

канальцев нефрона. Установлено, что первые изменения проявляются в проксимальных извитых канальцах и петлях нефрона в форме зернистой дистрофии эпителия. В ходе эксперимента альтеративные изменения указанных отделов нефрона прогрессируют и до завершения эксперимента являются наиболее выраженными. Через 42 суток эксперимента в эпителиоцитах проксимальных канальцев обнаружены признаки зернистой, гиалиново-капельной дистрофии и выраженные некротические изменения. В эпителиоцитах петель нефрона обнаружены умеренные альтеративные изменения, а именно признаки зернистой дистрофии и незначительные некротические изменения. В дистальных извитых канальцах нефрона в ходе эксперимента патологические изменения не обнаружены.

**Ключевые слова:** почка, канальцы нефрона, налбуфин.  
Статья надійшла 11.02.2015 р.

number of pathological changes in nephron tubules were discovered. The earliest changes, granular dystrophy, happened in proximal convoluted tubules and nephron loops epithelium granular dystrophy. During the study, alterations of mentioned nephron parts were progressing and till the end of the experiment were the most expressed. After 42 days signs of granular, hyaline-droplet dystrophy and expressed necrotic changes in proximal convoluted tubules epithelium were revealed. Moderate alteration of nephron loops epitheliocytes were observed, such as signs of granular dystrophy and minor necrotic changes. During the study pathological changes of distal convoluted tubules were not revealed.

**Key words:** kidney, nephron tubules, nalbuphine.  
Рецензент Єрошенко Г.А.

UDC 616.94-092.4:616.36:616.411

M. A. Dgebuadze

Thilisi state medical university, Georgia

## THE MORPHOLOGICAL REACTION OF LIVER AND SPLEEN TO THE BACTERIAL INTOXICATION IN EXPERIMENTAL SEPSIS

Experiments were carried out on 15 mature Chinchila rabbits of both sexes with sepsis caused by staphylococcus aureus. On 9th and 10th days after bacterial contamination morphological study of liver and spleen of the rabbits were conducted using histological and morphometric methods. Thrombohemorrhagic disorders of vessels and parenchyma of the liver and spleen were revealed, which were followed by dystrophic-necrotic changes of parenchyma abovementioned organs.

**Key words:** experimental sepsis, liver, spleen.

Till now, don't exist even generally accepted definition of sepsis; many questions about pathogenetic mechanisms of development, principles of classification and treatment of sepsis remain unclear, and so on. Mortality rate from sepsis in recent decades remains unchanged and has been estimated in a number of studies as between 28% and 50% [3, 5, 7]. One of the leading cause of high mortality in sepsis remains Multiple Organ Dysfunction Syndrome. In the development of septic reactions principal role is given to liver failure [1, 6]; in sepsis morphological changes observed in the spleen as well; it is marked a predisposition to the occurrence of septic conditions after removal of the spleen.

**The purpose** of our research was to study the morphological reaction of liver and spleen to the bacterial intoxication in experimental staphylococcal sepsis.

**Material and Methods.** Experiments were carried out on 15 mature chinchila rabbits of both sexes with sepsis caused by staphylococcus aureus: intravenous injection of staphylococcal toxin (0.06ml) has been performed, which after 48h was followed by intraperitoneal injection of bacterial culture. After having sacrificed the animals (on 9th and 10th days after bacterial contamination - in the first and second series of experiments, respectively) morphological study of liver and spleen of the rabbits were conducted using histological and morphometric methods. Pieces of liver and spleen were fixed in Carnoy's fluid. Up to 5 milimikron paraffin sections were stained with haematoxylin and eosin, as well as by Van Gieson's method. For morphometric evaluation of the liver was used the method of "Visual classification under statistical control" [2]; was applied ocular gride "VC-4". Hepatocytes were categorized into 5 visually distinguished from each other classes: N1 - normal hepatocytes, N2 - hepatocytes in the stage of granular dystrophy, N3 - hepatocytes in the stage of vacuolar dystrophy, N4 - hepatocytes in the stage of necrosis, N5 - hypertrophied hepatocytes. Stellate reticuloendothelial (Kupffer) cells (KC) were classified into 3 classes: N1 - normal KC, N2 - dystrophic-necrotic KC, N3 - hypertrophied KC; wherein comparative morphometric study of Kupffer cells in central and peripheral parts of the hepatic lobules was performed. For each classes were estimated mean volume (q) and standart deviation (L) in percent. Differences were considered significant at p values less than 0.05.

Experiments complied with regulations concerning the use of animals for research purposes.

**Results and Discussion.** Our research has shown that first of all are evident microcirculatory disturbances: central veins and sinusoids of the liver are extended, they were overflowed with blood; was observed aggregation of erythrocytes in their lumen. Around the portal fields there are swelling and

loosening of connective tissue, leukocyte- lymphocytic infiltration of the stroma and parenchyma, micro necrosis and hemorrhages. Red pulp of the spleen contains a significant amount of erythrocytes; in the sinusoids is observed aggregation of red blood cells. Here and there are revealed hemorrhages. Were marked swelling and thickening of the walls of blood vessels, they are infiltrated with blood cells. Smooth muscle cells of the media are vacuolated; in the lumina some arteries observed mural thrombus.

Microcirculatory disturbances cause dystrophic-necrotic changes in liver and spleen. Mean volume of normal hepatocytes in both series of experiments, in comparison with the control, is statistically significantly decreased; hepatocytes in the stages of granular and vacuolar dystrophy, as well as necrotic and hypertrophied hepatocytes were marked (Fig. 1). Mean volume of normal Kupffer cells in both series of experiments, in comparison with the control, is statistically significantly decreased; were appeared dystrophic-necrotic and hypertrophied KC (Fig. 2). By comparison of abovementioned parameters of these 2 series of experiments no statistically significant differences were detected. Dystrophic-necrotic Kupffer cells were found in both central and peripheral parts of the hepatic lobule. Thereby mean volume of dystrophic-necrotic KC in central parts was statistically significantly greater than in peripheral parts, but mean volume of normal Kupffer cells, vice versa, was statistically significantly greater in peripheral parts (Fig. 3).

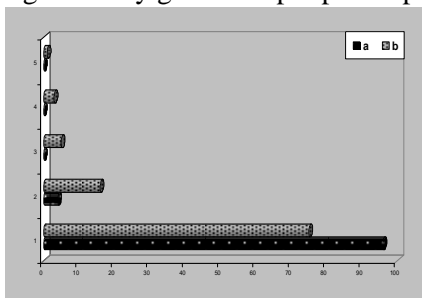


Fig. 1. Mean volume of morphological classes of hepatocytes in control (a) and in experimental sepsis (b). 1 - normal hepatocytes, N2 - hepatocytes in the stage of granular dystrophy, N3 - hepatocytes in the stage of vacuolar dystrophy, N4 hepatocytes in the stage of necrosis, N5 - hypertrophied hepatocytes (second series of experimental sepsis).

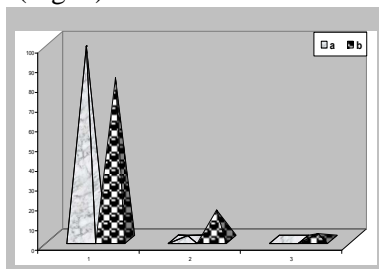


Fig. 2. Mean volume of morphological classes of Kupffer cells in control (a) and in experimental sepsis (b). N1 - normal KC, N2 - dystrophic-necrotic KC, N3 - hypertrophied KC (second series of experimental sepsis).

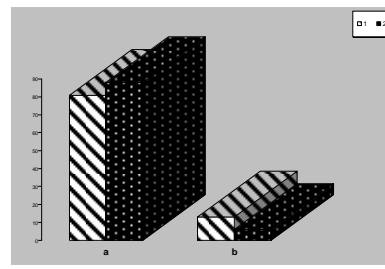


Fig. 3. Mean volume of normal (a) and dystrophic-necrotic (b) Kupffer cells in central (N1) and peripheral (N2) parts of the hepatic lobule (the first series of experimental sepsis).

Several recent works show that endothelial cell dysfunction is a key feature of multiple organ injury [4]. Higher expression of dystrophic-necrotic changes of Kupffer cells in the centrilobular regions of the liver, in our opinion, is associated with lack of incoming oxygen in this region because of farthest position from branches of the portal triad.

## References

- Alekseev S. A. Problema abdominal'nogo sepsisa v hirurgii. Soobshhenie 4: poliorgannaja nedostatochnost' / S. A. Alekseev, Ju. M. Gain, V. G. Bogdan [i dr.] // Belorusskij medicinskij zhurnal. - 2003. - №1.
- Dgebuadze M. A. Kolichestvennaja ocenka dinamiki morfologicheskikh izmenenij v gepatocitah pri travmaticheskom shoke / M. A. Dgebuadze, S. B. Stefanov, Z. I. Kacitadze // Tez. dokl. konfer. molodyh uchenyh in - ta jeksperim. morfologii im. A. N. Natishvili AN GSSR. - Tbilisi, - 1984. - S.70-73.
- Daniels R. Surviving the first hours in sepsis: getting the basics right (an intensivists perspective) / R. Daniels // Antimicrob. Chemother. - 2011. - Vol.66 (suppl. 2). - P.11-23.
- Hutchins N. A. Kupffer Cells Protect Liver Sinusoidal Endothelial Cells from Fas-Dependent Apoptosis in Sepsis by Down-Regulating gp130 / N. A. Hutchins, C. S. Chung, J. N. Borgerding [et al.] // Am. J. Pathol. - 2013. - Vol. 182, N 3. - P. 742-754.
- Watson R. S. The increasing burden of severe sepsis in US children / R. S. Watson, W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker [et al.] // Crit. Care Med. - 2001. - Vol. 29, N 12. - P. A8.
- Weiss Y. G. Compensatory hepatic regeneration after mild, but not fulminant, intraperitoneal sepsis in rats / Y. G. Weiss, L. Bellin, P. K. Kim [et al.] // Am. J. Physiol. - Gastrointestinal and Liver physiology. - 2001. - Vol. 280, №5. - P. 968-973.
- Zeni F. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment / F. Zeni, B. Freeman, C. Natanson // Crit. Care Med. - 1997. - Vol.25, N7. - P.1095 -1100.

## Реферати

### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ПЕЧЕНИ И СЕЛЕЗЕНКИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

Дгебуадзе М. А.

Было исследовано 15 половозрелых кроликов обоего п породы «Шиншилла» при экспериментальном

### МОРФОЛОГІЧНА РЕАКЦІЯ ПЕЧІНКИ ТА СЕЛЕЗІНКИ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СЕПСИСУ

Дгебуадзе М. А.

Були досліджені 15 статевозрілі кролики обох статей породи «Шиншилла» при експериментальному

стафілококковом сепсисе. На 9-е и 10-е сутки после бактериальной интоксикации проведено морфологическое исследование печени и селезенки гистологическими методами. Были выявлены тромбогеморагические нарушения сосудов и паренхимы печени и селезенки, с последующими дистрофическими некротическими изменениями паренхимы выше отмеченных органов.

**Ключевые слова:** экспериментальный сепсис, печень, селезенка.

Стаття надійшла 21.03.2015 р.

стафілококковом сепсисі. На 9-е і 10-у добу після бактеріальної інтоксикації проведено морфологічне дослідження печінки та селезінки гістологічними і морфометричними методами. Були виявлені тромбогеморагічні порушення судин і паренхіми печінки і селезінки, з подальшими дітрофіческі-некротичними змінами паренхіми вище зазначених органів.

**Ключові слова:** експериментальний сепсис, печінка, селезінка.

Рецензент Старченко І.І.

УДК 612.438.017.1:616.379-008.64-092.9

О. М. Камішній

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСПРЕСІЇ АУТОІМУННОГО РЕГУЛЯТОРА AIRE В ТИМУСІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

В експерименті досліджувались та обговорювались особливості експресії білка AIRE в тимусі щурів з експериментальним цукровим діабетом. Дослідження проведені на 28 самцях щурів лінії Вістар (вік 5-6 місяців). ЕЦД моделювали однократним внутріочеревинним введенням стрептозотцину (SIGMA, США) в дозі 50 мг/кг. Для визначення AIRE було застосовано метод подвійної імуофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл до AIRE, CD4-антигену і цитокератинів щура. Аналіз структури тимуса проводили за допомогою програмного забезпечення, розробленого на основі макро-мови програмування VIDAS. Встановлено, що кількість AIRE+клітин у корковій речовині тимуса контрольних тварин в 2 рази нижче, ніж у мозковій речовині. При цьому серед AIRE+клітин ідентифікуються не лише епітеліоретикулоцити тимуса (AIRE+MAPC+), але й значна кількість тимоцитів (AIRE+CD4+). Розвиток ЕЦД не супроводжувався змінами кількості AIRE+клітин у корковій речовині тимуса, тоді як у мозковій речовині їх щільність популяції знижувалася на 35% у порівнянні з контрольною групою тварин. При цьому концентрація білка AIRE у щурів з ЕЦД вірогідно знижувалася в порівнянні з контролем в AIRE+клітинах обох досліджених зон тимуса.

**Ключові слова:** AIRE, тимус, цукровий діабет.

*Робота є фрагментом НДР «Роль порушень взаємовідносин лімфоїдного та епітеліального компартментів імунної системи слизових оболонок в розвитку експериментальної патології», державний реєстраційний номер 0112U005642.*

Цукровий діабет 1 типу є багатофакторним, полігенним захворюванням, у патогенезі якого важливу роль можуть грати порушення функціонування цілої низки генів. До них відносять гени, що кодуєть молекули головного комплексу гістосумісності 1 і 2 класів, інсулін, транскрипційний фактор Foxp3, цитотоксичний лейкоцитарний антиген CTLA-4, гени, що регулюють протеасомну деградацію білків і процесінг антигенів і ін. [3]. Особливе місце серед генів, критичних для розвитку аутоімунної патології займає ген аутоімунного регулятора (AIRE) [5].

Відкриття останніх років показали, що AIRE є регулятором ектопічної транскрипції в тимусі цілого ряду периферичних тканиноспецифічних антигенів (peripheral tissue-specific antigens, PTSA) [7, 9], у тому числі таких панкреатичних антигенів як інсулін, проінсулін, проглюкагон, просоматостатин і пропанкреатичний поліпептид [4]. Зміни рівня експресії AIRE у тимусі може істотно впливати на представництво β-клітинних антигенів і в такий спосіб порушувати процес формування центральної толерантності до них, створюючи загрозу для розвитку цукрового діабету.

**Метою** роботи було вивчити розподіл AIRE+експресуючих клітин в тимусі щурів з експериментальним стрептозотциновим цукровим діабетом (ЕЦД).

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проведені на 28 самцях щурів лінії Вістар масою 230-250 г (вік 5-6 місяців). ЕЦД моделювали однократним внутріочеревинним введенням стрептозотцину (SIGMA, США) у дозі 50 мг/кг. Щурів з 3-х тижневим ЕЦД декапітували під наркозом і виділяли тимус, що фіксували в розчині Буена (18 годин) і після стандартної гістологічної обробки заливали в парафін.

Для виявлення експресії AIRE у тимусі використовували метод подвійної імуофлюоресценції. Для цього регідровані гістологічні зрізи тимуса інкубували протягом 18 годин у вологій камері при T=40°C із первинними кролячими моноклональними антитілами до