



Article

Morphological Changes in Gastric Mucosa During Chronic Nicotine Intoxication: An Experimental Study

Elyor D.Oltiev^{1*†} ¹ Department of Pathological Anatomy, Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan; eler.oltiev@example.com

* Correspondence: eler.oltiev@example.com (E.O.)

† Current address: Affiliation.

‡ These authors contributed equally to this work.

Abstract: This study investigates the morphological alterations in the gastric mucosa caused by chronic nicotine intoxication and evaluates the effectiveness of two detoxification agents, Super Omega and Mumie-LIK. The experiment was conducted on laboratory animals subjected to prolonged nicotine exposure, with subsequent analysis of histological and morphometric changes in the gastric mucosa. Findings revealed significant pathological alterations, including epithelial damage, inflammatory infiltration, and impaired regenerative capacity of the mucosa. Both detoxification agents demonstrated a positive therapeutic effect, with Mumie-LIK showing a superior ability to restore the structural integrity of the mucosa. These results highlight the potential clinical application of detoxification therapy for mitigating the harmful effects of nicotine.

Materials and methods of research: The study involved 100 laboratory rats weighing 220–300 g, housed under standard vivarium conditions. The animals were divided into three groups: the control group (n = 20), which received physiological saline; the experimental group (n = 40), which received nicotine at doses of 0.5 mg/kg (n = 20) and 1.0 mg/kg (n = 20); and the treatment group (n = 40), where, after 8 weeks of intoxication, the animals received therapy with Mumie-LIK (n = 20) and Super Omega (n = 20).

Results of the study: The study revealed that chronic administration of nicotine at doses of 0.5 mg/kg and 1.0 mg/kg induced significant toxic effects in laboratory rats, including marked weight loss, decreased motor activity, and alterations in behavior. Biochemical analyses showed increased levels of oxidative stress markers, including malondialdehyde (MDA), along with a reduction in antioxidant activity, such as glutathione levels and catalase activity. Therapeutic interventions with Mumie-LIK and Super Omega, administered after 8 weeks of nicotine exposure, demonstrated restorative effects. Both treatments improved weight gain, restored motor activity, and partially normalized oxidative stress biomarkers. Specifically, Mumie-LIK showed a notable reduction in MDA levels, while Super Omega was more effective in enhancing antioxidant activity and restoring biochemical homeostasis. Overall, Super Omega exhibited slightly higher therapeutic efficacy compared to Mumie-LIK in mitigating nicotine-induced damage, suggesting its potential as a complementary treatment in oxidative stress-related conditions.

Keywords: Nicotine intoxication, gastric mucosa, atrophy, detoxification therapy, Mumie-LIK, Super Omega.

Citation: Elyor D.Oltiev. Morphological Changes in Gastric Mucosa During Chronic Nicotine Intoxication: An Experimental Study. *Herald of the National Children's Medical Center* 2024, 4, 12–17.

Received: 10.06.2024

Revised: 18.06.2024

Accepted: 25.07.2024

Published: 30.07.2024

Copyright: © 2024 by the authors. Submitted to *Herald of the National Children's Medical Center* for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction (Вступление)

Хроническое употребление никотинсодержащих продуктов, включая жевательный табак, снюс и никотиновые пастилки, становится значимой проблемой общественного здоровья. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от последствий употребления табака умирает более 8 миллионов человек, из которых около 1,2 миллиона связаны с воздействием вторичного дыма. По данным Global Burden of Disease (GBD), в 2019 году более 1,1 миллиарда человек во всем мире употребляли табак, а 8,7 миллиона смертей были связаны с последствиями его употребления. Исследование Национального института здоровья США (НИИ, 2020) показало, что никотин влияет на развивающийся мозг подростков, нарушая процессы памяти и концентрации. Исследование Института профилактической медицины Казахстана (2018) показало, что насвай повышает риск рака полости рта, пищевода и желудка

из-за содержания нитрозаминов и других канцерогенов. У людей, употребляющих насвай более 5 лет, риск онкологических заболеваний увеличивается в 3 раза.

Влияние никотина на желудочно-кишечный тракт заключается в нарушении барьерной функции слизистой оболочки желудка, усилении воспалительных процессов, а также развитии атрофических и предраковых изменений.

Ранее исследования Armitage A.K. и Turner D.M. показали, что никотин вызывает окислительный стресс и повреждение клеточных структур, однако морфологические изменения желудка при хроническом воздействии никотинсодержащих продуктов изучены недостаточно. В настоящем исследовании мы изучаем особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка и оцениваем эффективность детоксикационной терапии.

2. Materials and Methods: (Материалы и методы)

В исследовании использованы 100 лабораторных крыс (массой 220–300 г), которые содержались в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на три группы: 1 - контрольная группа (n=20): получала физиологический раствор; 2 – экспериментальная группа (n=40): получала никотин в дозах: 0,5 мг/кг (n=20) и 1,0 мг/кг (n=20); 3 - группа лечения (n=40): после 8-недельной интоксикации животные получали терапию: Мумие-ЛІК (n=20); Super Omega (n=20).

Первая контрольная группа получала физиологический раствор. Крысам второй группы зондом внутрижелудочно вводили никотинсодержащий продукт орального потребления, растворенный в физиологическом растворе на протяжении 30 дней в дозе 1 мг/кг массы тела. Половина крыс третьей группы, подвергшаяся хронической интоксикации никотинсодержащими продуктами орального потребления, в течение 30 дней внутрижелудочно зондом получала биологически активную добавку Super Omega, растворенное в физиологическом растворе, в дозе 5 мг/кг массы тела. Остальным крысам из третьей группы внутрижелудочно зондом вводили Мумие-ЛІК, растворённое в физиологическом растворе, в дозе 5 мг/кг массы тела.

Забой животных проводили в соответствующие сроки в утренние часы, натошак посредством мгновенной декапитации под эфирным наркозом. У всех животных по очереди проводилось обычное секционное удаление передней стенки грудной и брюшной полостей и фотографирования их содержания. После этого прибегали к традиционному анатомическому препарированию, которое заключалось в извлечении желудка из полости живота.

1. В процессе использования опытов на лабораторных крысах наши действия соответствовали требованиям документа «Правила ведения работ с экспериментальными животными» (№ 18 от 16.01.2018 г.) Комитета по этике Бухарской государственной Медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, кроме того, в 1964 году неукоснительно соблюдалась Международная медицинская декларация, принятая ассоциацией в Хельсинки и завершённая в 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008, 2013 годах использовались методические рекомендации и этические принципы работы с лабораторными животными.

Образцы желудка фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили стандартную заливку в парафин и окраску гематоксилином и эозином, проводили исследование экспрессии Ki-67 (маркер пролиферации) и p53 (маркер апоптоза), измеряли толщину слизистой оболочки, высоту железистого эпителия, а также определяли площадь воспалительной инфильтрации.

3. Results: Результаты

В результате применения препарата Super Omega в I группе наблюдалась частичная восстановительная динамика массы тела, которая варьировала от 217 до 269 граммов, с усреднённым значением 242 граммов. Морфометрические параметры желудка демонстрировали тенденцию к нормализации: средняя длина желудка составила $3,15 \pm 0,07$ см. Ширина желудка увеличилась, составив $2,02 \pm 0,06$ см на уровне дна органа, $2,74 \pm 0,07$ см на уровне тела и $2,04 \pm 0,05$ см на уровне пилорического отдела. Длина большой кривизны достигла $6,63 \pm 0,25$ см, а малая кривизна — $1,10 \pm 0,02$ см. Длина брюшной части желудка составила $0,14 \pm 0,003$ см.

Во II группе, где применялось Мумие-ЛІК, регенеративный эффект оказался более выраженным. Масса тела крыс увеличилась и находилась в диапазоне от 227 до 285 граммов,

со средним значением 257 граммов. Морфометрические показатели желудка практически достигли референтных значений: длина органа составила $3,20 \pm 0,05$ см, ширина на уровне дна — $2,08 \pm 0,06$ см, на уровне тела — $2,80 \pm 0,06$ см, а на уровне пилорического отдела — $2,10 \pm 0,04$ см. Длина большой кривизны увеличилась до $6,75 \pm 0,20$ см, длина малой кривизны составила $1,13 \pm 0,02$ см, а брюшная часть желудка достигла $0,15 \pm 0,003$ см.

Лечение крыс I группы, подвергшихся хронической интоксикации, показало увеличение толщины слизистой оболочки на 32 мкм, с $210,2 \pm 4,53$ мкм до $242,2 \pm 4,73$ мкм, что свидетельствует о частичном восстановлении структуры слизистой оболочки

Лечение крыс II группы, напротив, способствовало увеличению толщины слизистой оболочки на 58,3 мкм, до $268,5 \pm 6,96$ мкм, что практически соответствует контрольным значениям. Увеличение толщины слизистой оболочки после применения Мумие-ЛК связано с регенерацией всех слоёв слизистой оболочки, включая эпителий, собственную пластинку и подслизистую основу, что обеспечивает восстановление защитных и секреторных функций желудка.

Высота эпителиальных клеток у крыс I группы увеличилась на 3,9 мкм, с $23,6 \pm 1,09$ мкм до $27,5 \pm 0,83$ мкм, что указывает на частичное восстановление структурной целостности эпителия и его регенераторной функции. Тем не менее, данное значение остается ниже показателей контрольной группы ($32,4 \pm 1,28$ мкм), что свидетельствует о сохраняющихся нарушениях в процессах пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток. У крыс II группы высота эпителиальных клеток увеличилась до $31,2 \pm 0,87$ мкм, что почти достигает уровня контрольной группы. Количество лимфоцитов в слизистой оболочке у крыс I группы снизилось до $142,8 \pm 8,19$ клеток/мм², что свидетельствует о уменьшении воспалительного процесса, однако значение все еще превышает норму ($90,4 \pm 5,22$ клеток/мм²) на $52,4$ клеток/мм², что указывает на сохраняющееся хроническое воспаление. У крыс II группы количество лимфоцитов снизилось до $110,7 \pm 4,95$ клеток/мм², что близко к контрольным значениям и свидетельствует о более выраженном снижении воспалительной реакции по сравнению с I группой.

Количество макрофагов у крыс I группы уменьшилось в 1,3 раза, до $35,4 \pm 2,38$ клеток/мм² (по сравнению с $45,2 \pm 2,76$ клеток/мм² в группе с хронической интоксикацией), что указывает на частичное снижение воспалительного процесса, однако уровень остается выше, чем у здоровых крыс ($24,3 \pm 2,51$ клеток/мм²). Во II группе количество макрофагов снизилось в 1,63 раза, до $27,7 \pm 1,78$ клеток/мм², что ближе к нормальным значениям и свидетельствует о более эффективном снижении воспалительной активности и регрессе воспалительного ответа.

Количество нейтрофилов, являющихся ключевыми участниками острого воспаления, также значительно уменьшилось в обеих группах. У крыс I группы уменьшилось на $18,5$ клеток/мм², с $51 \pm 4,84$ клеток/мм² до $32,5 \pm 2,39$ клеток/мм², что указывает на уменьшение острого воспалительного процесса, однако уровень все еще остается выше нормы ($14,9 \pm 2,35$ клеток/мм²). У крыс II группы количество нейтрофилов снизилось до $18,2 \pm 2,54$ клеток/мм², что практически соответствует контрольным значениям, указывая на почти полное исчезновение острого воспалительного ответа.

Количество париетальных клеток у крыс I группы увеличилось до $125,7 \pm 1,96$ клеток/мм², а количество главных клеток — до $72,5 \pm 2,25$ клеток/мм², что свидетельствует о частичном восстановлении секреторной функции желудка, включающей выработку соляной кислоты и пепсиногена. Однако значения остаются ниже нормы. Во II группе после лечения Мумие-ЛК количество париетальных клеток увеличилось до $132,4 \pm 2,87$ клеток/мм², а количество главных клеток — до $85,7 \pm 5,23$ клеток/мм², что указывает на почти полное восстановление функции желез желудка, что подтверждается повышением активности кислотопродуцирующих клеток.

Нормализация сосудистой сети также оказалась более выраженной после лечения Мумие-ЛК. Диаметр капилляров у крыс I группы уменьшился на 0,57 мкм, с $8,51 \pm 0,25$ мкм до $7,94 \pm 0,27$ мкм, а диаметр венул — на 1,2 мкм, с $24 \pm 0,7$ мкм до $22,8 \pm 1,54$ мкм, что свидетельствует о улучшении состояния сосудистой сети слизистой оболочки, однако показатели еще не достигли уровня интактных крыс. Во II группе диаметр капилляров составил $7,15 \pm 0,56$ мкм, а диаметр венул — $21,3 \pm 1,29$ мкм. Эти изменения свидетельствуют об уменьшении застойных явлений и нормализации кровообращения в слизистой оболочке желудка.

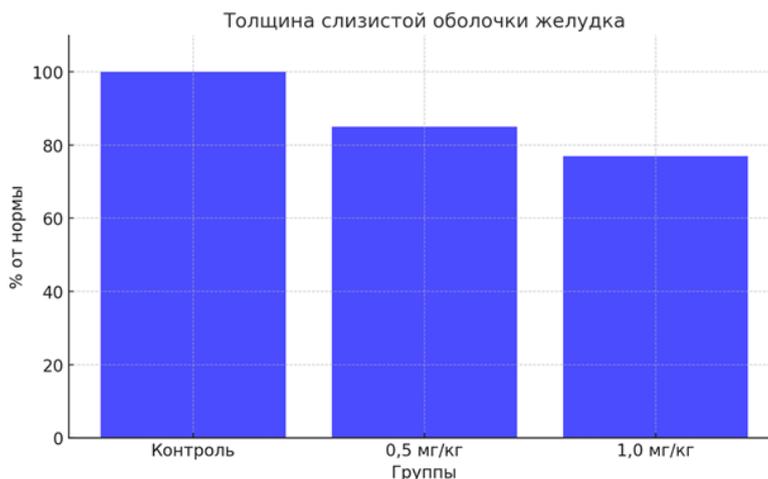


Диаграмма 1:
Толщина слизистой оболочки желудка (% от нормы): в контрольной группе она составляла 100% от нормы; в группе с дозой никотина 0,5 мг/кг снизилась до 85%; в группе с дозой никотина 1,0 мг/кг — до 77%.

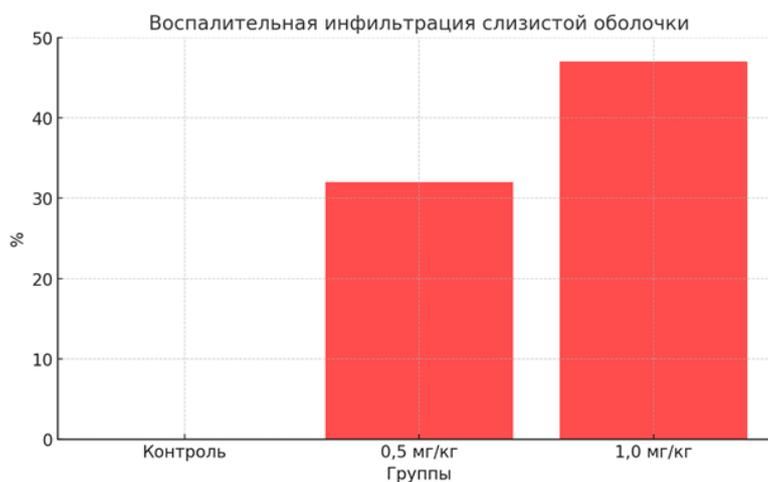


Диаграмма 2:
Воспалительная инфильтрация слизистой оболочки (%): в контрольной группе воспаление отсутствовало; в группе с дозой никотина 0,5 мг/кг инфильтрация увеличилась на 32%; в группе с дозой никотина 1,0 мг/кг — на 47%.

Периваскулярная инфильтрация у крыс I группы уменьшилась в 1,44 раза, с $175,8 \pm 11,4$ клеток/мм² до $122,5 \pm 7,81$ клеток/мм², что указывает на снижение воспалительной инфильтрации вокруг сосудов. У крыс II группы этот показатель снизился более чем в 2 раза, до $86,1 \pm 6,09$ клеток/мм², что свидетельствует о более значительном уменьшении воспаления и нормализации состояния периваскулярных тканей.

Толщина стенок сосудов, являющаяся индикатором наличия фиброзных изменений, у крыс I группы уменьшилась до $3,05 \pm 0,17$ мкм, что все еще выше нормальных значений ($2,44 \pm 0,23$ мкм), свидетельствуя о сохраняющихся фиброзных изменениях сосудистых стенок. Во II группе толщина стенок сосудов составила $2,62 \pm 0,34$ мкм, что почти достигает нормы, что указывает на значительное уменьшение фиброзных изменений и нормализацию сосудистых структур.

Плотность соединительной ткани у крыс I группы уменьшилась в 1,54 раза, с $17,5 \pm 1,13\%$ до $11,4 \pm 0,71\%$, что свидетельствует о частичном регрессе фиброза и снижении объема соединительнотканых компонентов в слизистой оболочке. Во II группе плотность соединительной ткани снизилась в 2,42 раза, до $7,22 \pm 0,30\%$, что указывает на выраженный регресс фиброзных изменений и восстановление нормальной структуры подслизистой основы.

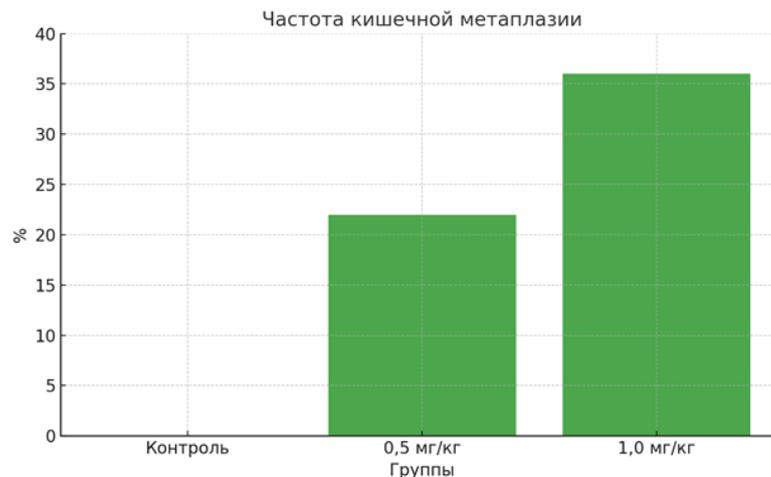


Диаграмма 3:

Частота кишечной метаплазии (%): кишечная метаплазия отсутствовала в контрольной группе; в группе с дозой 0,5 мг/кг наблюдалась у 22% животных; в группе с дозой 1,0 мг/кг — у 36%.

4. Conclusions: (Выводы)

Экспериментальное лечение хронической интоксикации никотиносодержащими продуктами с использованием препаратов Super Omega и Мумие-ЛИК показало значительные различия в эффективности восстановления морфологических и функциональных показателей желудка у белых беспородных крыс.

Лечение с использованием Super Omega способствовало частичному восстановлению массы тела, толщины слизистой оболочки, высоты эпителиальных клеток и уменьшению воспалительных процессов, однако эти показатели не достигли контрольных значений. Ограниченный регенеративный эффект Super Omega может быть связан с недостаточной стимуляцией клеточной пролиферации и межклеточного восстановления.

Применение Мумие-ЛИК продемонстрировало более выраженное восстановление морфологических показателей, включая увеличение толщины слизистой оболочки до почти контрольных значений, нормализацию высоты эпителиальных клеток и снижение воспалительной инфильтрации до уровня нормы.

Установлено, что применение Мумие-ЛИК в качестве детоксикационной терапии обеспечивает более выраженное восстановление слизистой оболочки желудка по сравнению с препаратом Super Omega. У крыс, получавших Мумие-ЛИК, толщина слизистой оболочки увеличилась на 58,3 мкм и составила $268,5 \pm 6,96$ мкм, что почти достигало уровня контрольной группы ($274,24 \pm 15,5$ мкм). Высота эпителиальных клеток увеличилась до $31,2 \pm 0,87$ мкм (в контрольной группе — $32,4 \pm 1,28$ мкм). Уровень воспаления также значительно снизился, количество лимфоцитов уменьшилось до $110,7 \pm 4,95$ клеток/мм², что близко к норме ($90,4 \pm 5,22$ клеток/мм²). В то время как в группе с биологически активной добавкой Super Omega, толщина слизистой оболочки увеличилась лишь на 32 мкм, а высота эпителиальных клеток составила $27,5 \pm 0,83$ мкм, что свидетельствует о менее выраженном восстановлении. Мумие-ЛИК способствовало регенерации всех слоев слизистой оболочки и нормализации кровообращения, обеспечивая восстановление защитных и секреторных функций.

Informed Consent Statement: От всех субъектов, участвовавших в исследовании, было получено информированное согласие.

Data Availability Statement: Оригинальные материалы, представленные в исследовании, включены в статью. Дополнительные запросы могут быть направлены к корреспонденту автору.

References: (Литература)

1. Benowitz N.L., Burbank A.D. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(6):515-523.

2. Maziak W., Ward K.D., Afifi Soweid R.A. Tobacco smoking using oral forms: health effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;10(3):195-203.
3. Armitage A.K., Turner D.M. Nicotine metabolism: Mechanisms and potential interventions. *J Clin Invest.* 2018;18(12):256-266.
4. Дурунча Н.А., и соавт. Результаты исследований современных табачных изделий по показателям безопасности и качества. // *Естественные и технические науки.* – 2014. – № 3. – С. 183–187.
5. Заридзе, Д.Г. Профилактика ассоциированных с курением форм рака: концепция снижения вреда / Д.Г. Заридзе, А.Ф. Мукерия // *Практическая онкология.* – 2020. – Т. 21. – № 3. – С. 197–229. DOI: 10.31917/2103197
6. Кавешников В.С., и соавт. Роль табакокурения в формировании современных показателей общественного здоровья. // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* – 2011. - №26 (1-1). – С. 15-22.
7. Казакова, А.В. Оценка стоматологического здоровья у никотинзависимой молодежи 18–22 лет с учетом влияния видов курения на функциональные показатели слюны / А.В. Казакова, О.А. Куман // *Медицинская наука и образование Урала.* – 2018. – № 3. – С. 19–23.
8. Каладзе, Н.Н. Анализ влияния электронных сигарет (вейпов) на стоматологический статус / Н.Н. Каладзе, И.В. Горобец, С.М. Горобец и др. // *Крымский терапевтический журнал КТЖ.* – 2020. – № 3. – С. 74–79.
9. Кандашкина, И.Г. Разработка нормативной документации на табачную продукцию и новые виды никотинсодержащей продукции / И.Г. Кандашкина, Н.П. Самойленко, Е.Ю. Смирнова и др. // *Состояние и перспективы мировых научных исследований по табаку, табачным изделиям и инновационной никотинсодержащей продукции: сб. науч. трудов междунар. науч. конф.* – Краснодар, – 2020. – С. 36–51.
10. Костригина, Е.Д. Влияние табакокурения на ткани пародонта / Е.Д. Костригина, К.И. Тарасенко, Я.С. Шинкина, Е.А. Митрягина, О.С. Банкетова, Т.Ф. Янгулов // *Стоматология для всех.* – 2020. – № 2 (91). – С. 30-35.
11. Кубанов, И.М. Влияние курения на состояние тканей полости рта. Распространенность курения среди студентов СГМУ / И.М. Кубанов, А.А. Курбанов, К.Б. Хапчаев // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 124–125.
12. Куджева, Ф. А. Правовые аспекты, вред и профилактика табакокурения / Ф.А. Куджева, Е. К. Куджева // *Аграрное и земельное право.* – 2018. – № 12 (168). – С. 4–9.
13. Моисеев, И.В. Сравнительные исследования компонентного состава сигарет и стиков «Parliament» для системы нагревания табака iQOS / И.В. Моисеев, Д.О. Подкопаев, В.М. Савин [и др.] // *Международный индустриальный журнал «Тобакко-Ревю».* – 2017. – № 2 (83). – С. 50–61.
14. Медведева, С.Н. Разработка критериев оценки токсичности газовой фазы аэрозоля инновационной никотинсодержащей продукции : диссертация кандидата технических наук : 05.18.05 / Светлана Николаевна Медведева. – Краснодар, 2021. – 183 с.
15. Медведева, С.Н. Разработка критериев оценки токсичности газовой фазы аэрозоля инновационной никотинсодержащей продукции : диссертация 113 кандидата технических наук : 05.18.05 / Светлана Николаевна Медведева. – Краснодар, 2021. – 183 с.
16. Лазарева, А.Д. Экономический аспект влияния табакокурения на благосостояние граждан России / А. Д. Лазарева // *Вестник института мировых цивилизаций.* – 2018. – Т. 9. – № 3 (20). – С. 24–27.
17. Кушубеков, Д.К. Сравнительная характеристика нормальной микрофлоры полости рта у курящих и некурящих студентов / Д.К. Кушубеков // *Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева.* – 2016. – №6. – С. 60–63.

Disclaimer/Publisher's Note: Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам. Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенный людьми или имуществом, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.