

**Summary**

**BIOCHEMICAL INDICES OF PULP STATE AFTER INTRAGUM INTRODUCTION OF MICROBIAL TOXINS**

*Sennikov O.N., Sennikova A..M.,  
Goncharuk S.V., Levitsky A..P.*

*The aim:* To determine of pulp state after intragum introduction of microbial toxins.

*The materials and methods:* Lipopolysaccharide, hyaluronidase and trypsin were introduced into rat gum. After 3 hours was determined the elastase activity in gum, dental pulp and serum. The activity of alkaline and acid phosphatase

was determined in pulp.

*The findings:* Hyaluronidase and trypsin raised the elastase activity in gum, pulp and serum and the activity of phosphatases in pulp.

*The conclusion:* Hyaluronidase and trypsin create pulpitis and systemic inflammation.

**Key words:** *Lipopolysaccharide, hyaluronidase, trypsin, dental pulp, gum, serum, elastase, phosphatases.*

*Впервые поступила в редакцию 11.03.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.36 – 002.2:616.12 – 008.331.1:579.23+616.611

**СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО ТА КЛУБОЧКОВОГО КОМПОНЕНТІВ НИРОК ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ХРОНІЧНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ТА КОРЕКЦІЇ ЛІЗИНОПРИЛОМ**

**Рикало Н.А., Береговенко Ю.М.**

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна), julia.bereg@mail.ru*

У статті представлені структурні зміни епітеліального та клубочкового компонентів нирок щурів із хронічним токсичним гепатитом (ХТГ) та при корекції лізиноприлом. Експериментальні дослідження проведені на 34 білих лабораторних статевонезрілих, з початковою масою тіла 50-70г. Хронічний токсичний гепатит змодельований інтрагастральним введенням олійного розчину  $CCl_4$  в дозі 0,1 мл/100 г маси двічі на тиждень впродовж восьми тижнів. Паралельно із гепатотоксинами щодня інтрагастрально вводили лізиноприл (в дозі 20мг/кг).

Результати досліджень показали, що при хронічному токсичному ураженні печінки олійним розчином  $CCl_4$  виникало порушення трофіки тканини нирки, а також розвивався мукоїдний та фібриноїдний набряк артеріол клубочків та строми, що призводило до розвитку дистрофічних змін ендотеліоцитів та мезангіальних клітин. В епітеліоцитах вивідних каналців виявлялась білкова зерниста, місцями гідропічна дистрофія різної степені вираженості, поряд із цим мали місце некробіози та некрози окремих епітеліоцитів. Частина некротизованих клітин злушувалась у просвіті каналців. Збережені або частково збережені епітеліоцити розташовувались на базальних мембранах, міжклітинні контакти їх були щільними, проте локалізація ядер дещо зміщувалась. Застосування лізиноприлу сприяло зменшенню інтоксикаційного пошкодження судинного компоненту нирки і запобігало розвитку дистрофічно-некротичних змін епітеліального компоненту нирки.

**Ключові слова:** *хронічний токсичний гепатит, щурі, лізиноприл, морфологічні зміни епітеліального та клубочкового компонентів нирок.*

**Вступ**

Відомо, що при хронічному токсичному ураженні печінки можуть розвиватись зміни з боку нирок. Сукупність порушень функціонального стану нирок при патології печінки відзначається як гепаторенальний синдром (ГРС). Встановлено, що в патогенезі ГРС провідна роль відводиться активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) (Hayes P.C. et al., 1998). Враховуючи, що до розвитку ГРС велика роль відводиться активації РАС (Rudemiller N.P., Pater M.V., 2016) метою нашого дослідження було дослідити вплив інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту (лізіноприлу) на морфологічні зміни у нирках при моделюванні ХТГ (Yim H.E., Yoo K.H., 2017). ССІ<sub>4</sub> на фоні гепатотоксичної дії викликає порушення функції нирок, як за механізмом ГРС з участю РАС, так і пошкоджуючого впливу на паренхіму нирок, в першу чергу, проксимальних канальців. З літературних джерел відомо, що вплив на ланки РАС за допомогою інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) або блокаторів ангіотензину (АТ) II, можна досягти позитивного терапевтичного ефекту [Бабак, 2008; Коваленко, Лутай, Сіренко, 2007].

**Мета роботи:** дослідити вплив лізіноприлу на структуру епітеліального та клубочкового компонентів нирок при хронічному токсичному гепатиті (ХТГ) у щурів.

**Матеріал і методи дослідження**

Експериментальні дослідження проведені на 24 білих лабораторних статевонезрілих, з початковою масою тіла 50-70 г. Експерименти на тваринах здійснювали у відповідності до Правил проведення робіт з використанням лабораторних тварин (1977), Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986), Директиви ЄЕС №609 (1986) на наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. «Про заходи щодо подальшого вдосконалення організаційних норм роботи з викорис-

танням експериментальних тварин».

Тварини перед початком експерименту всі були розподілені на 3 піддослідних груп по 8 особин у кожній. Перша група - інтактні щури (контроль), друга - із ХТГ, змодельованим інтрагастральним введенням олійного розчину ССІ<sub>4</sub> в дозі 0,1 мл/100 г маси двічі на тиждень впродовж восьми тижнів [Пат. 43704 України]. Тваринам 3-ї групи паралельно із гепатотоксинами щодня протягом шести тижнів у лікувально-профілактичному режимі (О.В. Стефанов, 2001) інтрагастрально вводили лізіноприл (в дозі 20мг/кг, «Астрафарм», Україна). Усіх тварин виводили з експерименту шляхом одномоментної цервікальної дислокації під тіопенталовим наркозом.

Для гістологічного дослідження тканину нирок фіксували в 10 %-му розчині забуференого нейтрального формаліну, дегідрували у спиртах зростаючої концентрації та заливали у целоїдин-парафін (Сорочинников А.П., 2000). Виготовлення серійних парафінових зрізів товщиною 4-6 мкм здійснювали на санному мікромомі. Забарвлення препаратів здійснювали гематоксиліном та еозином. Огляд та опис гістологічних препаратів проводили під збільшеннями об'єктива та окуляра від 100 до 800 разів під оптико-цифровим мікроскопом Bresser (Germany).

**Результати та їх обговорення**

Гістологічне дослідження структури тканини нирки у тварин при хронічному токсичному гепатиті встановило наявність певних морфологічних змін. Зокрема, кровонаповнення органу залишалось нерівномірним, переважно за рахунок розширення судин венозного типу. У кірковому шарі мало місце збільшення розмірів клубочків (Рис. 1) за рахунок вогнищового повнокров'я капілярів та вираженого мукоїдного та фібриноїдного набряку стінок судин (Рис. 2), які поєднувались із розвитком дистрофічних змін в ендотеліоцитах та мезангіальних кітинах. В окремих петлях спостерігались спазми судин. Просвіти клубочків збільшувались.

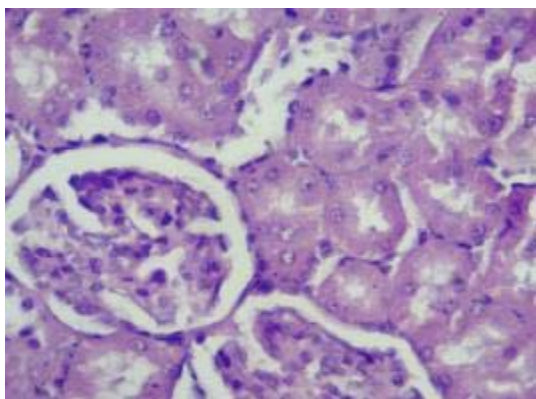


Рис. 1. Збільшення розмірів клубочків кіркового шару нирки тварини при хронічному токсичному гепатиті. Забарвлення гематоксилином та еозином × 200. (Розширення клубочків, білкові маси у просвітах вивідних канальців, поодинокі некрози епітеліоцитів).

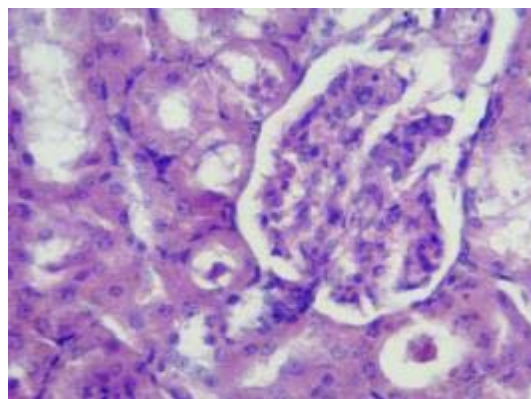


Рис. 3. Структура кіркового шару нирки тварини при хронічному токсичному гепатиті. Забарвлення гематоксилином та еозином × 200. (Розширення клубочків, білкові маси у просвітах вивідних канальців, поодинокі некрози епітеліоцитів).

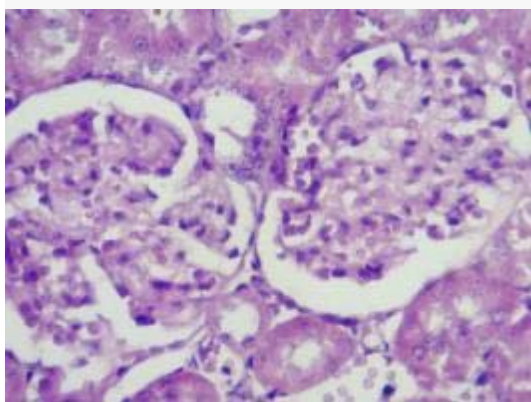


Рис. 2. Кірковий шар нирки тварини при хронічному токсичному гепатиті. Забарвлення гематоксилином та еозином × 200. (Розширення клубочків, виражений мукоїдний та фібриноідний набряк стінки артеріол клубочків, дистрофічні зміни ендотеліоцитів та мезангіальних клітин).

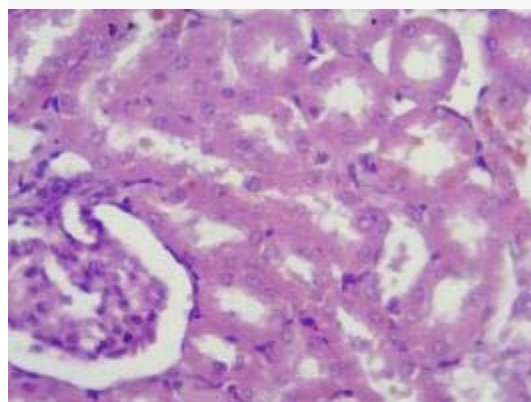


Рис. 4. Кірковий шар нирки тварини при хронічному токсичному гепатиті. Забарвлення гематоксилином та еозином × 200. (Вогнищеві некрози епітеліоцитів з десквамацією у просвіті канальців).

Строма тканини виражена слабо, стінки окремих артеріол мали ознаки плазматичного просякання. В інтерстиції візуалізувався помірний набряк. Переважна більшість вивідних канальців нирки мала розширені просвіти, частково виповнені білковими масами (Рис. 1).

В епітеліоцитах вивідних канальців виявлялась білкова зерниста, місцями гідропічна дистрофія різної ступені вираженості, поряд із цим мали місце некробіози та некрози окремих епітеліоцитів (Рис. 2,3).

Збережені або частково збережені епітеліоцити розташовувались на базальних мембранах, міжклітинні контакти їх були частково збереженими, проте локалізація ядер дещо зміщувалась. Частина некротизованих клітин злущувалась у просвіті канальців (рис.4).

Протекторний вплив лізіноприлу при токсичному ураженні печінки спостерігався на структурних характеристиках нирки тварин. Гістологічне дослідження тканини встановило, що кровонаповнення судин було нерівномірним. Клубочки ниркових канальців залишалися частково збереженими (Рис.5).

Розміри судинних клубочків частково зменшувались за рахунок зменшення просвіту капсули. Просвіти судин клубочка дещо звужувались переважно через гіпертрофію ендотеліоцитів та їх ядер (Рис.6). Спостерігалась також гіпертрофія ядер мезангіоцитів, що візуально ущільнювало структуру ниркового тільця. Нефроцити капсули залишалися незмінними.

Строма тканини та стінки судин візуалізувались слабо. В інтерстиційній

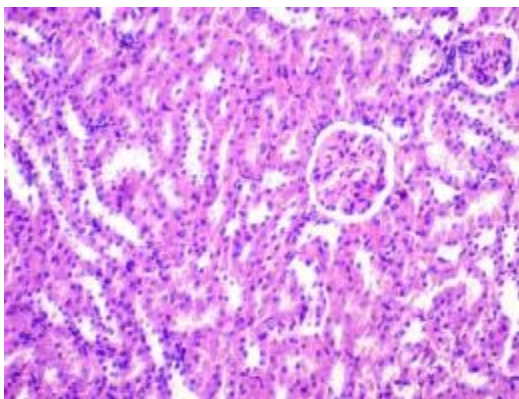


Рис. 5. Кірковий шар нирки тварини при хронічному токсичному гепатиті, корегованому лізіноприлом. Забарвлення гематоксилином та еозином. × 100.

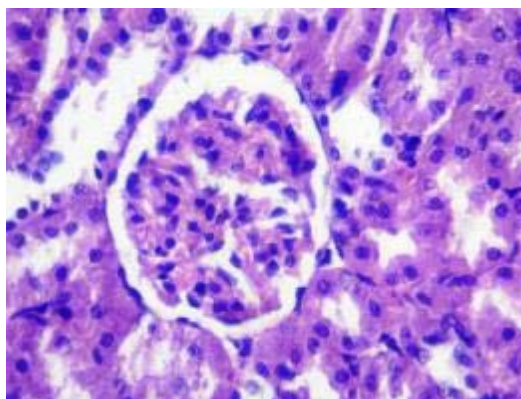


Рис. 7. Вогнищеві прояви білкової дистрофії в епітеліоцитах вивідних каналців, поодинокі некрози. Забарвлення гематоксилином та еозином × 200.

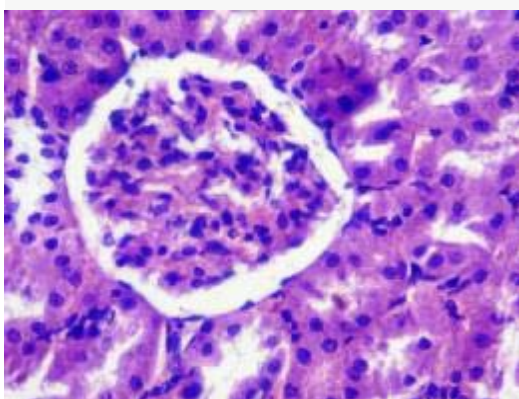


Рис. 6. Зменшення просвіту капсули, гіпертрофія ядер ендотеліоцитів та мезангіальних клітин, часткове звуження просвітів капілярів. Забарвлення гематоксилином та еозином × 200.

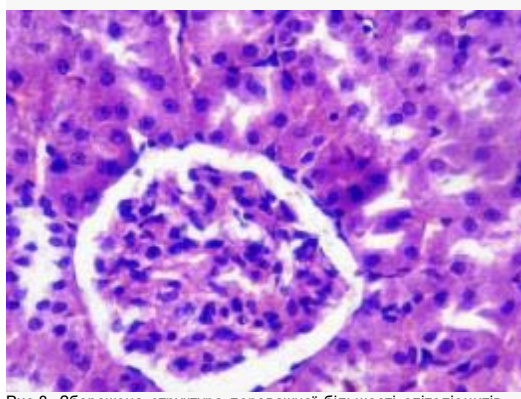


Рис.8. Збережена структура переважної більшості епітеліоцитів вивідних каналців нирки, вогнищева гіпертрофія їх ядер. Забарвлення гематоксилином та еозином × 200.

тканині залишався помірний набряк. Просвіти переважної більшості вивідних каналців залишались дещо розширеними, містили фрагменти білкових нашарувань.

В окремих епітеліоцитах вивідних каналців виявлялась білкова зерниста, місцями гідропічна дистрофія різної ступені вираженості, та некробіози і некрози окремих епітеліоцитів (рис.6,7).

Переважна більшість епітеліоцитів розташовувались на базальних мембранах, міжклітинні контакти їх залишались збереженими, ядра частково гіпертрофувались (рис.8).

#### Висновки

1. Встановлено, що ХТГ супроводжувався порушенням трофіки тканини нирки, потенціював розвиток мукоїдного та фібриноїдного набряку ар-

теріол клубочків та строми, що призводило до розвитку дистрофічних змін ендотеліоцитів та мезангіальних клітин. В епітеліоцитах вивідних каналців виявлялась білкова зерниста, місцями гідропічна дистрофія різної ступені вираженості, поряд із цим мали місце некробіози та некрози окремих епітеліоцитів. Частина некротизованих клітин злущувалась у просвіти каналців. Збережені або частково збережені епітеліоцити розташовувались на базальних мембранах, міжклітинні контакти їх були щільними, проте локалізація ядер дещо зміщувалась.

2. Застосування лізіноприлу сприяло зменшенню інтоксикаційного пошкодження судинного компоненту нирки і запобігало розвитку дистрофічно-некротичних змін епітеліально-го компоненту нирки.



**Литература/References**

1. Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications / J.S. Lubel, C.B. Herath, L.M. Burrell, P.W. Angus // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — № 23 (9). — P. 1327-1338.
2. Pat. № 94073 Ukraїni, MPK (2015) G09B 23/28. Sposib modelyuvannya patogenetichnogo ilkuvannya apoptozu gepatotsitlv pri hronichnih hvorobah pechlnki / N. A. Rikalo, Yu. M. Beregovenko; vlasnik Vlnnitskiy natslionalniy medichniy unlvrsitet Imeni M. I. Pirogova — № u 2014 05605 opubl. 27.10.2014, Byul. № 20.
3. Fibroz pecheni: sovremennyye predstavleniya o mehanizmah, sposobah diagnostiki i lecheniya / O.Ya. Babak, E.V. Kolesnikova, N.A. Kravchenko // *Suchasna gastroenterologiya*. - #2. — 2009. — S.5-17.
4. Sertsevo-sudinnl zahvoryuvannya. Klasiflkatsiya, standarti dlagnostiki ta ilkuvannya / V.M. Kovalenko, M.I. Lutay, Yu.M. Slrenko — KiYiv: Blznes Pollgraf, 2007. — 128s.
5. Osobennosti lecheniya arterialnoy gipertenzii u bolnyih s zabolevaniyami pecheni / O.M. Drapkina, D.A. Tutnov // *Ros. med. vesti.* — 2008. — # 3 (XIII). — S. 43-48.
6. Pat. 43704 Ukraїni, MPK (2009) G09V 23/00. Sposlb modelyuvannya hronlchnogo toksichnogo gepatitu ta tsirozu pechlnki u nestatevozzrllih schurlv / N. A. Rikalo, I. I. Nezhoda, V. A. Rautskls ; vlasnik Vlnnitskiy natslionalniy medichniy unlvrsitet Im. M. I. Pirogova. — № u2009 03490 ; zayavl. 10.04.2009 ; opubl. 25.08.2009, Byul. №16.
7. Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv (metodichni rekomendatsiyi) /O. V. Stefanov. — K. : MOZ Ukrayini, Derzhavniy farmakologlchniy tsestr, 2001. — s. 527
8. C-C Motif Chemokine 5 Attenuates Angiotensin II-Dependent kidney injury by limiting renal macrophage infiltration / Rudemiller N.P., Pater M.B. // *American journal of pathology* — 2016 — №186 (11) — P. 2846-2856.
9. Early Treatment with enalapril and leter renal injury in programmed obese adult rats / Yim H.E., Yoo K.H. // *Journal of cellular physiology* — 2017 — №232 (2) — P. 447-455.
10. Low functional programming of renal AT(2)R mediates the developmental origin of glomerulosclerosis in adult offspring induced by prenatal caffeine exposure / Ao Y., Sun Z. // *Toxicology and applied pharmacology* — 2015 — №2 — P. 128-138.
11. Angiotensin-(1-7): beyond the cardio-renal actions / Danielle G. Passos-Silva, Thiago Verano-Braga, Robson A. S. Santos // *Clinical Science* — 2012 — №124(7) — P. 443-456.
12. Renin-angiotensin system activation in congenital hepatic fibrosis in the PCK rat model of autosomal recessive polycystic kidney disease / Goto Miwa, Hoxha Nita, Osman Rania // *Jornal of pediatric gastroenterology and nutrition* — 2010 — №50 (6) — P. 639-644.
13. Prorenin Contributes to Angiotensin Peptide Formation in Transgenic Rats With Rat Prorenin Expression Targeted to the Liver / Duncan J. Campbell, Habib Karam // *Hypertension* — 2009 — № 18 — P.1248-1253.
14. The ANG-(1-7)/ACE2/mas axis in the regulation of nephron function / Carlos M. Ferrario, Jasmina Varagic // *American Journal of Physiology* — 2010 —№298 (6) — P.1297-1305.

**Резюме**

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО И КЛУБОЧКОВОГО КОМПОНЕНТОВ ПОЧЕК КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И КОРРЕКЦИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ .**

*Рыкало Н.А., Береговенко Ю.М.*

В статье представлены структурные изменения эпителиального и клубочкового компонентов почек крыс с хроническим токсическим гепатитом ( ХТГ ) и при коррекции лизиноприлом. Экспериментальные исследования проведены на 34 белых лабораторных неполовозрелых крыс, с начальной массой тела 50-70г. Хронический токсический гепатит смоделирован интрагастральным введением масляного раствора СС<sub>4</sub> в дозе 0,1 мл / 100 г массы дважды в неделю в течение восьми недель. Параллельно с гепатотоксинами ежедневно интрагастрально вводили лизиноприл ( в дозе 20 мг/кг).

Результаты исследований показали, что при хроническом токсическом

поражении печени масляным раствором CCL<sub>4</sub> возникало нарушением трофики ткани почки, а также развивался мукоидный и фибриноидный отек артериол клубочков и стромы, что приводило к развитию дистрофических изменений эндотелиоцитов и мезангиальных клеток. В эпителиоцитах выводных канальцев оказывалась белковая зернистая, местами гидропическая дистрофия различной степени выраженности, наряду с этим имели место некробиозы и некрозы отдельных эпителиоцитов. Часть некротизированных клеток десквамировалась в просветы канальцев. Сохранены или частично сохранены эпителиоциты располагались на базальных мембранах, межклеточные контакты их были плотными, однако локализация ядер несколько смещалась. Применение лизиноприла способствовало уменьшению интоксикационного повреждения сосудистого компонента почки и предотвращало развития дистрофически-некротических изменений эпителиального компонента почки.

**Ключевые слова:** *хронический токсический гепатит, крысы, лизиноприл, морфологические изменения эпителиального и клубочкового компонентов почек.*

#### Summary

STRUCTURAL CHANGES IN THE EPITHELIAL AND GLOMERULAR COMPONENTS OF THE KIDNEYS OF RATS DUE TO THE MODELING OF CHRONIC TOXIC HEPATITIS AND CORRECTION WITH LISINAPRIL.

*Rikalo N.A., Beregovenko Y.M.*

The article presents the structural changes of epithelial and glomerular components of kidneys of rats with chronic toxic hepatitis (CTH) and with correction of lisinopril.

Experimental studies conducted on 34 white laboratory immature rats with an initial body weight 50-70 gr. chronic toxic hepatitis was modelling by intragastric administration of 0,1 ml/100 g weight CCl<sub>4</sub> oil solution twice a week for 8 weeks. Lisinopril (at a dose of 20 mg/kg) was introduced into the stomach simultaneously with hepatotoxin daily.

It was established that CTH is accompanied by a disturbance of trophics of the kidney tissues, potentiated the development of mucoid and fibrinoid edema of arterioles of the glomeruli and stroma, which led to the development of dystrophic changes in endotheliocytes and mesangial cells. In the epitheliocytes of the tubules, protein granularity was detected, in places hydrophilic dystrophy of varying degrees of severity, along with necrobiosis and necrosis of individual epitheliocytes. Some of the necrotic cells slipped into the lumen of the tubules. The preserved or partially preserved epithelial cells were located on the basal membranes, their intercellular contacts were dense, but the localization of the nuclei shifted somewhat. The use of lisinopril contributed to a decrease in the toxic damage of the vascular component of the kidney and prevented the development of dystrophic-necrotic changes in kidney epithelial component of the kidney.

**Key words:** *chronic toxic hepatitis, rats, lisinopril, morphological factors of the epithelial and glomerular components of the kidney.*

*Впервые поступила в редакцию 20.03.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*