциты, формирующие печёночные перекладины, имеют многоугольную форму. Соединительнотканые септы, разделяющие дольки, выражены незначительно. Трабекулы ориентированы радиально, сопровождаются хорошо заметными синусоидными капиллярами, причём межтрабекулярные промежутки сужены. В

перидольковом пространстве определяются триады, а также междольковые сосуды, которые расширены и умеренно наполнены кровью. В цитоплазме гепатоцитов обнаруживаются вакуоли, что расценивается как признак усиления функциональной активности органа (рисунок 4 Б). Изменения паренхимы печени соответствовали картине вакуольной дистрофии. Эти нарушения носили очаговый характер, тогда как сосудистые отклонения были минимальными.

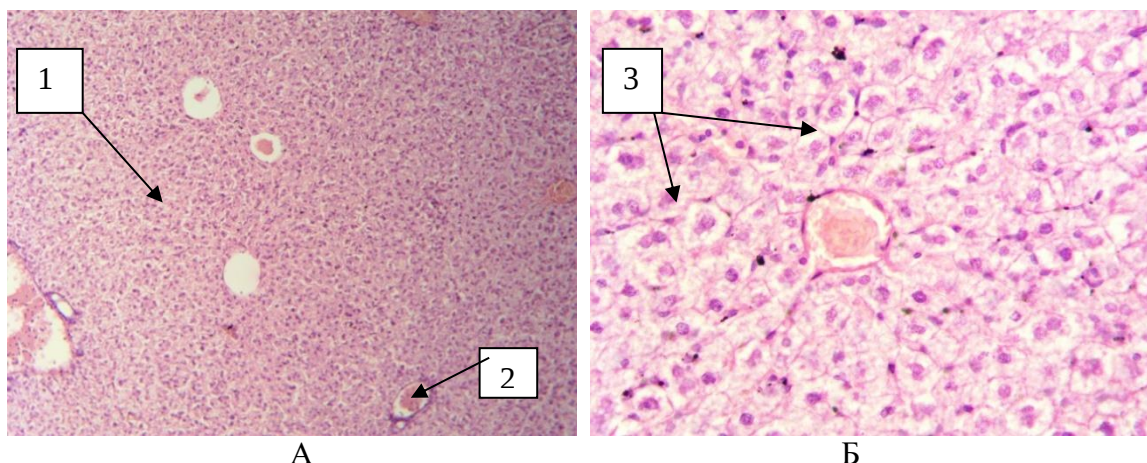


Рисунок 4. Печень мыши

Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: А (об. $\times 10$, ок. $\times 10$), Б (об. $\times 40$, ок. $\times 10$).

1 – долька печени; 2 – сосуды; 3 – гепатоциты с вакуолями

Селезёнка характеризуется незначительным увеличением размеров, её края несколько округлены. Белая пульпа представлена мелкими лимфоидными фолликулами, тогда как красная пульпа отличается незначительной степенью кровенаполнения. При гистологическом исследовании установлено, что все фолликулы имеют чётко очерченные контуры, содержат светлый герминативный

центр (рисунок 5 А, Б), а также обладают хорошо выраженной короной. Парафолликулярная зона лимфатического узла характеризуется рыхлым расположением лимфоцитов и ретикулярных клеток. Краевые синусы небольшие по размеру, однако отчётливо визуализируются. Капсула лимфатического узла сохраняет обычную незначительную толщину и легко отделяется от паренхимы.

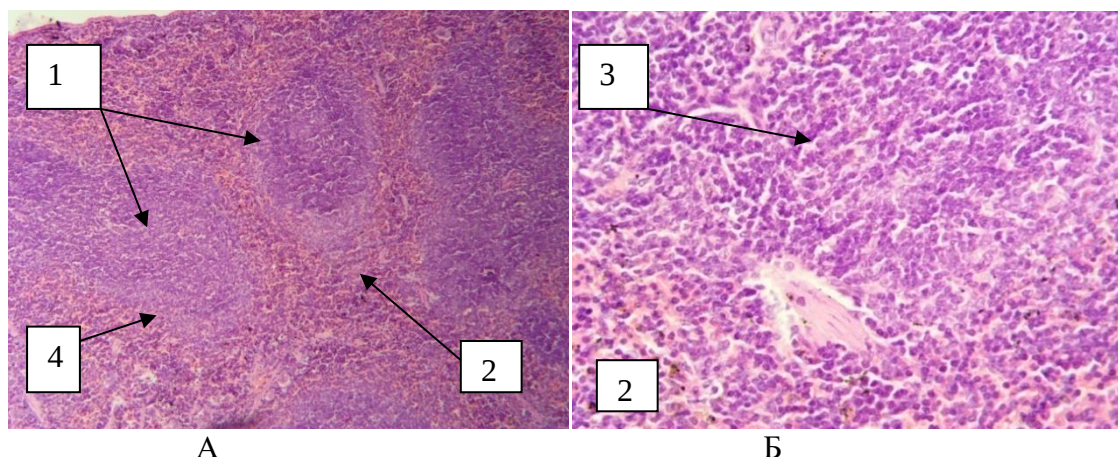


Рисунок 5. Гистологическая структура фолликулов селезенки мышей

Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: А (об. $\times 10$, ок. $\times 10$), Б (об. $\times 40$, ок. $\times 10$).

1 – лимфатический фолликул, 2 – корковое вещество, 3 – герминативный центр, 4 – корона фолликула

Хроническая интоксикация организма на ранних этапах вовлекает в патологический процесс почечную ткань. При гистологическом исследовании сохраняется чёткая дифференцировка коркового и мозгового слоёв, а также паренхиматозной структуры. В почеч-

ных клубочках капиллярные петли выглядят полнокровными, просвет капсулы незначительно расширен, кроме того, отмечается умеренное расширение канальцев нефронов (рисунок 6 А, Б, В, Г).

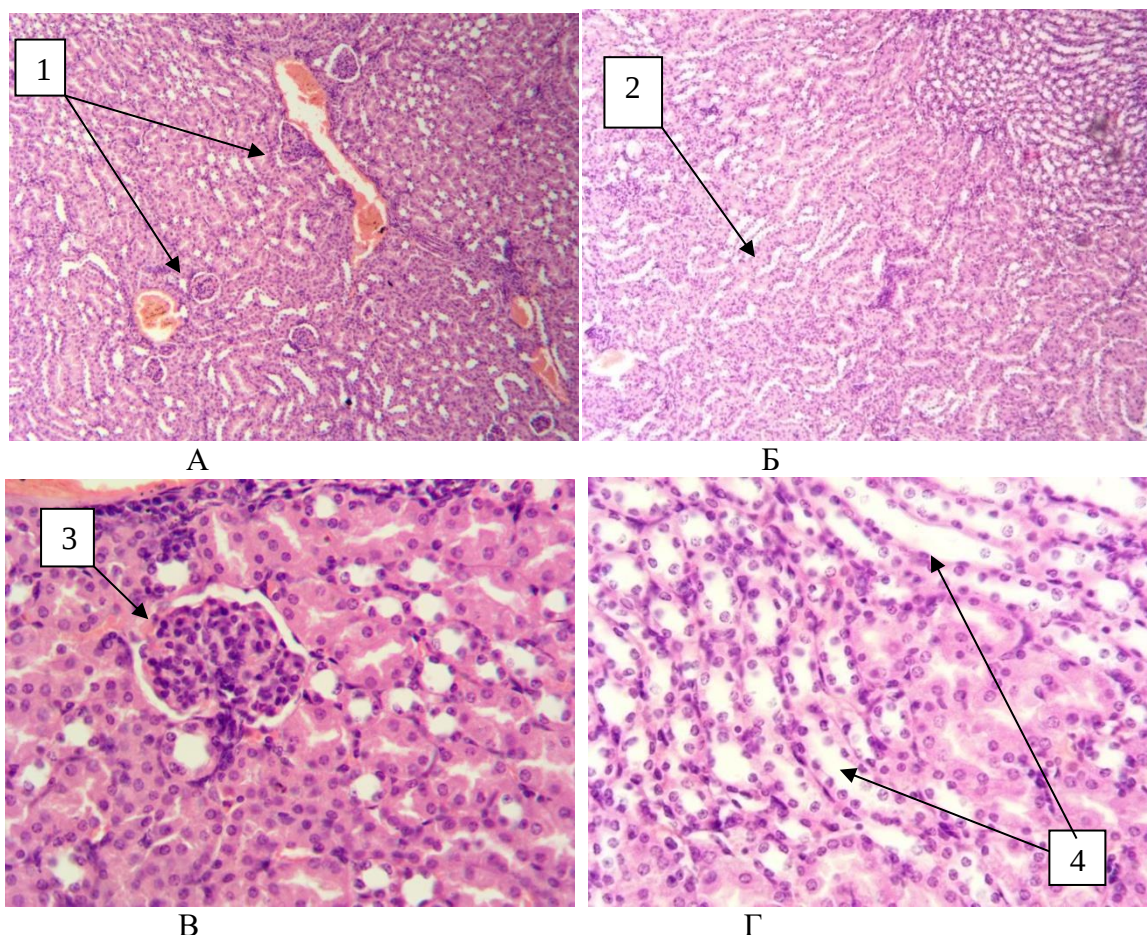


Рисунок 6. Почки мыши

Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: А, Б (об. $\times 10$, ок. $\times 10$), В, Г (об. $\times 40$, ок. $\times 10$).

1 – корковая зона почек с нефронами и сосудами; 2 – мозговая зона почек с канальцами;

3 –, гломерула с умеренно полнокровными сосудами;

4 – восходящее и нисходящее колено петли нефрона.

Тимус мыши включает две доли, каждая из которых покрыта соединительнотканной капсулой. В органе отчётливо дифференцируются корковое вещество (кортекс) и мозговое вещество (медулла). Последняя локализуется не только в центральной части тимуса, но и в виде отдельных островков в толще кортикального слоя. При этом вторичная лобуляция долей

отсутствует. Корковое вещество тимуса у мышей имеет упорядоченную структуру и по сути выполняет функцию дольчатого строения. В зоне кортико-медуллярной границы прослеживается множество кровеносных и лимфатических сосудов. В кортексе встречаются митотические фигуры. Существенных изменений в архитектонике тимуса не выявлено.

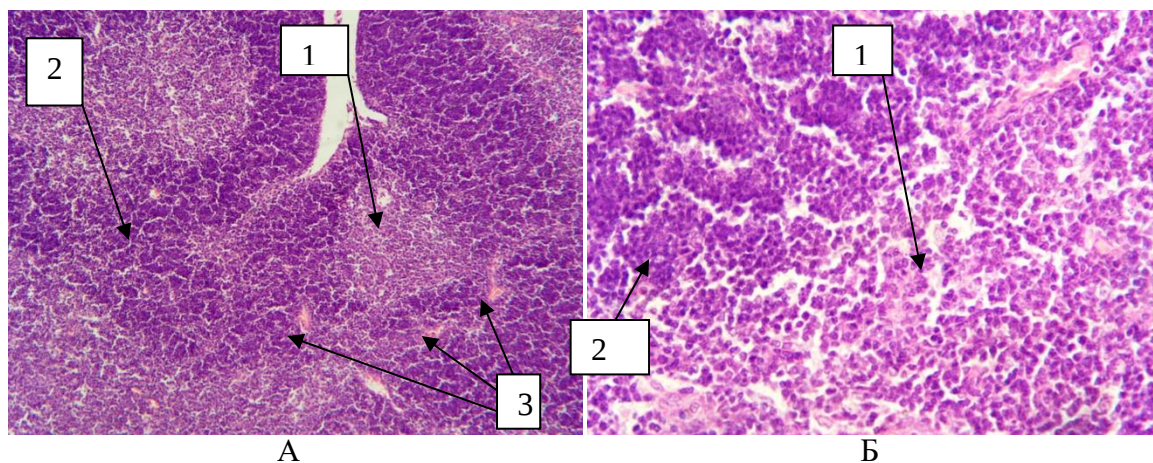


Рисунок 7. Тимус мыши

Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: А, Б (об. $\times 10$, ок. $\times 10$).
1 – медулла; 2 – кортекс, 3 – кровеносные сосуды

Гистологический анализ образцов яичников самок мышей, получавших препарат «Триазавирин» не выявил существенных структурно-функциональных нарушений. Морфологическое строение гонад лабораторных животных соответствовало физиологической норме, гисто-

логическая архитектура оставалась неизменной. Отклонений в соотношении коркового и мозгового вещества яичников не зафиксировано. Количество и качественные характеристики фолликулов, а также число жёлтых тел оставались в пределах нормативных значений.

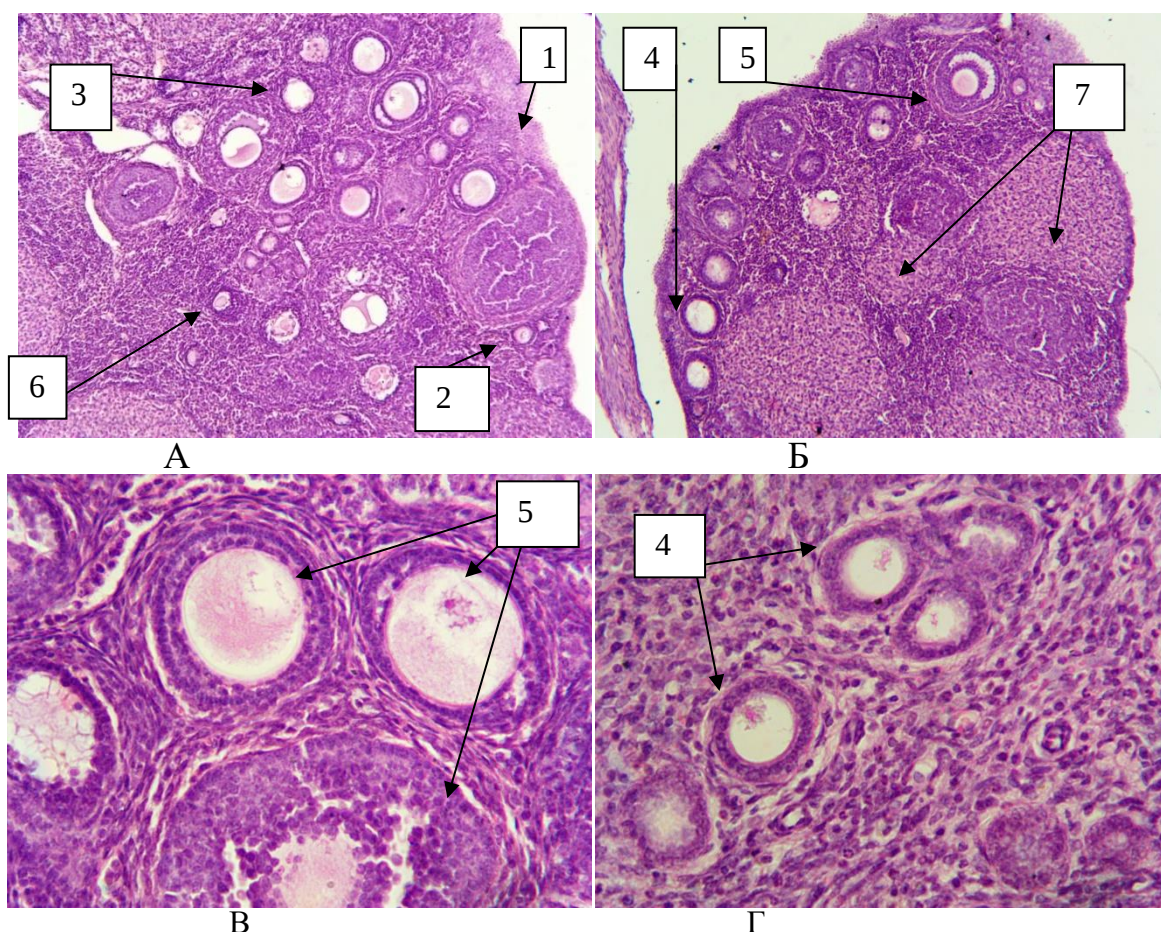


Рисунок 8. Яичник мыши

Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: А, Б (об. $\times 10$, ок. $\times 10$), В, Г (об. $\times 40$, ок. $\times 10$).

1 – герминативный эпителий; 2 – примордиальный фолликул;
3 – первичный (униламинарный) фолликул; 4 – вторичный (мультиламинарный) фолликул;
5 – третичный фолликул; 6 – атретическое тело; 7 – желтое тело.

Гистологическое строение семенников мышей-самцов является классическим: орган образован дольками, разделёнными междольковыми перегородками, которые сформированы тонкими коллагеновыми волокнами; между волокнами располагаются фиброциты и фибробласты. На поперечных срезах семенников видно, что паренхима представлена множеством извитых семенных канальцев небольшого диаметра, ориентированных в различных плоскостях. Эпителиосперматогенный слой плотно прилегает к стенке канальца и состоит из нескольких рядов сперматогенных клеток, полностью заполняющих его просвет (рисунок 9 А). Известно, что морфометрические параметры

служат индикатором реакции органа на меняющиеся условия внутренней и внешней среды. Отклонения гистоархитектоники семенников могут указывать на развивающиеся структурные перестройки на микроскопическом и ультрамикроскопическом уровнях. При этом эпителиосперматогенный слой извитых канальцев способен демонстрировать более выраженную реакцию на введение фармакологических средств в различные сроки наблюдения, что, вероятно, обусловлено более высокой митотической активностью его клеточных элементов по сравнению с окружающими неспециализированными тканями. Кроме того, не исключается отсроченный ответ органа на экзогенное воздействие.

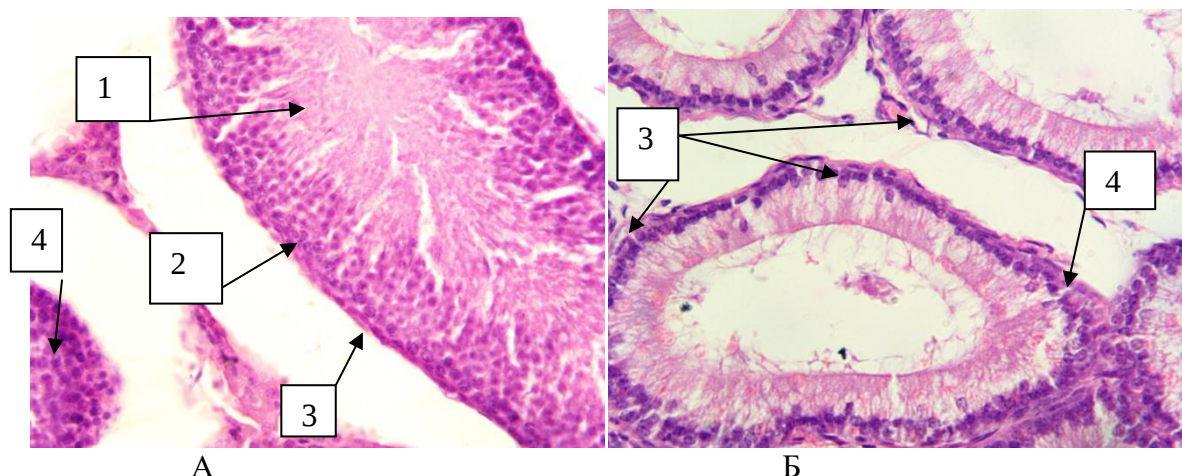


Рисунок 9. А – Семенник мыши, Б – придаток семенника
Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: А, Б (об. $\times 40$, ок. $\times 10$).
1 – извитой семенной каналец; 2 – эпителиосперматогенный слой;
3 – стенка канальца; 4 – интерстициальные клетки

Заключение. Исследование гистологической картины внутренних органов при длительном применении препарата «Триазавирин» мышами, и введение им препарата в дозе 40 мг/кг один раз в сутки в течение 30 дней показало положительные результаты. Проведенный эксперимент показал, что длительное (30 дней) применение «Тризаверина» не привело к тяжелым осложнениям и летальному исходу мышей.

При гистологической оценке некоторых органов мышей выявили ряд изменений в органах – желудке, легких, печени. Такие

органы мышей, как брыжеечный лимфатический узел, селезенка, почки, тимус, яичники, семенники не имеют отклонений в структуре и функциях.

При длительном приеме химиотерапевтических (противовирусных) препаратов вполне возможны отклонения в паренхиматозно-стромальном строении и компенсаторно-приспособительных реакциях организма со стороны внутренних органов. Задача данного исследования – выявление подобных изменений со стороны организма, для безопасного применения в ветеринарной практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арзамасцев, Е. В., Гуськова, Т. А., Березовская, И. В. и др. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. М.: Медицина, 2005 С. 41-54.
2. Бессалова, Е. Ю., Пикалюк, В. С., Ткач, В. В., Королев, В. А. Морфологические и биохимические показатели репродуктивной системы самцов при парентеральном введении цереброспинальной жидкости в эксперименте // весенние анатомические чтения: материалы науч. конф., посвящ. памяти доц. Н.Г. Назимовой (Гродно, 30 мая 2014 г.). Гродно, 2014 С. 17–22.
3. Варфоломеева, М. И. Обоснование назначения и применения Полиоксидония в лечении и профилактике ОРВИ / М. И. Варфоломеева, Б. В. Пинегин // Трудный пациент. – 2011. – № 6. – С. 26-35.
4. Гуськова, Т. А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований // Токсикологический вестник. – 2010. – № 5(104). – С. 2-6.
5. Нурмуханбетов, А. Н. Влияние МХФ-2 на структурно-клеточную организацию тимуса опытных крыс с асептическим воспалением / А. Н. Нурмуханбетов, Т. П. Ударцева, М. К. Балабекова // Вестник КРСУ. – 2011. – № 7, Т. 11. – С. 102-106.
6. Саяпина, И.Ю., Огородникова, Т. Л. Количественная оценка функциональной активности семенников крыс на этапах адаптации к низким температурам // Политемат. сетевой электрон. науч. журн. Куб. гос. аграр. ун-та. – 2013. – № 89(05).
7. Сулайманова, Р. Т. Пренатальный эффект субтоксической дозы синестрола на яичники потомства лабораторных мышей // Морфологические ведомости. – 2020. – Т. 28, № 1. – С. 15-19.
8. Ding, T., Wang, T., Zhang, J., et al. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in Wuhan, China: an observational study // Front. Med. 2021. Vol. 8
9. Ghosh, R., Arcot, J. Fortification of foods with nano-iron: its uptake and potential toxicity: current evidence, controversies, and research gaps. Nutr Rev. 2022; 80 (9):1974–84.
10. Hedrich, Hans J. The laboratory mouse / Hans J. Hedrich, G. Bullock. St. Louis, 2004. 600 p.
11. Hua, S. Advances in Oral Drug Delivery for Regional Targeting in the Gastrointestinal Tract – Influence of Physiological, Pathophysiological and Pharmaceutical Factors. Front Pharmacol. 2020; 11:524.
12. Kireeva, A. V., Kolenchukova, O. A., Biryukova, E. A. et al. Effect of synthetic and biogenic iron oxide nanoparticles on histopathological parameters of mouse kidneys. J Evol Biochem Phys. 2025; 61: 261-72.
13. Skrypnik, K., Bogdański, P., Sobieska, M. et al. Hepcidin and erythroferrone correlate with hepatic iron transporters in rats supplemented with multispecies probiotics. Molecules. 2020; 25(7): 1674.
14. Wu, L., Wen, W., Wang, X. et al. Ultrasmall iron oxide nanoparticles cause significant toxicity by specifically inducing acute oxidative stress to multiple organs. Part Fibre Toxicol. 2022; 19:24.

HISTOLOGICAL DATA WITH LONG-TERM TRIAZAVIRIN ADMINISTRATION

RESHETNIKOVA Tatiana Ivanovna

Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor
National Research Mordovian State University N.P. Ogareva
Saransk, Russia

The article discusses the chronic effect of the antiviral drug «Triazavirin» on the histological structures of internal organs and their changes in laboratory animals, mice, over a period of 30 days. The article examines the histological changes in the structure of organs such as the stomach, mesenteric lymph nodes, liver, kidneys, lungs, thymus, spleen, ovaries, and testicles. The experiment showed that the long-term (30-day) use of «Triazavirin» did not lead to severe complications or death in mice.

Keywords: mice, chemotherapy drug, histological structure, stomach, liver, kidneys, lung, spleen, thymus, mesenteric lymph nodes, ovaries, testes.