

Стан ворсин слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів за умов дії епіхлоргідрину та медикаментозних препаратів

А. С. Смірнов^{A,B,C,D}, М. А. Мірзебасов^{A,B,C,D}, С. М. Смірнов^{*A,E,F}

Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

дванадцятипала кишка, ворсини, слизова оболонка, мітотична активність, епіхлоргідрин, щури.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 6(117). – С. 820–827

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.6.186643

*E-mail: snsm60@ukr.net

Сучасне довкілля забруднене ксенобіотиками, що здатні викликати розвиток патологічних процесів. Один із ксенобіотиків – епіхлоргідрин (ЕПХГ). Вплив цього ксенобіотика викликає зміни стану різних органів, зокрема органів травної системи. Наслідки дії ЕПХГ на дванадцятипалу кишку (ДК) не досліджені.

Мета роботи – дослідити характер змін стану ворсин слизової оболонки (СО) ДК і мітотичної активності клітин епітелію СО ДК за умов тривалої дії ЕПХГ, а також оцінити можливість, ефективність використання екстракту ехінацеї пурпурової і тіотріазоліну для корекції цих змін.

Матеріали та методи. Експериментальне дослідження виконали на самцях білих щурів. Сформували 6 експериментальних груп. Після завершення 2-місячного введення ЕПХГ, екстракту ехінацеї пурпурової (ЕП) і тіотріазоліну на 1, 7, 15, 30, 60 добу з експерименту виводили по 6 щурів із кожної експериментальної групи. Висоту ворсин СО ДК і мітотичну активність клітин СО ДК оцінювали за допомогою лабораторного мікроскопа серії MC 100 фірми Micros (Австрія).

Результати. Після завершення тривалого введення ЕПХГ у морфофункціональній організації СО ДК щурів відбувалися зміни, що проявлялися у зменшенні висоти ворсин і мітотичної активності клітин епітелію СО ДК. З часом виразність змін зменшувалася. Введення екстракту ЕП і введення тіотріазоліну щурам, які не отримували ЕПХГ, супроводжується збільшенням висоти ворсин. У разі застосування тіотріазоліну цей ефект є тривалішим. Застосування екстракту ЕП, а також використання тіотріазоліну під час інгаляцій ЕПХГ зменшує виразність і тривалість зменшення висоти ворсин і мітотичної активності клітин епітелію СО ДК, що викликані цією хімічною речовиною.

Висновки. Тривалий вплив ЕПХГ супроводжується негативними змінами стану СО ДК. Тіотріазолін ефективніше, ніж екстракт ЕП корегує наслідки негативного впливу ЕПХГ.

Ключевые слова:

дванадцятиперстная кишка, ворсини, слизистая оболочка, эпихлоргидрин, крысы.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 6(117). – С. 820–827

Состояние ворсин слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки крыс в условиях действия эпихлоргидрина и медикаментозных препаратов

А. С. Смирнов, М. А. Мирзебасов, С. Н. Смирнов

Современная окружающая среда загрязнена ксенобиотиками, которые способны вызвать развитие патологических процессов. Одним из ксенобиотиков является эпихлоргидрин (ЭПХГ). Влияние этого ксенобиотика вызывает изменения состояния различных органов, в том числе органов пищеварительной системы. Последствия действия ЭПХГ на двенадцатиперстную кишку (ДК) не исследованы.

Цель работы – изучить характер изменений состояния ворсин слизистой оболочки (СО) ДК и митотической активности клеток эпителия СО ДК в условиях длительного действия ЭПХГ, а также оценить возможность и эффективность использования экстракта эхинацеи пурпурной (ЭП) и тиотриазолина для коррекции этих изменений.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на самцах белых крыс. Сформировали 6 экспериментальных групп. После завершения 2-месячного введения ЭПХГ, экстракта ЭП и тиотриазолина на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки из эксперимента выводили по 6 крыс из каждой экспериментальной группы. Высоту ворсин СО ДК и митотическую активность клеток эпителия СО ДК оценивали с помощью лабораторного микроскопа серии MC 100 фирмы Micros (Австрия).

Результаты. После окончания длительного введения ЭПХГ в морфофункциональной организации СО ДК крыс происходили изменения, которые проявлялись в уменьшении высоты ворсин и митотической активности клеток эпителия СО ДК. Со временем степень изменений уменьшалась. Введение экстракта ЭП и введение тиотриазолина крысам, которые не получали ЭПХГ, сопровождалось увеличением высоты ворсин. В случае применения тиотриазолина этот эффект является более длительным. Применение экстракта ЭП, а также использование тиотриазолина во время ингаляций ЭПХГ уменьшало выраженность и длительность уменьшения высоты ворсин и митотической активности клеток эпителия СО ДК, вызванной этим химическим веществом.

Выводы. Длительное воздействие ЭПХГ сопровождается негативными изменениями состояния СО ДК. Тиотриазолин более эффективно, чем экстракт ЭП, корректирует последствия негативного влияния ЭПХГ.

The state of the duodenal villi in rats under epichlorohydrin and drugs influence

A. S. Smirnov, M. A. Mirzebasov, S. M. Smirnov

Introduction. The modern environment is polluted by xenobiotics which can cause the development of pathological processes. One of xenobiotics is epichlorohydrin (ECH). The impact of this xenobiotic causes changes in the state of various organs, including the organs of the digestive system. However, the effects of ECH on the duodenum have not been investigated.

The aim of the study is to investigate the changes in the state of the duodenal villi in rats and changes in mitotic activity of mucous epithelial cells under ECH influence as well as to evaluate a possibility and effectiveness of Echinacea purpurea (EP) extract and thiotriazoline use for these changes correction.

Material and methods. An experimental study was performed on male white rats. Six experimental groups were created. Six rats from each experimental group were removed from the experiment on the 1st, 7th, 15th, 30th, 60th days after the end of the two-month administration of ECH, EP extract and thiotriazoline. The height of the villi of the duodenal mucosa and changes in mitotic activity of mucous epithelial cells were estimated using a microscope of the MS 100 series of Micros (Austria).

Results. Morphofunctional organization of duodenal mucosa in rats was changed after the long-term introduction of ECH. The height of villi and mitotic activity of mucous epithelial cells were reduced. Over time, the expressiveness of the changes diminished. Introduction of EP extract and thiotriazoline administration to rats which did not receive ECH was accompanied by an increase in the height of villi. In the case of thiotriazoline administration, this effect was longer. The use of EP extract as well as the use of thiotriazoline during ECH inhalations reduced the severity and duration of the decrease in the height of villi and mitotic activity of mucous epithelial cells caused by this chemical. The negative effects of ECH were corrected more effectively by thiotriazoline than by EP extract.

Conclusions. Prolonged action of ECH is accompanied by negative changes in the state of duodenal mucosa. The negative effects of ECH were corrected more effectively by thiotriazoline than by EP extract.

Key words: duodenum, villi, mucosa, epichlorohydrin, rats.

Zaporozhye medical journal
2019; 21 (6), 820–827

Сучасне довкілля забруднене ксенобіотиками. Більшість ксенобіотиків при потрапленні в організм впливають на стан життєво важливих процесів і здатні викликати розвиток патологічних процесів [4, 12, 19, 22]. Ці фактори зумовлюють розвиток захворювань, негативно впливаючи на органи та системи органів організму людини [3, 18]. Механізми дії ксенобіотиків різноманітні та залежать від їхньої природи [2, 10, 13, 23]. Одним із ксенобіотиків, з яким часто контактує людина, – епіхлоргідрин (ЕПХГ) [6, 17].

ЕПХГ і матеріали, що виготовляються з його використанням, широко застосовують у промисловості, сільському господарстві, побуті. ЕПХГ використовують під час виготовлення сорбентів, котрі застосовують для видалення іонів кольорових, важких і благородних металів з промивних і стічних вод, із технологічних розчинів [35], при виготовленні гумових сумішей [38].

Негативний вплив ЕПХГ на організм пов'язаний із його токсичними [29], канцерогенними властивостями [11], зі здатністю викликати розвиток оксидантного стресу [14], порушення енергетичного обміну [28].

Результати багатьох експериментальних і клінічних наукових досліджень свідчать, що, потрапляючи в організм, ЕПХГ негативно впливає на стан різних органів. Зокрема, за умов хронічної дії ЕПХГ певні зміни відбуваються в кістковій тканині, порушуються процеси росту нижньої щелепи [30]. Відомо, що тривалі інгаляції ЕПХГ уповільнюють темпи росту кульшової, великогомілкової кісток і третього поперекового хребця білих щурів [40].

Хронічна дія ЕПХГ супроводжується розвитком порушень у репродуктивних органах. У статевозрілих щурів унаслідок інгаляційного впливу ЕПХГ протягом 60 днів у концентрації 10 мг/м³ виникали зміни ендокринного статусу, порушувався сперматогенез, зокрема утворення сперматид. Відбувалися зміни у структурі передміхурової залози та сім'яних пухирців, що характеризувалися посиленням злушенням клітин епітелію, наявністю метаплазії епітелію [27]. Досліджуючи дію ЕПХГ на щурів, виявили гістопатологічні порушення в епідидимісі та наявність аномалій сперматозоїдів. Крім того, зменшувалася кількість сперматозоїдів, змінювалася їхня рухливість [14]. ЕПХГ негативно впливає на стан епідидимісу шляхом зміни характеру процесів клітинної загибелі. Після перорального одноразового введення щурам ЕПХГ у дозі 50 мг/кг маси тіла виявляли зміни

кількості клітин з ознаками апоптозу [1]. Під впливом ЕПХГ змінюється стан імунної системи. У результаті аналізу динаміки стану імунореактивності працівників хімічних виробництв ЕПХГ виявили зміни концентрації сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG. Характер цих змін залежить від тривалості впливу ЕПХГ [45]. Вплив ЕПХГ викликає зміни стану дихальної системи, репродуктивної системи, імунної системи [5, 16, 34]. Відомо, що ЕПХГ впливає на органи травної системи, зокрема на шлунок [15].

Наслідки дії ЕПХГ на дванадцятипалу кишку (ДК) не досліджені. Також не розроблені методи корекції порушень стану ДК, що викликає ЕПХГ.

Мета роботи

Дослідити характер змін стану ворсин слизової оболонки (СО) ДК і мітотичної активності клітин епітелію СО ДК за умов тривалої дії ЕПХГ, а також оцінити можливість та ефективність використання екстракту ехінацеї пурпурової (ЕП) і тіотриазоліну для корекції цих змін.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальне дослідження виконали на самцях білих щурів репродуктивного віку з масою тіла 200–250 г (віварій ДЗ «Луганський державний медичний університет»). Протягом експерименту щурів утримували у стандартних клітках. У кожній клітці перебували не більше ніж 6 тварин. Температуру підтримували в межах 20–25 °С, відносна вологість повітря – 50–65 %. Забезпечували режим повітрообміну витяжка-приплив 8/10. Щурів утримували у вільному доступі до води на стандартному раціоні у природному світловому режимі день – ніч. Експерименти виконали, дотримуючись етичних аспектів поводження з тваринами. Умови утримання тварин, здійснення експериментів та евантації відповідати принципам Гельсінської декларації.

Сформували 6 експериментальних груп по 30 щурів у кожній. У 1 групу ввійшли щури, які були контролем. Щурам 2 групи протягом 2 місяців 5 днів на тиждень протягом 5 годин на день проводили інгаляції ЕПХГ у дозі 10 гранично допустимих концентрацій. Гранично допустима концентрація ЕПХГ у повітрі становить 1 мг/м³. LC₅₀ (напівлетальна концентрація) ЕПХГ дорівнює

360–420 мг/м³ [28]. Вибір дози зумовлений тим, що саме її використовують часто інші автори, і вона викликає порушення стану органів експериментальних тварин [40,47].

Інгаляційне введення здійснювали у період з 9.00 до 14.00 натще. Установка для проведення інгаляцій мала затравну камеру, паронасичувальну камеру, а також нагрівальний елемент, компресор, датчик для регулювання подачі речовини, повітроводи, терморегулятор, реометри, поглинальні елементи та допоміжне обладнання.

Щури 3 експериментальної групи протягом 2 місяців по 5 днів на тиждень о 9.00 через шлунковий зонд у вигляді водного розчину отримували екстракт ЕП із розрахунку 200 мг/кг маси тіла. Дозу екстракту ЕП, яку використовували в експерименті, обрали за результатами попередніх досліджень [43] та за результатами досліджень інших авторів [8,20,21,24,25]. Екстракт ЕП обрали для фармакокорекції тому, що результати наукових досліджень вказують на наявність ефективності застосування препаратів ЕП для захисту від негативної дії ксенобіотиків [9,31].

Щурам 4 групи протягом 2 місяців 5 днів на тиждень о 9.00 внутрішньочеревно вводили 2,5 % розчин тіотріазоліну в дозі 117,4 мг/кг маси тіла. Ця доза – оптимальна та встановлена раніше [42]. Таку дозу тіотріазоліну широко використовують в експериментальній роботі інші дослідники [36,40,48]. Тіотріазолін обрали для фармакокорекції у зв'язку з тим, що ефективність його використання експериментально доведена [26,41]. Ефективність застосування тіотріазоліну як коректора порушень, що викликають ксенобіотики, зумовлена тим, що він є антиоксидантом [32,39], має імуномодулювальний, мембраностабілізуювальний, протиішемічний ефекти [46,49].

Щури 5 групи отримували ЕПХГ та екстракт ЕП. У 6 групу ввійшли щури, яким вводили ЕПХГ і тіотріазолін. Після завершення введення досліджуваних хімічних речовин на 1, 7, 15, 30, 60 добу з експерименту виводили по 6 щурів із кожної експериментальної групи. Виведення щурів з експерименту здійснювали методом декапітації після введення тіопенталу натрію.

Мітотичну активність у СО ДК оцінювали шляхом підрахунку кількості клітин, котрі діляться мітозом, серед не менше ніж 5000 клітин СО ДК. Мітотичну активність визначали щодо кількості клітин, що діляться мітозом, до загальної кількості підрахованих клітин і виражали у проміле. Для оцінювання мітотичної активності застосовували метод блокованих мітозів [33,44]. Ефекту блоку мітозів досягали введенням розчину вінкристину в дозі 0,2 мг/кг маси тіла щурів внутрішньочеревно за 4 години до виведення щурів з експерименту. Дозу вінкристину визначали в серії попередніх експериментів. Критерієм ефективності дозу вінкристину була відсутність анафаз і телофаз на гістологічних препаратах.

Фрагменти ДК фіксували в розчині формаліну, обробляли за стандартною гістологічною методикою. Парафінові зрізи фарбували гематоксилін-еозином і за методикою ван Гісона. Висоту ворсин СО ДК оцінювали за допомогою лабораторного мікроскопа серії МС 100 фірми Micros (Австрія) та програмного забезпечення Microvisible (версія 1.11.10). Вірогідність відмінностей результатів визначали за допомогою критерію U Манна–Уїтні. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Порівняно з висотою ворсин СО щурів групи контролю цей показник у щурів, на яких діяв ЕПХГ, зменшувався на 1 добу дослідження на 23,6 % ($p < 0,01$), на 7 добу – на 21,4 % ($p < 0,01$), на 15 добу – на 16,1 % ($p < 0,01$), на 30 добу – на 9,1 % ($p < 0,01$), на 60 добу – на 5,0 % ($p < 0,05$). Зіставлення результатів оцінювання висоти ворсин СО щурів, на яких впливав ЕПХГ, на 1, 7, 15, 30 та 60 добу дослідження дало можливість встановити, що за період з 1 до 60 доби після припинення введення ЕПХГ висота ворсин СО ДК щурів, які отримували цей препарат, збільшувалася на 25,1 % ($p < 0,01$) (табл. 1).

Після завершення введення екстракту ЕП у щурів, які не отримували ЕПХГ, висота ворсин порівняно з таким показником у щурів групи контролю збільшувалася на 1 добу дослідження на 4,9 % ($p < 0,05$). Порівняння висоти ворсин СО на 1, 7, 15, 30 та 60 добу дослідження у групі щурів, які отримували екстракт ЕП, показало: висота ворсин у період з 1 до 60 доби зменшувалася на 4,0 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

Порівняння висоти ворсин СО ДК щурів, яким вводили тіотріазолін, але не вводили ЕПХГ, та відповідного показника в щурів групи контролю показало: в перших він виявився більшим на 1 добу на 7,7 % ($p < 0,05$), на 7 добу – на 5,9 % ($p < 0,05$), на 15 добу – на 5,0 % ($p < 0,05$). Зіставлення висоти ворсин СО щурів, на яких діяв тіотріазолін, на 1, 7, 15, 30 та 60 добу після припинення ін'єкцій тіотріазоліну у групі щурів, які його отримували, дало змогу встановити, що за період з 1 до 60 доби спостерігали зменшення висоти ворсин на 5,8 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

За умов тривалого введення ЕПХГ та екстракту ЕП висота ворсин СО ДК щурів виявилася меншою за таку в щурів групи контролю на 1 добу на 12,2 % ($p < 0,01$), на 7 добу – на 9,0 % ($p < 0,01$), на 15 добу – на 5,7 % ($p < 0,05$). Порівняно з висотою ворсин щурів, на яких діяв ЕПХГ, у щурів, які зазнавали впливу ЕПХГ та екстракту ЕП, цей показник був більшим на 1, 7, 15, 30 та 60 добу відповідно на 14,9 % ($p < 0,01$), 15,9 % ($p < 0,01$), 12,4 % ($p < 0,01$), 7,2 % ($p < 0,05$) та на 5,4 % ($p < 0,05$). Порівняння висоти ворсин СО на 1, 7, 15, 30 та 60 добу в експериментальній групі щурів, на яких діяли ЕПХГ та екстракт ЕП, показало: висота ворсин СО ДК збільшувалася з 1 до 60 доби після припинення введення цих речовин на 14,7 % ($p < 0,01$) (табл. 1).

Морфологічний стан СО ДК після завершення тривалої дії ЕПХГ і тіотріазоліну характеризувався тим, що висота ворсин щурів, які отримували ці речовини, виявилася меншою, ніж у щурів групи контролю на 1 та 7 добу дослідження на 7,8 % ($p < 0,01$) і 6,0 % ($p < 0,05$) відповідно. У щурів, на яких впливали ЕПХГ і тіотріазолін, висота ворсин СО ДК була більшою, ніж відповідний показник у щурів, які зазнали впливу ЕПХГ, на 1 добу дослідження на 20,7 % ($p < 0,01$), на 7 добу – на 19,7 % ($p < 0,01$), на 15 добу – на 15,5 % ($p < 0,01$), на 30 добу – на 8,0 % ($p < 0,01$). Зіставлення висоти ворсин СО на 1, 7, 15, 30 та 60 добу в експериментальній групі щурів, на яких впливали ці речовини, показало: висота ворсин з 1 до 60 доби дослідження збільшувалася на 7,6 % ($p < 0,01$) (табл. 1).

Порівняння значень висоти ворсин СО ДК у щурів, які отримували ЕПХГ і тіотріазолін, з такою в щурів, на

Таблиця 1. Висота ворсин слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів (М ± СКВ, мкм)

Експериментальна група	Кількість щурів у групі	Доба спостереження				
		1	7	15	30	60
1 Контроль	30	445,89 ± 16,71	449,42 ± 15,85	449,25 ± 16,36	444,40 ± 14,14	448,55 ± 13,22
2 ЕПХГ	30	340,55 ± 15,07*	353,03 ± 13,16*	377,07 ± 16,51*	403,77 ± 12,34*	426,04 ± 12,33**
3 Екстракт ЕП	30	467,82 ± 17,85*	464,64 ± 17,10	459,03 ± 16,09	449,07 ± 14,46	449,21 ± 12,85*
4 Тіотріазолін	30	480,37 ± 19,17*	475,79 ± 18,29*	471,93 ± 16,40*	458,92 ± 18,44	452,30 ± 16,53*
5 ЕПХГ та екстракт ЕП	30	391,33 ± 14,68*#	409,18 ± 16,60*#	423,69 ± 18,67*#	432,98 ± 16,57#	449,02 ± 13,27**
6 ЕПХГ та тіотріазолін	30	411,08 ± 14,52*#	422,65 ± 14,04*	435,65 ± 17,10	436,06 ± 12,28	442,19* ± 13,54

*: $p < 0,05$ – порівняння з показником щурів групи контролю (1 група); #: $p < 0,05$ – порівняння з показником щурів, на яких діяв ЕПХГ (2 група); **: $p < 0,05$ – порівняння з показниками щурів однієї групи в різні строки дослідження; *: $p < 0,05$ – порівняння між показником щурів, на яких діяли ЕПХГ та екстракт ЕП (5 група), та показником щурів, на яких діяли ЕПХГ тіотріазолін (6 група).

Таблиця 2. Мітотична активність клітин епітелію СО ДК, М ± СКВ (%)

Експериментальна група	Кількість щурів у групі	Доба спостереження				
		1	7	15	30	60
1 Контроль	30	22,38 ± 1,09	22,13 ± 1,15	22,36 ± 1,00	22,12 ± 1,28	22,05 ± 1,05
2 ЕПХГ	30	20,36 ± 1,02*	20,33 ± 1,39*	21,16 ± 1,20*	21,94 ± 1,48	21,92 ± 0,92*
3 Екстракт ЕП	30	22,80 ± 0,91	22,58 ± 1,09	22,49 ± 1,17	22,29 ± 1,12	22,11 ± 1,14
4 Тіотріазолін	30	22,86 ± 1,02	22,66 ± 1,14	22,80 ± 1,02	22,37 ± 0,95	22,07 ± 1,04
5 ЕПХГ та екстракт ЕП	30	20,96 ± 1,07*	20,66 ± 0,97*	21,61 ± 1,11	21,69 ± 1,05	22,00 ± 0,98*
6 ЕПХГ і тіотріазолін	30	20,97 ± 0,96*	20,76 ± 1,19*	21,69 ± 1,01	21,55 ± 1,05	22,03 ± 1,08

*: $p < 0,05$ – порівняння з показником щурів групи контролю (1 група); #: $p < 0,05$ – порівняння з показником щурів, на яких діяв ЕПХГ (2 група); **: $p < 0,05$ – порівняння з показниками щурів однієї групи в різні строки дослідження.

яких діяли ЕПХГ та екстракт ЕП, показало, що в перших висота ворсин була більшою на 1 добу спостереження на 5,0 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

Після завершення тривалої дії ЕПХГ мітотична активність клітин епітелію СО ДК щурів, які отримували ЕПХГ, зменшувалася порівняно з мітотичною активністю клітин епітелію СО ДК щурів групи контролю на 1, 7 та 15 добу дослідження на 9,0 % ($p < 0,05$), 8,1 % ($p < 0,05$), 5,4 % ($p < 0,05$) відповідно. З 1 до 60 доби після припинення введення ЕПХГ мітотична активність клітин епітелію СО ДК щурів, на яких діяла ця хімічна речовина, збільшувалася на 7,7 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Зміни мітотичної активності клітин епітелію СО ДК щурів після завершення тривалої дії екстракту ЕП, а також після завершення тривалої дії тіотріазоліну порівняно з такою в щурів групи контролю не були статистично вірогідними. Порівняння мітотичної активності клітин епітелію СО ДК щурів, на яких впливав екстракт ЕП, на 1, 7, 15, 30 та 60 добу спостереження не показало статистично вірогідні відмінності (табл. 2).

За умов тривалої дії ЕПХГ та екстракту ЕП мітотична активність клітин епітелію СО ДК щурів, які отримували ці хімічні речовини, виявилася меншою за такий показник щурів групи контролю на 1 та 7 добу спостереження на 6,3 % ($p < 0,05$) та 6,7 % ($p < 0,05$) відповідно. Порівняння мітотичної активності клітин епітелію СО ДК щурів, на яких діяли ЕПХГ та екстракт ЕП, і відповідного показника у щурів, яким вводили ЕПХГ, не показало статистично вірогідні відмінності. З 1 до 7 доби дослідження мітотична активність клітин епітелію СО ДК щурів, на яких впливали ЕПХГ та екстракт ЕП, змінювалася статистично невірогідно, однак за період з 7 до 60 добу вона збільшувалася на 6,5 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Зміни морфофункціонального стану ДК щурів після завершення тривалої дії ЕПХГ і тіотріазоліну проявляли-

ся у зменшенні мітотичної активності клітин епітелію СО ДК порівняно з мітотичною активністю клітин епітелію СО ДК щурів групи контролю на 1 добу на 6,3 % ($p < 0,05$) та 7 добу на 6,2 % ($p < 0,05$). Порівняння мітотичної активності клітин епітелію СО ДК щурів, на яких впливали ЕПХГ і тіотріазолін, і відповідного показника в щурів, які зазнали дії ЕПХГ та екстракту ЕП, не показало статистично вірогідних відмінностей. З 1 до 60 доби після припинення введення ЕПХГ і тіотріазоліну мітотична активність клітин епітелію СО ДК щурів, які отримували ці хімічні речовини, змінювалася статистично невірогідно (табл. 2).

Обговорення

Результати свідчать про наявність в ЕПХГ здатності здійснювати негативний вплив на стан органів, що збігається з результатами попередніх досліджень, які здійснені на інших об'єктах [3,18]. Негативний вплив ЕПХГ на органи травної системи не обмежується тільки впливом на стан шлунка [16]. Стан ДК, зокрема стан ворсин СО ДК, також уражається під дією цієї хімічної речовини, що проявляється у зменшенні висоти ворсин. Такі зміни можуть вказувати, що негативний вплив ЕПХГ, імовірно, зумовлений порушенням процесів клітинного оновлення та клітинного диференціювання у ворсинах СО ДК. Результати цього дослідження доводять, що тривала дія ЕПХГ викликає зменшення мітотичної активності клітин епітелію СО ДК, що підтверджує припущення щодо негативної дії цієї хімічної речовини на процеси клітинного оновлення.

Аналіз наслідків застосування екстракту ЕП і тіотріазоліну під час введення ЕПХГ показав наявність позитивного впливу цих речовин на стан ДК, зокрема на висоту ворсин СО ДК. Також доведена наявність позитивної дії екстракту ЕП і тіотріазоліну на мітотичну

активність клітин епітелію СО ДК, тривалість зменшення якої скорочується з 15 діб у щурів, які отримували ЕПХГ, до 7 діб у щурів, яким на тлі інгаляцій ЕПХГ вводили екстракт ЕП або тіотріазолін. Тобто, одним із механізмів позитивного впливу екстракту ЕП і тіотріазоліну на стан СО ДК є стимуляція процесів клітинного оновлення.

Наявні наукові дані свідчать, що механізм протекторної дії екстракту ЕП може бути пов'язаний із його антиоксидантною та адаптогенною дією [7,20]. Позитивний ефект тіотріазоліну на тлі впливу ЕПХГ, імовірно, зумовлений антиоксидантними та мембраностабілізуювальними властивостями препарату [32,39,46,49], а також його здатністю впливати на стан хроматину [15].

Механізми дії тіотріазоліну різноманітні та полягають у зменшенні концентрації вільних радикалів, стимуляції експресії антиоксидантних ферментів, оптимізації циклу Кребса та ініціюванні Red/Oxi-залежної експресії факторів транскрипції в умовах ішемії, а також в активації компенсаторного малат-аспартатного шунта продукції енергії [37].

Отримані у цьому дослідженні результати не дають можливості остаточно визначити, які саме механізми дії екстракту ЕП і тіотріазоліну на стан СО ДК домінують. Це питання надалі потребує вивчення. Але результати дослідження свідчать про можливість використання екстракту ЕП і тіотріазоліну для корекції змін стану ДК, які індукує ЕПХГ.

Висновки

1. Тривала дія ЕПХГ призводить до зменшення висоти ворсин СО ДК і до зменшення мітотичної активності клітин епітелію СО ДК. Зменшення висоти ворсин спостерігають протягом 60 діб після завершення введення ЕПХГ. Виразність зменшення висоти ворсин СО ДК у період з 1 до 60 доби після припинення введення ЕПХГ зменшується.

2. Введення екстракту ЕП щурам, які не отримували ЕПХГ, супроводжується збільшенням висоти ворсин СО ДК на 1 добу дослідження. З 1 до 60 доби після завершення введення екстракту ЕП висота ворсин СО ДК зменшується.

3. Введення тіотріазоліну щурам, на яких не діяв ЕПХГ, призводить до збільшення висоти ворсин СО ДК, яке спостерігають протягом 15 діб після завершення введення препарату. За період з 1 до 60 доби спостереження висота ворсин СО ДК щурів, на яких впливав тіотріазолін, зменшується.

4. Застосування екстракту ЕП, а також використання тіотріазоліну під час інгаляцій ЕПХГ зменшує виразність і тривалість зменшення висоти ворсин, а також тривалість зменшення мітотичної активності клітин епітелію СО ДК, що викликані цією хімічною речовиною. Тіотріазолін ефективніше, ніж екстракт ЕП корегує наслідки негативного впливу ЕПХГ.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження наслідків дії ЕПХГ на стан органів травної системи та, зокрема на стан ДК, дадуть змогу розширити експериментальну базу для глибшого розуміння механізмів розвитку порушень стану цих органів за умов дії небезпечних хімічних речовин. Продовження досліджень в цьому напрямі можуть мати практичне значення для

розроблення ефективних методів корекції патологічних станів, які викликає ЕПХГ.

Фінансування

Робота виконана відповідно до плану наукових досліджень ДЗ «Луганський державний медичний університет» як частина ініціативної науково-дослідної роботи «Структурно-функціональний стан тканин в умовах дії екзогенних і ендогенних факторів і корекція змін, що виникають в умовах дії цих факторів» (номер держреєстрації 0112U002870) та як частина ініціативної науково-дослідної роботи «Стан тканин в умовах дії екзогенних і ендогенних факторів і шляхи корекції змін, які викликані цими факторами» (номер держреєстрації 0116U006014).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.02.2019

Після доопрацювання / Revised: 23.05.2019

Прийнято до друку / Accepted: 01.08.2019

Відомості про авторів:

Смірнов А. С., канд. мед. наук, доцент каф. медичної біології, гістології та ембріології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-1562-4591

Мірзєбасов М. А., асистент каф. медичної біології, гістології та ембріології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-4287-8829

Смірнов С. М., д-р біол. наук, професор каф. медичної біології, гістології та ембріології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-8197-5752

Сведения об авторах:

Смирнов А. С., канд. мед. наук, доцент каф. медицинской биологии, гистологии и эмбриологии, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Мирзєбасов М. А., ассистент каф. медицинской биологии, гистологии и эмбриологии, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Смирнов С. М., д-р биол. наук, профессор каф. медицинской биологии, гистологии и эмбриологии, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Information about authors:

Smirnov A. S., MD, PhD, Associate Professor of the Medical Biology, Histology and Embryology Department, SI «Lugansk State Medical University», Rubizhne, Ukraine.

Mirzєbasov M. A., Assistant of the Medical Biology, Histology and Embryology Department, SI «Lugansk State Medical University», Rubizhne, Ukraine.

Smirnov S. M., PhD, DSc, Professor of the Medical Biology, Histology and Embryology Department, SI «Lugansk State Medical University», Rubizhne, Ukraine.

Список літератури

- [1] Apoptotic cell death in rat epididymis following epichlorohydrin treatment / Lee I. et al. *Human & Experimental Toxicology*. 2013. Vol. 32. Issue 6. P. 640-646. doi: 10.1177/0960327112467042
- [2] Assessing the impact of benzo[a]pyrene with the in vitro fish gut model: An integrated approach for eco-genotoxicological studies / L. Langan, S. Arossa, S. Owen, A. Jha. *Mutation Research/Genetic Toxicology And Environmental Mutagenesis*. 2018. Vol. 826. P. 53-64. doi: 10.1016/j.mrgentox.2017.12.009

- [3] Schiavoni G., D'Amato G., Afferni C. The dangerous liaison between pollens and pollution in respiratory allergy. *Annals Of Allergy, Asthma & Immunology*. 2017. Vol. 118. Issue 3. P. 269-275. doi: 10.1016/j.ana.2016.12.019
- [4] Climate change, food, water and population health in China / Tong S. et al. *Bulletin Of The World Health Organization*. 2016. Vol. 94. Issue 10. P. 759-765. doi: 10.2471/blt.15.167031
- [5] Decreased lung function associated with occupational exposure to epichlorohydrin and the modification effects of glutathione s-transferase polymorphisms / J. Luo, T. Cheng, H. Kuo, M. Chang. *Journal Of Occupational And Environmental Medicine*. 2004. Vol. 46. Issue 3. P. 280-286. doi: 10.1097/01.jom.0000116807.73005.97
- [6] Determination of epichlorohydrin in workplace air by gas chromatograph-electron capture detector / Wan X. et al. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2015. Vol. 33. Issue 4. P. 307-309.
- [7] Echinacea purpurea -derived alkylamides exhibit potent anti-inflammatory effects and alleviate clinical symptoms of atopic eczema / Oláh A. et al. *Journal Of Dermatological Science*. 2017. Vol. 88. Issue 1. P. 67-77. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.05.015
- [8] Effects of cichoric acid extract from Echinacea purpurea on collagen-induced arthritis in rats / L. Jiang et al. *The American Journal Of Chinese Medicine*. 2014. Vol. 42. Issue 03. P. 679-692. doi: 10.1142/s0192415x1450044x
- [9] Effects of Echinacea purpurea on hepatic and renal toxicity induced by diethylnitrosamine in rats / A. Rezaie et al. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products*. 2013. Vol. 8. Issue 2. P. 60-64.
- [10] Exposure to welding fumes activates DNA damage response and redox-sensitive transcription factor signalling in Sprague-Dawley rats / J. Krishnaraj et al. *Toxicology Letters*. 2017. Vol. 274. P. 8-19. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.04.001
- [11] Formation of epichlorohydrin, a known rodent carcinogen, following oral administration of 1,3-dichloro-2-propanol in rats / S. Waidyanatha, N. Gaudette, Y. Hong, T. Fennell. *Chemical Research In Toxicology*. 2014. Vol. 27. Issue 10. P. 1787-1795. doi: 10.1021/tx500239q
- [12] Immune System Reaction against Environmental Pollutants / T. Tanabe et al. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Japanese Journal Of Hygiene)*. 2015. Vol. 70. Issue 2. P. 115-119. doi: 10.1265/jjh.70.115
- [13] Impact of chlorpyrifos on human villous trophoblasts and chorionic villi / M. Ridano et al. *Toxicology And Applied Pharmacology*. 2017. Vol. 329. P. 26-39. doi: 10.1016/j.taap.2017.05.026
- [14] Induction of Oxidative Stress in the Epididymis of Rats After Subchronic Exposure to Epichlorohydrin / I. Shin et al. *Bulletin Of Environmental Contamination And Toxicology*. 2010. Vol. 84. Issue 6. P. 667-671. doi: 10.1007/s00128-010-0018-9
- [15] Nikolaeva O., Smirnov A. Status of euchromatin in mucous cells nuclei of pyloric glands after inhalation of epichlorohydrin and correction of emerging changes. *Inter Collegas*. 2017. Vol. 4. Issue 1. P. 29-32. doi: 10.35339/ic.4.1.29-32
- [16] One-generation reproductive toxicity study of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats / I. Shin et al. *Drug And Chemical Toxicology*. 2010. Vol. 33. Issue 3. P. 291-301. doi: 10.3109/01480541003734030
- [17] Risk Assessment of Workers' Exposure to Volatile Organic Compounds in the Air of a Petrochemical Complex in Iran / F. Shanh, S. Rahimnejad, A. Bahrami, M. Farhadian. *Indian Journal Of Occupational And Environmental Medicine*. 2017. Vol. 21. Issue 3. P. 121-127. doi: 10.4103/ijoom.ijoom_86_17
- [18] Rutkowska A., Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertility And Sterility*. 2016. Vol. 106. Issue 4. P. 948-958. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.031
- [19] Saeedi Saravi S., Dehpour A. Potential role of organochlorine pesticides in the pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: A review. *Life Sciences*. 2016. Vol. 145. P. 255-264. doi: 10.1016/j.lfs.2015.11.006
- [20] Simultaneous determination and pharmacokinetic study of four phenol compounds in rat plasma by ultra-high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry after oral administration of Echinacea purpurea extract / C. Gan et al. *Journal Of Separation Science*. 2016. Vol. 39. Issue 9. P. 1628-1637. doi: 10.1002/jssc.201600051
- [21] Studies on phytochemical, antioxidant, anti-inflammatory, hypoglycaemic and antiproliferative activities of Echinacea purpurea and Echinacea angustifolia extracts / R. Aarland et al. *Pharmaceutical Biology*. 2017. Vol. 55. Issue 1. P. 649-656. doi: 10.1080/13880209.2016.1265989
- [22] Taboureau O., Audouze K. Human environmental disease network: A computational model to assess toxicology of contaminants. *ALTEX*. 2017. Vol. 34. Issue 2. P. 289-300. doi: 10.14573/altex.1607201
- [23] β -carotene and retinol reduce benzo[a]pyrene-induced mutagenicity and oxidative stress via transcriptional modulation of xenobiotic metabolizing enzymes in human HepG2 cell line / W. Darwish et al. *Environmental Science And Pollution Research*. 2017. Vol. 25. Issue 7. P. 6320-6328. doi: 10.1007/s11356-017-0977-z
- [24] Влияние экстракта эхинацеи пурпурной на структуру слизистой оболочки и количество клеток собственных желез слизистой оболочки фундального отдела желудка крыс / Кувенёва М. Л., Лузин В. И., Морозов В. Н., Морозова Е. Н. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016. № 2. С. 66-68. doi: 10.21626/vestnik/2016-2/12
- [25] Влияние экстрактов лекарственных растений байкальского региона на показатели иммунитета и гемостаза при экспериментальном иммунодефиците / П. Б. Цыдендамбаев, И. Р. Балданова, А. Ю. Ерентуева, Л. Р. Абидуева. *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. 2018. № 1. С. 9-16.
- [26] Волошина И. С. Особенности коррекции тиотриазолином морфологических изменений простаты и семенных пузырьков крыс, вызванных воздействием паров эпихлоргидрина. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017. № 4. С. 133-139. doi: 10.23648/UMBJ.2017.28.8751
- [27] Волошина І. С. Гістологічна будова внутрішніх органів репродуктивної системи статевозрілих щурів самців після тривалого впливу на організм епіхлоргідрину. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 1. №. 106. С. 230-236.
- [28] Высоцкий И. Ю., Высоцкая Е. И. Влияние метаболитотропных препаратов на некоторые показатели энергетического обмена в условиях острого токсического поражения печени летучими компонентами эпоксидной смолы ЭД-20. *Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина*. 2009. № 1. С. 15-21.
- [29] Высоцкий И. Ю. Фармакологическая коррекция нарушения протактин-тромбоксанового равновесия при остром токсическом поражении печени летучими компонентами диановой эпоксидной смолы. *Сучасні проблеми токсикології*. 2005. № 1. С. 51-56.
- [30] Гаврилов В. А., Лузин В. И. Рост и формирование нижней челюсти у белых крыс различного возраста после 60-дневного воздействия паров эпихлоргидрина. *Світ медицини та біології*. 2014. № 4(47). С. 93-97.
- [31] Гистоморфометрические параметры дистальных извитых канальцев почек крыс различных возрастных групп на фоне ингаляционного воздействия толуола с применением корректоров / В. И. Лузин, О. Н. Фастова, В. Н. Морозов, Е. Н. Морозова. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2016. № 5. С. 99-103.
- [32] Демкович А. С. Вплив тиотриазоліну на активність цитокіногенезу у крові в процесі розвитку експериментального постекстракційного альвеоліту. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 1(113). № 4. С. 355-359.
- [33] Динамика клеточной пролиферации в печени крыс в раннем постнатальном онтогенезе и роль эпидермального фактора роста в организации пролиферативного режима / В. Б. Захаров, С. Н. Смирнов, С. Г. Мамонтов, Е. Т. Захарова. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005. Т. 139. № 5. С. 585-588.
- [34] Изменения иммунореактивности у работников химических производств в зависимости от дозовой нагрузки токсикантами / С. Ф. Шахметов, Г. М. Бодиевкова, Н. М. Мещакоева, С. И. Курчевенко. *Гигиена и санитария*. 2012. Т. 91. № 4. С. 40-43.
- [35] Касимов Ш. А., Джалилов А. Т., Тураев Х. Х. Синтез сорбента на основе ди-(2-аминоэтила)-дитиофосфата калия и эпихлоргидрина. *Universum: химия и биология*. 2017. № 9(39). С. 16-21.
- [36] Лузин В. И., Скоробогатов А. Н., Морозов В. Н. Особенности роста костей скелета белых крыс различного возраста после ингаляционной затравки толуолом. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. Т. 16. № 1(1). С. 135-138.
- [37] Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств / И. Ф. Беленичев, В. А. Визир, В. И. Мамчур, А. В. Курята. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21. № 1(112). С. 118-128. doi: 10.14739/2310-1210.2019.1.155856
- [38] Мустафаева Р. Э., Мовлаев И. Г., Ибрагимова С. М. Получение и исследование резиновой смеси на основе изопренового и модифицированного олигоэфирметакрилатом эпихлоргидрина бутадиев-стирольного каучуков. *Промышленное производство и использование эластомеров*. 2015. № 1. С. 37-39.
- [39] Синергичные нейротрофические эффекты пирacetama и тиотриазолина / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. В. Пронин, А. Ю. Волков. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016. Т. 8. № 1. С. 86-89. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-86-89
- [40] Скоробогатов А. Н., Пастухова В. А. Возрастные особенности роста и формирования костей скелета после 60-дневного воздействия на организм паров эпихлоргидрина. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Т. 4. № 2. С. 140-144.
- [41] Скоробогатов А. Н., Гаврилов В. А. Прочностные характеристики нижних челюстей и плечевых костей у неполовозрелых белых крыс после длительного влияния паров толуола. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 2. № 2. С. 138-141.
- [42] Скринінг і порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біоплігандами при синдромі

- тривало го розчавлювання / В. Д. Лук'ячук та ін. *Одеський медичний журнал*. 2007. № 1(99). С. 15-19.
- [43] Смирнов А. С., Смирнов С. Н., Мирзезабасов М. А. Изменения состояния секреторных гранул поверхностных эпителиоцитов слизистой оболочки пилорического отдела желудка крыс при действии эпихлоридрина. *Запорожский медицинский журнал*. 2016. № 5(98). С. 89-92. doi: 10.14739/2310-1210.2016.5.82693
- [44] Смирнов С. Н. Взаимодействие десимпатизации и тиреоидных гормонов в организации ритмов ДНК-синтетической и митотической активности эпителиоцитов языка неполовозрелых крыс. *Український морфологічний альманах*. 2010. Т. 8. № 2. С. 200-202.
- [45] Состояние и динамика нарушений иммунореактивности у работников химических производств / Г. М. Бодиевкова, Е. В. Боклаженко, С. И. Курчевенко, Р. Ю. Алексеев. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2014. № 1(95). С. 9-13.
- [46] Сур С. В., Солобоюкова Н. А., Макаров А. А. Фармакоэкономический анализ лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в Украине. *Медицина неотложных состояний*. 2015. № 6(69). С. 30-35.
- [47] Экологическая морфология органов эндокринной, иммунной и костной систем в условиях хронического ингаляционного влияния летучих компонентов эпоксидных смол / В. Г. Ковешников и др. *Астраханский медицинский журнал*. 2013. Т. 8. № 1. С. 128-130.
- [48] Экспериментальное исследование влияния тиотриазолина на органы и системы организма / В. Г. Ковешников и др. *Запорожский медицинский журнал*. 2010. Т. 12. № 5. С. 174-176.
- [49] Эффективность патогенетического лечения у больных туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции / Л. А. Шовкун и др. *Медицинский вестник Юга России*. 2016. № 1. С. 87-91.
- References**
- [1] Lee, I., Kim, K., Kim, S., Baek, H., Moon, C., & Kim, S. et al. (2013). Apoptotic cell death in rat epididymis following epichlorohydrin treatment. *Human & Experimental Toxicology*, 32(6), 640-646. doi: 10.1177/0960327112467042
- [2] Langan, L., Arossa, S., Owen, S., & Jha, A. (2018). Assessing the impact of benzo[a]pyrene with the in vitro fish gut model: An integrated approach for eco-genotoxicological studies. *Mutation Research/Genetic Toxicology And Environmental Mutagenesis*, 826, 53-64. doi: 10.1016/j.mrgentox.2017.12.009
- [3] Schiavoni, G., D'Amato, G., & Afferni, C. (2017). The dangerous liaison between pollens and pollution in respiratory allergy. *Annals Of Allergy, Asthma & Immunology*, 118(3), 269-275. doi: 10.1016/j.anai.2016.12.019
- [4] Tong, S., Berry, H., Ebi, K., Bambrick, H., Hu, W., & Green, D. et al. (2016). Climate change, food, water and population health in China. *Bulletin Of The World Health Organization*, 94(10), 759-765. doi: 10.2471/blt.15.167031
- [5] Luo, J., Cheng, T., Kuo, H., & Chang, M. (2004). Decreased lung function associated with occupational exposure to epichlorohydrin and the modification effects of glutathione s-transferase polymorphisms. *Journal Of Occupational And Environmental Medicine*, 46(3), 280-286. doi: 10.1097/01.jom.0000116807.73005.97
- [6] Wan, X., Zhao, Z., Qiu, J., Guo, Y., & Wu, J. (2015). Determination of epichlorohydrin in workplace air by gas chromatograph-electron capture detector. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 33(4), 307-309. [in Chinese].
- [7] Oláh, A., Szabó-Papp, J., Soeberdt, M., Krnie, U., Dähnhardt-Pfeiffer, S., Abels, C., & Bíró, T. (2017). Echinacea purpurea-derived alkylamides exhibit potent anti-inflammatory effects and alleviate clinical symptoms of atopic eczema. *Journal Of Dermatological Science*, 88(1), 67-77. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.05.015
- [8] Jiang, L., Li, W., Wang, Y., Zhang, X., Yu, D., & Yin, Y. et al. (2014). Effects of cichoric acid extract from Echinacea purpurea on collagen-induced arthritis in rats. *The American Journal Of Chinese Medicine*, 42(03), 679-692. doi: 10.1142/s0192415x1450044x
- [9] Rezaie, A., Fazlara, A., Haghi Karamollah, M., Shahriari, A., Najaf Zadeh, H., & Pashmforosh, M. (2013). Effects of Echinacea purpurea on hepatic and renal toxicity induced by diethylnitrosamine in rats. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products*, 8(2), 60-64.
- [10] Krishnaraj, J., Kowshik, J., Sebastian, R., Raghavan, S., & Nagini, S. (2017). Exposure to welding fumes activates DNA damage response and redox-sensitive transcription factor signalling in Sprague-Dawley rats. *Toxicology Letters*, 274, 8-19. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.04.001
- [11] Waidyanatha, S., Gaudette, N., Hong, Y., & Fennell, T. (2014). Formation of epichlorohydrin, a known rodent carcinogen, following oral administration of 1,3-dichloro-2-propanol in rats. *Chemical Research In Toxicology*, 27(10), 1787-1795. doi: 10.1021/tx500239q
- [12] Tanabe, T., Yamaguchi, N., Okuda, M., Ishimaru, Y., & Takahashi, H. (2015). Immune System Reaction against Environmental Pollutants. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Japanese Journal Of Hygiene)*, 70(2), 115-119. doi: 10.1265/jjh.70.115 [in Japanese].
- [13] Ridano, M., Racca, A., Flores-Martin, J., Fretes, R., Bandeira, C., & Reyna, L. et al. (2017). Impact of chlorpyrifos on human villous trophoblasts and chorionic villi. *Toxicology And Applied Pharmacology*, 329, 26-39. doi: 10.1016/j.taap.2017.05.026
- [14] Shin, I., Lim, J., Kim, S., Kim, K., Park, N., & Bae, C. et al. (2010). Induction of Oxidative Stress in the Epididymis of Rats After Subchronic Exposure to Epichlorohydrin. *Bulletin Of Environmental Contamination And Toxicology*, 84(6), 667-671. doi: 10.1007/s00128-010-0018-9
- [15] Nikolaeva, O., & Smirnov, A. (2017). Status of euchromatin in mucous cells nuclei of pyloric glands after inhalation of epichlorohydrin and correction of emerging changes. *Inter Collegas*, 4(1), 29-32. doi: 10.35339/ic.4.1.29-32
- [16] Shin, I., Park, N., Lee, J., Kim, K., Moon, C., & Kim, S. et al. (2010). One-generation reproductive toxicity study of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats. *Drug And Chemical Toxicology*, 33(3), 291-301. doi: 10.3109/01480541003734030
- [17] Shanh, F., Rahimnejad, S., Bahrami, A., & Farhadian, M. (2017). Risk Assessment of Workers' Exposure to Volatile Organic Compounds in the Air of a Petrochemical Complex in Iran. *Indian Journal Of Occupational And Environmental Medicine*, 21(3), 121-127. doi: 10.4103/ijoem.ijoem_86_17
- [18] Rutkowska, A., & Diamanti-Kandarakis, E. (2016). Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertility And Sterility*, 106(4), 948-958. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.031
- [19] Saeedi Saravi, S., & Dehpour, A. (2016). Potential role of organochlorine pesticides in the pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: A review. *Life Sciences*, 145, 255-264. doi: 10.1016/j.lfs.2015.11.006
- [20] Gan, C., Liu, L., Du, Y., Wang, L., Gao, M., & Wu, L. et al. (2016). Simultaneous determination and pharmacokinetic study of four phenol compounds in rat plasma by ultra-high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry after oral administration of Echinacea purpurea extract. *Journal Of Separation Science*, 39(9), 1628-1637. doi: 10.1002/jssc.201600051
- [21] Aarland, R., Bañuelos-Hernández, A., Fragoso-Serrano, M., Siera-Palacios, E., Díaz de León-Sánchez, F., & Pérez-Flores, L. et al. (2017). Studies on phytochemical, antioxidant, anti-inflammatory, hypoglycaemic and antiproliferative activities of Echinacea purpurea and Echinacea angustifolia extracts. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 649-656. doi: 10.1080/13880209.2016.1265989
- [22] Taboureau, O., & Audouze K. (2017). Human environmental disease network: A computational model to assess toxicology of contaminants. *ALTEX*, 34(2), 289-300. doi: 10.14573/altex.1607201
- [23] Darwish, W., Ikenaka, Y., Nakayama, S., Mizukawa, H., Thompson, L., & Ishizuka, M. (2017). β -carotene and retinol reduce benzo[a]pyrene-induced mutagenicity and oxidative stress via transcriptional modulation of xenobiotic metabolizing enzymes in human HepG2 cell line. *Environmental Science And Pollution Research*, 25(7), 6320-6328. doi: 10.1007/s11356-017-0977-z
- [24] Kuvencova, M. L., Luzin, V. I., Morozov, V. N., & Morozova, E. N. (2016). Vliyanie jekstrakta jehinacei purpurnoj na strukturu slizistoj obolochki i kolichestvo kletok sobstvennyh zhelez slizistoj obolochki fundalnogo otdela zheludka krysa [Influence of echinacea purple extract on the structure of the mucosa and number of proper gastric glands cells of fundic mucosa of rats' stomach]. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*, 2, 66-68. doi: 10.21626/vestnik/2016-2/12 [in Russian].
- [25] Cydendambae, P. B., Baldanova, I. R., Erentueva, A. Ju., & Abidueva L. R. (2018). Vliyanie jekstraktov lekarstvennyh rastenij bajkalskogo regiona na pokazateli immuniteta i gemostaza pri jeksperimentalnom immunodefite [Extracts of medicinal plants in baikal region: their effect on the immunity and hemostasis indicators in case of experimental immunodeficiency]. *Bulletin of the Buryat State University. Medicine and pharmacy*, 1, 9-16. [in Russian].
- [26] Voloshina, I. S. (2017). Osobennosti korrekci tiotriazolinom morfoloicheskikh izmenenij prostaty i semennyh puzyrkov krysa, vyzvannykh vozdejstviem parov jepihloridrina [Use of tiotriazoline for correction of morphological changes in rat's prostate and seminal vesicles caused by exposure to epichlorohydrin vapor]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*, 4, 133-139. doi: 10.23648/UMB.2017.28.8751 [in Russian].
- [27] Voloshyna, I. S. (2014). Histoloichna budova vnutrishnikh orhaniv reproduktyvnoi systemy stavozrylykh shchuriv samsiv pislia tryvaloho vplyvu na orhanizm epiklorohidrynu [Changes in the histological structure of the internal organs of the reproductive system of immature rats after inhalation exposure to toluene]. *Bulletin of problems biology and medicine*, 1(106), 230-236. [in Ukrainian].
- [28] Vysockij, I. Ju., & Vysockaja, E. I. (2009). Vliyanie metabolitotropnyh preparatov na nekotorye pokazateli jenergeticheskogo obmena v uslovijah ostrogo toksicheskogo porazhenija pečeni letuchimi komponentami jepoksidnoj smoly JeD-20 [The influence of metabolitotropic medicines on some indices of energetic exchange in the conditions of acute toxic

- liver damage by flowing components of epoxyde tar ED-20]. *Journal of SSU. Series MEDICINE*, 1, 15-21. [in Russian].
- [29] Vysockij, I. Ju. (2005). Farmakologicheskaja korekcija narushenija prostaciklin-tromboksanovogo ravnovesija pri ostrym toksicheskom porazhenii pečeni letuchimi komponentami dianovoj jepoksidnoj smoly [Pharmacological correction of prostacyclin-thromboxane imbalance in acute toxic liver damage with volatile components of diene epoxy]. *Modern problems of toxicology*, 1, 51-56. [in Russian].
- [30] Gavrilo, V. A., & Luzin, V. I. (2014). Rost i formoobrazovanie nizhnej cheljusti u belyh kryš razlichnogo vozrasta posle 60-dnevnogo vozdejstvija parov jepihlorhidrina [Growth and formation of mandible in rats of different ages after 60-day inhalation of epichlorohydrin]. *World of medicine and biology*, 4(47), 93-97. [in Russian].
- [31] Luzin, V. I., Fastova, O. N., Morozov, V. N., & Morozova, E. N. (2016). Gistomorfometricheskie parametry distalnih izvityh kanalcev poček kryš razlichnyh vozrastnyh grupp na fone ingaljacijnogo vozdejstvija toluola s primeneniem korektorov [Histomorphometric parameters of renal distal convoluted tubules in rats of different age periods on the background of toluene inhalation with the use of correctors]. *Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia*, 5(226), 99-103. [in Russian].
- [32] Demkovych, A. Ye. (2014). Vplyv tiotriazolinu na aktyvnist tsytokinohe-nezu u krvi v protsesi rozvytku eksperymentalnoho postekstraksiinoho alveolitu [Effect of thiotriazoline on development process of cytokine-genesis activity in experimental postextraction alveolitis]. *Bulletin of problems biology and medicine*, 1(4), 355-359. [in Ukrainian].
- [33] Zaharov, V. B., Smirnov, S. N., Mamontov, S. G., & Zaharova E. T. (2005). Dinamika kletочноj proliferacii v pečeni kryš v rannem post-natalnom ontogeneze i rol jepidermalnogo faktora rosta v organizacii proliferativnogo rezhima [Time course of cell proliferation in rat liver in the early postnatal ontogeny and role of epidermal growth factor in organization of proliferative regimen]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 139(5), 585-588. [in Russian].
- [34] Shajahmetov, S. F., Bodienkova, G. M., Meshhakova, N. M., & Kurchevenko S. I. (2012). izmenenija immunoreaktivnosti u rabotnikov himicheskijh proizvodstv v zavisimosti od dozovoj nagruzki toksikantami [Alterations of immunoreactivity in chemical production workers in dependence on dose exposure to toxicants]. *Hygiene and sanitation*, 91(4), 40-43. [in Russian].
- [35] Kasimov, Sh. A., Dzhallilov, A. T., & Turaev, H. H. (2017). Sintez sorbenta na osnove di-(2-aminojethyl)-ditiiofosfata kalija i jepihlorhidrina [The sorbent synthesis based on di-(2-aminoethyl)-dithiophosphate of potassium and epichlorohydrin]. *Universum: chemistry and biology*, 9(39), 16-21. [in Russian].
- [36] Luzin, V. I., Skorobogatov, A. N., & Morozov, V. N. (2013). Osobennosti rosta kostej skeleta belyh kryš razlichnogo vozrasta posle ingaljacijnog zatravki toluolom [Features of bone growth in white rats of different ages after inhalation of toluene vapors]. *Taurian Medical and Biology Journal*, 16(1), 135-138. [in Russian].
- [37] Belenichev, I. F., Vizir, V. A., Mamchur, V. I., & Kurjata, A. V. (2019). Mesto tiotriazolina v galeree sovremennyh metabolitotropnyh lekarstvennyh sredstv [Place of thiotriazoline in the gallery of modern metabolotropic medicines]. *Zaporozhye medical journal*, 21(1), 118-128 doi: 10.14739/2310-1210.2019.1.155856 [in Russian].
- [38] Mustafaeva, R. Je., Movlaev, I. G., & Ibragimova, S. M. (2015). Poluchenie i issledovanie rezinovoj smesi na osnove izoprenovogo i modifirovannogo oligojefirmetakrilatom jepihlorhidrina butadien-stirolnogo kauchukov [Obtaining and investigation of rubber mixtures on the basis of isoprene and modified oligoethermetacrylate epichlorohydrine by styrene butadiene rubber]. *Industrial production and use of elastomers*, 1, 37-39. [in Russian].
- [39] Gromova, O. A., Torshin, I. Ju., Pronin, A. V., & Volkov, A. Ju. (2016). Sinergichnye nejrotroficheskie jeffekty piracetama i tiotriazolina [Synergistic neurotrophic effects of piracetam and thiotriazoline]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 8(1), 86-89. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-86-89 [in Russian].
- [40] Skorobogatov, A. N., & Pastuhova, V. A. (2017). Vozrastnye osobennosti rosta i formoobrazovanija kostej skeleta posle 60-dnevnogo vozdejstvija na organizm parov jepihlorhidrina [Age peculiarities of growth and formation of skeletal bones after influence of the 60-day exposure to epichlorohydrin vapor on organism]. *Bulletin of problems biology and medicine*, 4(2), 355-359. [in Russian].
- [41] Skorobogatov, A. N., & Gavrilo, V. A. (2014). Prochnostnye karakteristiki nizhnyh cheljjustej i plečevykh kostej u nepolovozrelyh belyh kryš posle dlitel'nogo vlijanija parov toluola [Strength features of rat mandible and humerus after long-term influence of toluene vapors]. *Bulletin of problems biology and medicine*, 2(2), 138-141. [in Russian].
- [42] Lukianchuk, V. D., Seifullina, I. Y., Rysukhina, N. V., Martsynko, O. E., & Tkachenko V. M. (2007). Skryninijh i porivnialna otsinka jeffektivnosti zasobiv detoksykacii sered koordynatsiynykh spoluk hermaniiu z bilolihandamy pry sindromi tryvaloho rozchavljuvannia [Screening and comparative efficiency analysis of detoxicative remedies among organic germanium compounds in crush syndrome]. *Odessa medical journal*, 1(99), 15-19. [in Ukrainian].
- [43] Smirnov, A. S., Smirnov, S. N., & Mirzebasov, M. A. (2016). Izmenenija sostojanija sekretornyh granul poverhnostnyh jepitelioctov slizizto oblochki piloricheskogo otdela zheludka kryš pri dejstvii jepihlorhidrina [Changes the state of secretory granules of the superficial epitheliocytes of the pyloric mucous membrane in the stomach of rats under the action of epichlorohydrin]. *Zaporozhye medical journal*, 5(98), 89-92. doi: 10.14739/2310-1210.2016.5.82693 [in Russian].
- [44] Smirnov, S. N. (2010). Vzaimodejstvie desimpatizacii i tireoidnyh gormonov v organizacii ritmov DNK-sinteticheskij i mitoticheskij aktivnosti jepitelioctov jazyka nepolovozrelyh kryš [Co-operation of sympathectomy and thyroxin in the regulation of ton-gue's epithelial cells division of immature rats]. *Ukrainian morphological Almanac*, 8(2), 200-202. [in Russian].
- [45] Bodienkova, G. M., Boklazhenko, E. V., Kurchevenko, S. I., & Alekseev, R. Ju. (2014). Sostojanie i dinamika narushenij immunoreaktivnosti u rabotnikov himicheskijh proizvodstv [Disorder state and dynamics of immune responsiveness in employees of chemical productions]. *Bulletin of the ESRC SB RAMS*, 1(95), 9-13. [in Russian].
- [46] Sur, S. V., Solobjukova, N. A., & Makarov, A. A. (2015). Farmakoeconomic-micheskij analiz lechenija pacientov s ostrym koronarnym sindromom bez podema segmenta ST v Ukraine [Pharmacoeconomic analysis of treating patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Ukraine]. *Emergency medicine*, 6(69), 30-35. [in Russian].
- [47] Koveshnikov, V. G., Fomina, K. A., Luzin, V. I., Voloshin, V. N., Voloshina, I. S., & Shutov, E. Ju. et al. (2013). Jekologicheskaja morfologija organov jendokrinoj, immunnoj i kostnoj sistem v uslovijah hronicheskogo ingaljacijnogo vlijanija letuchijh komponentov jepoksidnyh smol [The ecological morphology of the organs of endocrine, immune and bone systems under the of chronic inhalation influence of volatile components of epoxy resins]. *Astrakhan medical journal*, 8(1), 128-130. [in Russian].
- [48] Koveshnikov, V. G., Fomina K. A., Voloshin, V. N., Rykova, Ju. A., Belik, I. A., & Gladkova, A. N. et al. (2010). Jeksperimentalnoe issledovanie vlijanija tiotriazolina na organy i sistemy organizma [Experimental study of the influence of thiotriazoline on organs and systems of the organism]. *Zaporozhye medical journal*, 12(5), 174-176. [in Russian].
- [49] Shovkun, L. A., Kampos, E. D., Konstantinova, A. V., Franchuk, I. M., & Volodko, N. A. (2016). Jefferektivnost patogeneticheskogo lechenija u bolnyh tuberkulezom legkih s jeksussdativnym tipom vospalitelnoj tkanevoj reakcii [Efficiency pathogenetic treatment of patients with pulmonary tuberculosis with exudative type inflammatory tissue reaction]. *Medical Herald of the South of Russia*, 1, 87-91. [in Russian].