

**EXPERIMENTAL STUDY OF THE ISOLATED INFLUENCE OF CADMIUM SALTS  
ON THE MORPHOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF THE LIVER OF RATS**

**Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)**

[elenanefedova1803@gmail.com](mailto:elenanefedova1803@gmail.com)

*The development of cadmium-induced hepatocellular injury has many similarities with the formation of Pb-associated hepatotoxicity. Thus, the negative effect of cadmium on the hepatobiliary system is also mediated primarily by the formation of bonds with SH groups of mitochondrial protein molecules and the development of oxidative stress, which causes the depletion of cellular GSH content. In addition, cadmium competes with essential metals (zinc Zn, selenium Se, copper Cu and calcium Ca), displacing them from metal-containing complexes, causing metabolic disorders, inhibiting mitochondrial energy generation and a decrease in the energy potential of cells, affecting DNA repair systems and redox state, and changes intercellular adhesion by inducing the dissociation of the E-cadherin/β-catenin complex. Chronic exposure to cadmium chloride at a dose of 2.0 mg/kg led to changes in the morphological structure of the liver of experimental animals, which was manifested by a significant increase in the thickness of the liver capsule, an increase in the diameter of blood vessels with local haemorrhages in the parenchyma of the organ (on the 30th day of the experiment), an increase in the number of connective tissue elements and parenchymal compaction in the rat experiment. Chronic administration of cadmium chloride to rats leads to a rise in the activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the blood of male rats compared to the control group at both periods of the study, which was confirmed by the calculation of the De Ritis coefficient and indicated a negative effect of cadmium on the histogenesis of the liver of experimental animals.*

**Key words:** cadmium intoxication, liver, morphological studies, biochemical studies, alanine transaminase, aspartate transaminase.

**Connection of the publication with planned research works.**

The work was performed within the framework of the research work of the Department of Human Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery of Dnipro State Medical University “Morphological and functional state of organs and tissues under the influence of external and internal factors” (state registration number 0120U105219).

**Introduction.**

The most significant risk to public health, due primarily to the presence of metallurgical, machine-building and electric power industries, is posed by heavy metals and their compounds, which are classified as extremely hazardous and dangerous chemicals (hazard class 1 and 2), including lead and cadmium [1]. These toxicants are characterised by a significant prevalence in the environment of urban areas and the ability to damage the body with prolonged intake, even in concentrations that do not exceed existing hygiene standards.

The polytropism of their negative impact determines the lead (Pb) and cadmium (Cd) hazard. Accumulating in the body, they can interfere with metabolic cycles, rapidly change their chemical form when moving from one environment to another, are not subject to biochemical degradation, enter into numerous chemical reactions with each other and other chemical compounds, and can cause deficiencies of essential elements, displacing them from binding to protein components [2, 3].

The intake of these heavy metals into the body occurs mainly by inhalation as an aerosol with atmospheric air, after inhalation of dust particles, cigarette smoke, or by dietary intake – with food and water [4]. Thus, when dust with lead microparticles is inhaled, about 30-50% of its volume is retained in the lungs. Small metal particles (up to 1 μm) are distributed over a large surface

of the lung alveoli and are almost completely absorbed, while larger particles are removed by the ciliated epithelium of the respiratory system and partially absorbed by macrophages. With dusty air, a person receives up to 100 μg of lead per day [5].

The development of cadmium-induced hepatocellular injury has many similarities with the formation of Pb-associated hepatotoxicity. Thus, the negative effect of cadmium on the hepatobiliary system is also mediated primarily by the formation of bonds with SH groups of mitochondrial protein molecules and the development of oxidative stress, which causes the depletion of cellular GSH content. In addition, cadmium competes with essential metals (zinc Zn, selenium Se, copper Cu, and calcium Ca) [6, 7], displacing them from metal-containing complexes, causing metabolic disorders, inhibition of energy generation by mitochondria and reduction of the energy potential of cells, affects DNA repair systems and redox state [8], changes intercellular adhesion by inducing dissociation of the E-cadherin/β-catenin complex [9, 10].

In addition, the negative effect of cadmium on the hepatobiliary complex is closely related to the development of inflammation in the liver, accompanied by infiltration of the organ by polymorphonuclear neutrophils, which, along with Kupffer cells, release proinflammatory substances and cause necrosis [11]. For example, studies by T. Yamano et al. conducted at the beginning of the twenty-first century demonstrate that activated Kupffer cells, releasing several inflammatory mediators, subsequently increase the expression of adhesion molecules that initiate a cascade of cellular and humoral reactions leading to inflammation and secondary Cd-induced liver damage [12].

Particular attention is paid to the role of tumour necrosis factor α (TNF-α) in developing Cd-associated

hepatotoxicity [13]. It has been demonstrated that anti-TNF- $\alpha$  antibodies prevent Cd-induced secretion of acute phase proteins and expression of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) genes in the human hepatoma cell line HepG2 [14, 15]. Furthermore, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  are recognised as inducers of the production of adhesion molecules, including intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), E-selectin, P-selectin and  $\beta$ 2-integrin Mac-1 [16, 17].

**The aim of the study.**

To conduct and analyse morphological and biochemical studies, namely, the liver of experimental animals under the influence of cadmium chloride pollutant.

**Object and research methods.**

Experimental studies were conducted on white sexually mature male rats of the Wistar line (nursery "Dali-2001", Kyiv, Ukraine). The experimental animals were kept in accordance with the sanitary and hygienic standards of the vivarium of the Dnipro State Medical University (DSMU), Dnipro: air temperature 22 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C, humidity not less than 50%, light/dark cycle 12/12 hours, food and drink ad libitum.

After transportation and quarantine (2 weeks), the animals were healthy, active, ate well, and had no injuries on the skin or ears. During the maintenance, experimentation, and operative removal of animals from the experiment, we complied with all ethical standards for the treatment of laboratory animals [18].

The modelling of the effect of cadmium salts and metal succinate solutions on the body of males and liver morphogenesis in rats was performed according to the following plan. All experimental animals were divided into two groups: experimental group 1 (E № 1) – rats injected with lead acetate solution in a dose of 12.0 mg/kg in isolation; and control group 2 (C № 2) – rats injected with saline.

To solve the tasks, we removed the liver from experimental rats to determine the dynamics of possible changes in histological structures during the experiment on the 15th and 30th day after isolated administration of lead acetate at a dose of 12.0 mg/kg for comparison with the control. Animals were withdrawn from the experiment by an overdose of ether anaesthesia, and the liver was removed. After removing the organs, they were measured, weighed, and recorded. In order to find visible morphological changes, the liver was examined, then photographed and the selected material was fixed in a neutral 10% formalin solution for further histological and morphohistometric examination. Consider the specifics of the tasks, the following indicators were quantified in this study:

- weight indicators of the rat as a whole (g),  $M \pm m$ ;
- weight indicators of isolated rat liver (wet weight) (mg),  $M \pm m$ ;
- liver mass index (%),  $M \pm m$ , which was calculated by the formula:

$$LMI = \frac{m}{M} \times 100\%$$

where LMI is the liver mass index; m is the liver mass (g); M is the rat mass (g).

The liver, fixed in neutral formalin, was poured into a paraplast and histological serial sections were made and stained with review histological dyes. In accordance with the aims and objectives, histological studies determined changes in the liver parenchyma, namely, hepatic

and portal lobules, which were examined under a microscope. The rat liver lobules do not have a clearly defined connective tissue border, so it is impossible to determine the lobule area by calculating a spline contour. In addition to the hepatic lobule, histological sections of the liver also show portal lobules, which are conventional triangles with the tops located in the centre of the three nearest central veins of the liver lobules and the hepatic triad in the middle. We measured the diameter of the central liver vein and the length of the sides of the portal lobe triangles. A ZEISS Axiocam ERC, 5s light microscopy camera with a P95-C 1/2" 0.5x adapter attached to a ZEISS Primo Star microscope, was used to obtain digital images and subsequently calculate the size of the liver parenchyma structures.

To confirm the possible damage to the liver parenchyma caused by chronic administration of lead acetate, we performed biochemical studies of male blood on the 15th and 30th day of the experiment. To calculate the De Ritis coefficient, we determined alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels.

Experimental studies were conducted in compliance with the requirements of humane treatment of experimental animals regulated by the Law of Ukraine "On the Protection of Animals from Cruelty" (No. 3447-IV of 21.02.2006) and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 18.03.1986).

**Research results and their discussion.**

In our experiments, no external malformations or superficial liver lesions were observed in the experimental animals. To accomplish the tasks and study possible changes in the histological structure of the liver, the organ samples were fixed with neutral formalin and poured into paraffin for histological sections. Already on the 15th day of exposure to cadmium chloride, thickening and loosening of the liver capsule was detected on histological preparations.

In the control group, the thickness of the capsule was 17.16 $\pm$ 0.8  $\mu$ m and had no significant difference in all three study periods. In the group of isolated exposure to cadmium, the thickness of the capsule from the 15th day was 49.35 $\pm$ 1.7  $\mu$ m, which continued to thicken to 62.71 $\pm$ 4.3  $\mu$ m on the 30th day. Thus, the negative effect of chronic administration of cadmium chloride on the state of the liver capsule was manifested throughout the experiment by a significant increase in capsule thickness.

The rat liver parenchyma is represented by a collection of hepatocytes that form a classical liver lobule, i.e., a structural and functional unit of the liver with a polygonal prism shape. The central vein is located in the centre of the lobule, and the lobule is based on hepatocyte laminae. Several hepatocytes form each lamina, and the periphery of the lobe contains portal zones – triads, which include the interlobular artery, vein and bile duct, as well as lymph vessels and nerve fibres. The laminae are repeatedly anastomosed to each other and radially converge towards the centre of the lobe, between which pass intra-lobular bile ducts that do not have their own wall. There are capillaries between adjacent laminae of hepatocytes, and interlobular arteries are formed between individual lobules.

Already on the 15th day of the experiment, changes in the vascular system of the liver of rats in the group of isolated exposure to cadmium chloride were determined; 13.5% of the histological sections examined showed sinusoidal dilatation of the parenchyma vessels (**fig. 1**), which were absent in the control group. We attribute such a vascular reaction to the vascular system's response in the organ parenchyma to the hypoxic state provoked by cadmium in the animal body.

During the next period of the study, the state of the vascular system in the liver deteriorated significantly, which was determined by the analysis of histological sections of the organ. On the 30th day of experimental daily administration of cadmium chloride, liver samples showed not only an increase in vessel diameter but also areas with local haemorrhages in the organ parenchyma (**fig. 2**). At this time, such disorders of the vascular link of the liver parenchyma were already determined to be up to 18.6%, which indicates a negative effect of cadmium chloride on the morphological and functional state of the vascular system of the rat liver in the chronic experiment.

To compare the state of the liver vascular system, we measured and compared the diameters of the central lobular vein. The analysis of the results and comparison with the control values showed that the diameter of the central lobular vein significantly increased in the cadmium group. In the control group, the diameter on the 15th day was  $106.89 \pm 9.6 \mu\text{m}$ , and at the end of the 30th day,  $108.41 \pm 6.6 \mu\text{m}$ , i.e. no significant difference was determined. Under isolated exposure to cadmium chloride on the 15th day, the diameter expanded to  $174.32 \pm 14.5 \mu\text{m}$ . On the 30th day, the diameter increased to  $231.85 \pm 18.3 \mu\text{m}$ , which we also considered as a negative effect of cadmium on the vascular system of the liver parenchyma (**fig. 3**). Compared to the control, the difference in the diameter of the central lobular vein was significant ( $p \leq 0.001$ ).

In histological sections, rat liver lobules do not have a clearly defined connective tissue border, unlike in humans, so it is extremely difficult or inaccurate to determine the area of the lobe for comparison. However, in such cases, histological sections of the liver also show portal lobules, which are conventional triangles with the corners located in the centre of the three nearest central veins of the liver lobules. We measured the length of the sides of the triangles of the portal lobules. We calculated their average value to determine the effect of cadmium chloride on the formation processes of the rat liver parenchyma in comparison with the control. In the control, the average length of the portal lobule side was determined at  $580.20 \pm 17.47 \mu\text{m}$ . Under the influence of cadmium chloride, the indicator increased at both study periods. Already on the 15th day of exposure to cadmium, the length of the portal lobule wall was  $641.31 \pm 19.52 \mu\text{m}$ , and on the 30th day it increased to  $743.09 \pm 18.04 \mu\text{m}$ . This difference was highly significant ( $p < 0.001$ ) compared to the control.

Changes in the histological structure of liver tissue were also determined, along with an increase in the size of portal lobules. On the 30th day of isolated administration of cadmium chloride, the number of connective tissue elements in histological sections increased. At the same time, perivascular oedema was not detected, and the radial arrangement of the hepatic trabeculae was

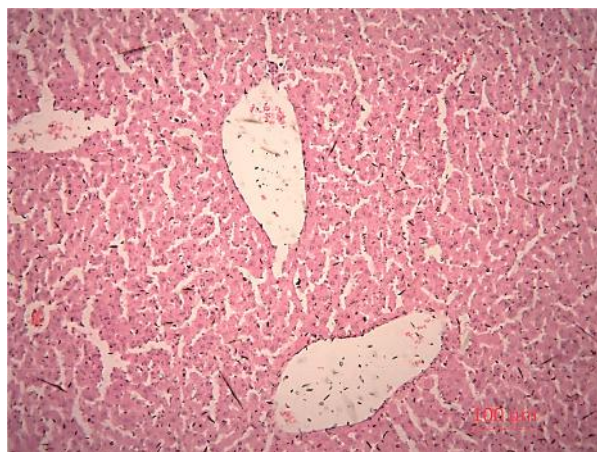


Figure 1 – Histological section of the rat liver parenchyma on day 15 of the experiment in the cadmium chloride group. Sinusoidal vasodilation. Hematoxylin and Eosin stain. Magnification: 10x10.

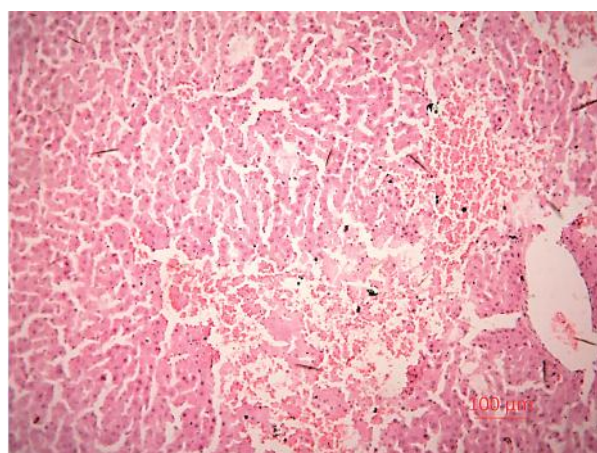


Figure 2 – Histological section of the rat liver parenchyma on day 30 of the experiment in the cadmium chloride group. Local haemorrhage and sinusoidal vasodilation. Hematoxylin and Eosin stain. Magnification: 10x10.

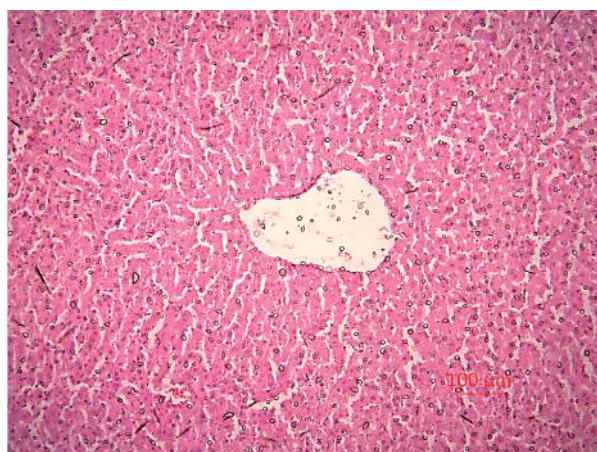


Figure 3 – Histological section of the rat liver parenchyma on day 30 of the experiment in the cadmium chloride group. Dilatation of the central lobular vein. Hematoxylin and Eosin staining. Magnification: 10x10.

preserved. The liver parenchyma was compacted, and the liver trabeculae thickened and merged, which became clearly visible at the experiment's end.

Stromal proliferation around the liver lobules and between the trabeculae was manifested by an increased stromal-parenchymal ratio. The liver parenchyma itself was densified, with many stromal components that had

localised stratification both on the 15th and 30th day of exposure to cadmium chloride.

Thus, chronic exposure to cadmium chloride led to changes in the morphological structure of the liver of experimental animals, which was manifested by a significant increase in the thickness of the liver capsule, an increase in the diameter of blood vessels with local haemorrhages in the organ parenchyma, an increase in the number of connective tissue elements and parenchymal compaction.

To confirm the possible damage to the liver parenchyma, we performed biochemical studies of male blood (blood was taken from the tail vein) on the 15th and 30th day of the experiment. To calculate the De Ritis coefficient, we determined the level of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activity in the blood serum of experimental animals. This coefficient is used in the differential diagnosis of liver or heart damage [19].

To assess the degree of liver damage in animals treated daily with cadmium chloride solution, we used the De Ritis coefficient, which is the ratio of AST to ALT compared to the control. The data analysis obtained on day 15 of the experiment showed that the De Ritis coefficient in the cadmium-exposed animals did not differ significantly from the control values, but a significant increase in serum AST activity was detected. In the control group, AST activity was determined at the level of  $83.4 \pm 1.06$  units/l, and in the cadmium group –  $104.9 \pm 3.12$  units/l. ALT activity was  $44.6 \pm 2.52$  units/l in the control group and increased to  $56.7 \pm 6.48$  units/l in the cadmium chloride group. Accordingly, the De Ritis coefficient in the control group was determined at the level of 1.87, and in the cadmium group, it was 1.85, i.e., there was no significant difference. Increased ALT and AST activity levels indicate pathological processes in the liver and various organs of experimental animals.

However, on the 30th day, there was a tendency to increase ALT activity in the serum of the group of experi-

mental administration of cadmium chloride. In the control group, the De Ritis coefficient was 1.66 (respectively: ALT= $43.1 \pm 2.31$  units/l, AST= $71.7 \pm 3.41$  units/l). In the cadmium intoxication group, the coefficient decreased to 1.39 because AST activity increased to  $96.2 \pm 4.21$  units/l against the background of an increase in ALT to  $69.1 \pm 1.04$  units/l. That is, in the second part of the experiment (from day 15 to 30), the liver cells of the experimental animals were more susceptible to destruction, which released alanine aminotransferase, and its activity increased in the blood serum.

Thus, the administration of cadmium chloride to rats increased the activity of AST and ALT in the blood of male rats compared to the control group at both periods of the study, which was confirmed by the calculation of the De Ritis coefficient.

#### **Conclusions.**

Chronic exposure to cadmium chloride at a dose of 2.0 mg/kg led to changes in the morphological structure of the liver of experimental animals, which was manifested by a significant increase in the thickness of the liver capsule, an increase in the diameter of blood vessels with local hemorrhages in the parenchyma of the organ (on the 30th day of the experiment), an increase in the number of connective tissue elements and parenchymal compaction in the rat experiment.

Chronic administration of cadmium chloride to rats leads to an increase in the activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the blood of male rats compared to the control group at both periods of the study, which indicates a negative effect of cadmium on the histogenesis of the liver of experimental animals and was confirmed by the calculation of the De Ritis coefficient.

#### **Prospects for further research.**

They consist of continuing scientific work to identify all possible correctors of the toxic effects of technogenic pollutants on the human body.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-4-171-351-360

УДК 615.099:[546.48:546.81]:616.36-092.9-07-085.243.3

Нефьодова О. О., Янушкевич К. С.

### **ВИВЧЕННЯ ІЗОЛЬОВАНОГО ВПЛИВУ СОЛЕЙ КАДМІЮ НА МОРФОЛОГІЮ ТА БІОХІМІЮ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

**Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)**

[elenanefedova1803@gmail.com](mailto:elenanefedova1803@gmail.com)

*Розвиток кадмій-індукованої гепатоцелюлярної травми має багато спільних рис з формуванням Pb-асоційованої гепатотоксичності. Так, негативний вплив кадмію на гепатобілярну систему також опосередковується, насамперед, утворенням зв'язків з SH-групами молекул мітохондріальних білкових структур та розвитком окислювального стресу, що спричиняє виснаження клітинного вмісту GSH. Крім того, кадмій конкурує з есенціальними металами (цинком Zn, селеном Se, міддю Cu та кальцієм Ca), витісняючи їх з металомістких комплексів, викликаючи порушення метаболізму, пригнічення генерування енергії мітохондріями і зниження енергетичного потенціалу клітин, впливає на системи відновлення ДНК та окислювально-відновний стан, змінює міжклітинну адгезію, індукуючи дисоціацію комплексу E-кадгерин/β-катенін. Хронічний вплив хлоридом кадмію в дозі 2,0 мг/кг призводив до змін в морфологічній структурі печінки дослідних тварин, що проявлялось достовірним збільшенням товщини капсули печінки, збільшенням діаметру судин з локальними крововиливами в паренхіму органу (на 30-ту добу експерименту), збільшенням кількості сполучнотканинних елементів і ущільненням паренхіми в експерименті на щурах. Хронічне введення хлориду кадмію щурам призводить до підвищення активності аспаратамінотрансферази та аланінамінотрансферази в крові самців щура в порівнянні до контрольної*

групи на обох термінах дослідження, що підтверджувалось розрахунком коефіцієнта де Рітца і свідчить про негативний вплив кадмію на гістогенез печінки експериментальних тварин.

**Key words:** кадмієва інтоксикація, печінка, морфологічні дослідження, біохімічні дослідження, аланінтрансфераза, аспартаттрансфераза.

### **Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Роботу виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету «Морфофункціональний стан органів та тканин під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників» (№ державної реєстрації 0120U105219).

### **Вступ.**

Найбільший ризик для здоров'я населення, обумовлений, в першу чергу, наявністю металургійного, машинобудівного виробництва і електроенергетики, представляють важкі метали та їхні сполуки, що відносяться до надзвичайно небезпечних і небезпечних хімічних речовин (1-й і 2-й клас безпеки), в т.ч. свинець і кадмій [1]. Ці токсиканти характеризуються значною поширеністю в об'єктах навколишнього середовища селитевних територій і здатністю ушкоджувати організм при тривалому надходженні навіть в концентраціях, що не перевищують існуючі гігієнічні нормативи.

Небезпека свинцю (Pb) і кадмію (Cd) визначається політропізмом їх негативного впливу: накопичуючись в організмі, вони мають здатність втручатися в метаболічні цикли, швидко змінювати свою хімічну форму при переході з одного середовища в інше, не піддаються біохімічному розкладу, вступають в численні хімічні реакції один з одним та з іншими хімічними сполуками, можуть обумовлювати дефіцит есенціальних елементів, витісняючи їх із зв'язку з білковими компонентами [2, 3].

Надходження зазначених представників важких металів у організм відбувається переважно інгаляційним шляхом у вигляді аерозолу з атмосферним повітрям, після вдихання часточок пилу, сигаретного диму або ж аліментарним – з їжею і водою [4]. Так, при вдиханні пилу з мікрочастинками свинцю близько 30-50% його об'єму затримується в легенях. Дрібні частинки металу (до 1 мм) розподіляються по великій поверхні альвеол легень і практично повністю абсорбуються, а частинки більшого розміру видаляються війчастим епітелієм дихальної системи і частково поглинаються макрофагами. З запиленням повітрям людина отримує на добу до 100 мкг свинцю [5].

Розвиток кадмій-індукованої гепатоцелюлярної травми має багато спільних рис з формуванням Pb-асоційованої гепатотоксичності. Так, негативний вплив кадмію на гепатобіліарну систему також опосередковується, насамперед, утворенням зв'язків з SH-групами молекул мітохондріальних білкових структур та розвитком окислювального стресу, що спричиняє виснаження клітинного вмісту GSH. Крім того, кадмій конкурує з есенціальними металами (цинком Zn, селеном Se, міддю Cu та кальцієм Ca) [6, 7], витісняючи їх з металомістких комплексів, викликаючи порушення метаболізму, пригнічення генерування енергії мітохондріями і зниження енергетичного потенціалу клітин, впливає на системи відновлення ДНК та окислювально-відновний стан [8],

змінює міжклітинну адгезію, індукуючи дисоціацію комплексу E-кадгерин/β-катенін [9, 10].

Крім того, негативний вплив кадмію на гепатобіліарний комплекс тісно пов'язаний із розвитком в печінці осередків запалення, що супроводжується інфільтрацією органу поліморфноядерними нейтрофілами, які, наряду з клітинами Купфера, вивільняють прозапальні субстанції та викликають розвиток некрозу [11]. Так, дослідження T. Yamano et al., проведене ще на початку XXI століття, демонструють, що активовані клітини Купфера, вивільняючи ряд медіаторів запалення, згодом посилюють експресію молекул адгезії, які ініціюють каскад клітинних та гуморальних реакцій, що приводять до запалення та вторинних Cd-індукованих ушкоджень печінки [12].

Особлива увага у розвитку Cd-асоційованої гепатотоксичності приділяється ролі фактора некрозу пухлин α (TNF-α) [13]. Продемонстровано, що анти-TNF-α антитіла запобігають Cd-індукованій секреції білків гострої фази та експресії генів інтерлейкіну-1β (IL-1β), інтерлейкіну-6 (IL-6) та інтерлейкіну-8 (IL-8) у клітинній лінії гепатоми людини HepG2 [14, 15]. Більше того, TNF-α та IL-1β визнані індукторами продукції молекул адгезії, зокрема, міжклітинної молекули адгезії-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), молекули адгезії судинних клітин-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), E-селектину, P-селектину та β<sub>2</sub>-інтегрину Mac-1 [16, 17].

### **Мета дослідження.**

Проведення та аналіз морфологічних та біохімічних досліджень, а саме, печінки експериментальних тварин під впливом полютанта кадмію хлориду.

### **Об'єкт і методи дослідження.**

Експериментальні дослідження проведені на білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar (розплідник «Далі-2001» місто Київ, Україна). Утримання експериментальних тварин здійснювалося відповідно до санітарно-гігієнічних норм віварію Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ), м.Дніпро: температурний режим повітря 22±2°C, вологість не менш 50%, світлий / темний цикл 12 / 12 годин, їжа та пиття *ad libitum*.

Тварини після транспортування та карантину (2 тижні) були здорові, активні, добре споживали їжу, не мали ушкоджень на шкіряних покривах та вухах. Під час утримання, експерименту та оперативного вилучення тварин з експерименту ми дотримувались усіх етичних норм поводження з лабораторними тваринами [18].

Моделювання впливу солями кадмію та розчинами сукцинатів металів, на організм самців і морфогенез печінки у щурів проводили за наступним планом. Усі дослідні тварини були нами розділені на 2 групи: дослідна група дослідна група № 1 (Д № 1) – щури, яким ізольовано вводили розчин ацетату свинцю в дозі 12,0 мг/кг; та контрольна група №2 (К №2) – щури, яким вводили фізіологічний розчин.

Для вирішення поставлених завдань нами видалась печінка у дослідних щурів для визначен-

ня динаміки можливих змін гістологічних структур впродовж експерименту на 15-ту та 30-ту добу при ізольованому введенні ацетату свинцю в дозі 12,0 мг/кг для порівняння з контролем. Тварин вводили з експерименту способом передозування ефірним наркозом, вилучали печінку. Після вилучення органів проводились їх вимірювання, зважування, протоколювання. Для того, щоб знайти видимі морфологічні зміни печінку оглядали, потім фотографували і фіксували відібраний матеріал у нейтральному 10% розчині формаліну для подальшого гістологічного та морфогістометричного дослідження. Враховуючи специфіку поставлених задач, в даному дослідженні була проведена кількісна оцінка наступних показників:

вагові показники щура в цілому (г),  $M \pm m$ ;  
 вагові показники ізольованої печінки щура (волога вага) (мг),  $M \pm m$ ;  
 індекс маси печінки (%),  $M \pm m$ , який розраховувався нами – за формулою:

$$LMI = \frac{m}{M} \times 100\%$$

де ІПМ – індекс маси печінки;  $m$  – маса печінки (г);  $M$  – маса щура (г).

Фіксована у нейтральному формаліні печінка заливалась в парапласт та виготовлялись гістологічні серійні зрізи, що забарвлювались оглядовими гістологічними барвниками. Відповідно до мети та завдань гістологічними дослідженнями визначались зміни в паренхімі печінки, а саме під мікроскопом досліджували печінкові та портальні часточки. Печінкові часточки щура не мають чітко окресленої сполучною тканиною межі, тому визначити площу часточки шляхом обрахування сплайновим контуром неможливо. Окрім печінкової часточки на гістологічних зрізах печінки виділяють також портальні часточки – умовні трикутники, верхівки яких розташовані по центру трьох найближчих центральних вен печінкових часточок, а в середині – печінкова триада. Нами проводились вимірювання діаметру центральної вени печінкової часточки та довжини сторін трикутників портальних часточок. Для отримання цифрових зображень з подальшим обчисленням розмірів структур паренхіми печінки використовувалася камера для світлової мікроскопії ZEISS Axiovert ERc 5s з адаптером P95-C 1/2» 0,5x, приєднана до мікроскопу Primo Star компанії ZEISS.

Для підтвердження можливого ураження паренхіми печінки хронічним введенням ацетату свинцю нами проводились біохімічні дослідження крові самців на 15-ту та 30 добу експерименту. Для розрахування коефіцієнту де Рітиса нами визначались рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ).

Експериментальні дослідження було проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

В наших експериментах зовнішніх вад або поверхневих уражень печінки у дослідних тварин не зустрічалося. Для виконання поставлених завдань

і дослідження можливих змін в гістологічній будові печінки зразки органу фіксувались нейтральним формаліном та заливались у парапласт для виготовлення гістологічних зрізів. Вже на 15-тий день впливу хлоридом кадмію на гістологічних препаратах визначалося потовщення та розпушування капсули печінки.

В контрольній групі товщина капсули становила  $17,16 \pm 0,8$  мкм і не мала достовірної різниці на всіх трьох термінах дослідження. В групі ізольованого впливу кадмієм товщина капсули з 15-тої доби  $49,35 \pm 1,7$  мкм продовжувала потовщуватись до  $62,71 \pm 4,3$  мкм на 30-тій добі. Таким чином негативний вплив хронічного введення хлориду кадмію на стан капсули печінки проявлявся впродовж всього експерименту достовірним збільшенням товщини капсули.

Паренхіма печінки щура представлена сукупністю гепатоцитів, що формують класичну печінкову часточку, тобто – структурно функціональну одиницю печінки, яка має форму полігональної призми. У центрі часточки лежить центральна вена, а основу часточки складають пластинки гепатоцитів. Кожна пластинка утворена рядом гепатоцитів, по периферії часточки знаходяться портальні зони – триади, до складу яких входять міжчасточкова артерія, вена і жовчний протік, а також лімфосудини і нервові волокна. Пластинки багаторазово анастомозують одна з одною і радіально сходяться до центру часточки, між якими проходять внутрішньочасточкові жовчні каналці, які не мають власної стінки. Між сусідніми пластинками гепатоцитів знаходяться капіляри, а між окремими часточками формуються міжчасточкові артерії.

Вже на 15-ту добу експерименту визначались зміни в судинній системі печінки щурів групи ізольованого впливу хлоридом кадмію у 13,5% досліджуваних гістологічних препаратів визначалось синусоїдальні розширення судин паренхіми (рис. 1), які були відсутні в контрольній групі. Ми пов'язуємо таку судинну реакцію як відповідь судинної системи в паренхімі органу на гіпоксичний стан, який провокує кадмій в організмі тварин.

На наступному терміні дослідження стан судинної системи в печінці значно погіршувався, що визначалось при аналізі гістологічних зрізів органу. На 30-ту добу експериментального щоденного введення хлориду кадмію в зразках печінки виявлялись не лише збільшення діаметру судин, але і утворювались ділянки з локальними крововиливами в паренхіму органу (рис. 2). На цьому терміні таких порушень роботи судинної ланки паренхіми печінки вже визначалось до 18,6%, що свідчить про негативний вплив хлориду кадмію на морфофункціональний стан судинної системи печінки щурів в хронічному експерименті.

Для порівняння стану судинної системи печінки нами вимірювались та порівнювались діаметри центральної часточкової вени. Як показав аналіз отриманих результатів та порівняння до контрольних показників, діаметр центральної вени часточки достовірно збільшувався в групі впливу кадмієм. В контрольній групі діаметр на 15-ту добу становив  $106,89 \pm 9,6$  мкм, а на наприкінці 30-тої доби  $108,41 \pm 6,6$  мкм, тобто достовірної різниці не визначалось. При ізольова-

ному впливі хлоридом кадмію на 15-ту добу діаметр розширювався до  $174,32 \pm 14,5$  мкм, а на 30-тій добі діаметр збільшувався до  $231,85 \pm 18,3$  мкм, що також нами розцінювалось як негативний вплив кадмію на судинну систему паренхіми печінки (рис. 3). В порівнянні до контролю різниця діаметру центральної часточкової вени була достовірною ( $p \leq 0,001$ ).

На гістологічних зрізах печінкові часточки щура не мають чітко окресленої межі сполучною тканиною, на відміну від людини, тому визначити площу часточки для порівняння вкрай складно, або неточно. Але в таких випадках на гістологічних препаратах печінки виділяють також портальні часточки, які є умовними трикутниками, кути яких розташовані по центру трьох найближчих центральних вен печінкових часточок. Нами проводились вимірювання довжини сторін трикутників портальних часточок та розраховувалось їх середнє значення для визначення впливу хлориду кадмію на формоутворюючі процеси паренхіми печінки щурів в порівнянні до контролю. В контролі показник середніх значень довжини сторони портальної часточки визначався на рівні  $580,20 \pm 17,47$  мкм, а при впливі хлоридом кадмію показник збільшувався на обох термінах дослідження. Вже на 15-тій добі впливу кадмієм довжина стінки портальної часточки становила  $641,31 \pm 19,52$  мкм, на 30-ту добу збільшувалась до  $743,09 \pm 18,04$  мкм. Така різниця мала високий рівень достовірності ( $p < 0,001$ ) у порівнянні до контролю.

Поряд зі збільшенням розмірів портальних часточок визначались і зміни гістологічної будови тканини печінки. На 30-ту добу ізольованого введення хлориду кадмію збільшувалась кількість сполучнотканних елементів на гістологічних зрізах, при цьому периваскулярного набряку не визначалось, радіальне розташування печінкових балок зберігалось. Паренхіма печінки ущільнювалась, печінкові балки потовщувались і зливались, що ставало добре помітно наприкінці експерименту.

Розростання строми навколо печінкових часточок, а також між трабекулами проявлялося збільшенням стромально-паренхіматозного співвідношення. Сама паренхіма печінки була ущільнена, з великою кількістю стромальних компонентів, що мали локальне розшарування як на 15-ту так і на 30 добу впливу хлоридом кадмію.

Таким чином, хронічний вплив хлоридом кадмію призводив до змін в морфологічній структурі печінки дослідних тварин, що проявлялось достовірним збільшенням товщини капсули печінки, збільшенням діаметру судин з локальними крововиливами в паренхіму органу, збільшенням кількості сполучнотканних елементів і ущільненням паренхіми.

Для підтвердження можливого ураження паренхіми печінки нами проводились біохімічні дослідження крові самців (забір крові відбувався з хвостової вени) на 15-ту та 30 добу експерименту. Для розрахування коефіцієнту де Рітіса нами визначались рівень активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази в сироватці крові дослідних тварин. Цей коефіцієнт використовується у диференціальній діагностиці уражень печінки чи серця [19].

Для оцінки ступеня ураження печінки у тварин, що отримували щоденно розчин кадмію хлориду



Рисунок 1 – Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 15-ї доби експерименту групи впливу хлоридом кадмію. Синусоїдальне розширення судин. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.: 10x10.

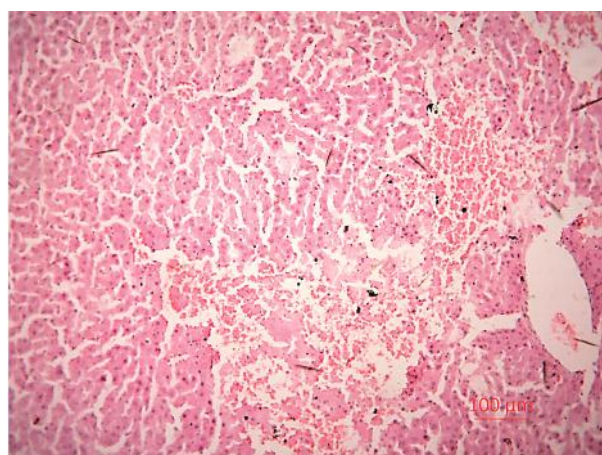


Рисунок 2 – Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 30-ї доби експерименту групи впливу хлоридом кадмію. Локальний крововилив та синусоїдальне розширення судин. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.: 10x10.

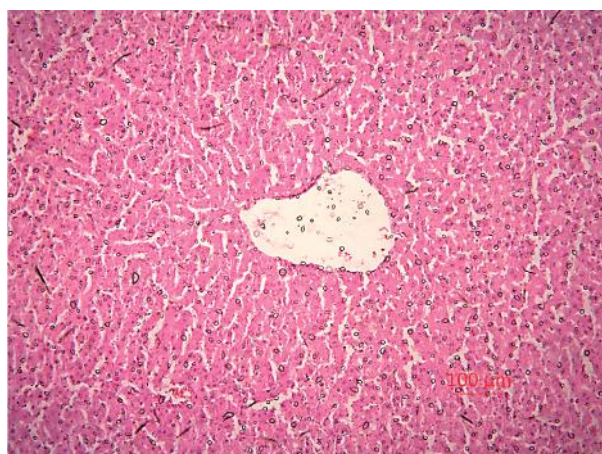


Рисунок 3 – Гістологічний зріз паренхіми печінки щура 30-ї доби експерименту групи впливу хлоридом кадмію. Розширення центральної вени часточки. Забарвлення гематоксилін Гейденгайна. Зб.: 10x10.

ми використали коефіцієнт де Рітіса, який є співвідношенням АСТ до АЛТ в порівнянні до контролю. Як показав аналіз отриманих даних на 15-ту добу експерименту, коефіцієнт де Рітіса у тварин групи впливу кадмієм не мав достовірної різниці з контрольними показниками, але визначалось значне зростання ак-

тивності АСТ у сироватці крові. В контролі активність АСТ визначалась на рівні  $83,4 \pm 1,06$  од/л, а в групі впливу кадмієм –  $104,9 \pm 3,12$  од/л. Активність АЛТ становила в контролі  $44,6 \pm 2,52$  од/л та в групі впливу хлоридом кадмію зростала до  $56,7 \pm 6,48$  од/л. Відповідно коефіцієнт де Рітиса в контрольній групі визначався на рівні 1,87, а при впливі кадмієм – 1,85, тобто достовірної різниці не було. Підвищення рівня активності АЛТ та АСТ свідчить про патологічні процеси в печінці та в різних органах дослідних тварин.

Але на 30-ту добу проявилась тенденція до збільшення активності АЛТ в сироватці крові групи експериментального введення хлориду кадмію. В контролі коефіцієнт де Рітиса становив 1,66 (відповідно до: АЛТ= $43,1 \pm 2,31$  од/л, АСТ= $71,7 \pm 3,41$  од/л), а в групі інтоксикації кадмієм коефіцієнт знижувався до 1,39, бо зростала активність АСТ до  $96,2 \pm 4,21$  од/л на тлі підвищення показника АЛТ до  $69,1 \pm 1,04$  од/л. Тобто, у другій частині експерименту (з 15 по 30 добу) клітини печінки дослідних тварин підлягали більшому ураженню до руйнації, що вивільняло аланінаміно-трансферази і її активність зростала в сироватці крові.

Таким чином, введення хлориду кадмію щурам підвищувало активність АСТ і АЛТ в крові самців щура

в порівнянні до контрольної групи на обох термінах досліджування, що підтверджувалось розрахунком коефіцієнта де Рітиса.

#### Висновки.

Хронічний вплив хлоридом кадмію в дозі 2,0 мг/кг призводив до змін в морфологічній структурі печінки дослідних тварин, що проявлялось достовірним збільшенням товщини капсули печінки, збільшенням діаметру судин з локальними крововиливами в паренхіму органу (на 30-ту добу експерименту), збільшенням кількості сполучнотканинних елементів і ущільненням паренхіми в експерименті на щурах.

Хронічне введення хлориду кадмію щурам призводить до підвищення активності аспартатаміно-трансферази та аланінаміно-трансферази в крові самців щура в порівнянні до контрольної групи на обох термінах дослідження, що свідчить про негативний вплив кадмію на гістогенез печінки експериментальних тварин та підтверджувалось розрахунком коефіцієнта де Рітиса.

#### Перспективи подальших досліджень.

Полягають у продовженні наукової роботи з встановлення всіх можливих коректорів токсичного впливу техногенних полутантів на організм людини.

### References / Література

- Janaydeh M, Ismail A, Zulkifli SZ, Omar H. Toxic heavy metal (Pb and Cd) content in tobacco cigarette brands in Selangor state, Peninsular Malaysia. *Environ Monit Assess.* 2019;191(10):637. DOI: [10.1007/s10661-019-7755-y](https://doi.org/10.1007/s10661-019-7755-y).
- U.S. Environmental Protection Agency. Chemicals and Toxics Topics. US EPA. Available from: <https://www.epa.gov/environmental-topics/chemicals-and-toxics-topics>.
- Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, Baldé AB et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet.* 2018;391(10119):462-512. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32345-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32345-0).
- Sevalnev AI, Sharavara LP, Kutsak AV, Nefodov OO, Zemlyanyi OA, Pisarevskiy KI, et al. Nanoparticles in the air of the working zone as a risk factor for the health of workers of various industries. *Medychni perspektivy.* 2020;25(3):169-176.
- Ravipati ES, Mahajan NN, Sharma S, Hatware KV, Patil K. The toxicological effects of lead and its analytical trends: an update from 2000 to 2018. *Crit Rev Anal Chem.* 2021;51(1):87-102. DOI: [10.1080/10408347.2019.1678381](https://doi.org/10.1080/10408347.2019.1678381).
- Nefodov OO, Bilyshko DV, Zemlyanyi OA, Shatorna VF. Modyfikuyuchy vplyv tsytratu selenu ta tsetratu hermaniyu na embriotoksychnist' moyey kadmiiu pry kombinovanomu vvedenni u shchuriv. *Ukrayins'kyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu.* 2019;4(4):45-50. [in Ukrainian].
- Rajakumar S, Abhishek A, Selvam GS, Nachiappan V. Effect of cadmium on essential metals and their impact on lipid metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell Stress Chaperones.* 2020;25(1):19-33. DOI: [10.1007/s12192-019-01058-z](https://doi.org/10.1007/s12192-019-01058-z).
- Van Kerkhove E, Pennemans V, Swennen Q. Cadmium and transport of ions and substances across cell membranes and epithelia. *Bio-metals.* 2010;23(5):823-55. DOI: [10.1007/s10534-010-9357-6](https://doi.org/10.1007/s10534-010-9357-6).
- Arroyo VS, Flores KM, Ortiz LB, Gómez-Quiroz LE, Gutiérrez-Ruiz MC. Liver and Cadmium Toxicity. *J Drug Metab Toxicol.* 2012;S5:1-7.
- Ponce E, Louie MC, Sevigny MB. Acute and chronic cadmium exposure promotes E-cadherin degradation in MCF7 breast cancer cells. *Mol Carcinog.* 2015;54(10):1014-25. DOI: [10.1002/mc.22170](https://doi.org/10.1002/mc.22170).
- Nefodov OO, Bilyshko DV, Kushnarova KA, Shevchenko OS, Shatorna VF, Kefeli-Yanovs'ka OI, et al. Vyznachennya vplyvu kadmiiu na pokaznyky embriohenezu pry izolo'vanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z tsytratamy selenu ta hermaniyu. *Medychni perspektivy.* 2020;25(1):24-31. [in Ukrainian].
- Genchi G, Carocci A, Lauria G, Sinicropi MS, Catalano A. Cadmium: Human health and environmental toxicology. *Int. Environ. Res. Public Health.* 2020;17:679.
- Hao R, Ge J, Ren Y, Song X, Jiang Y, Sun-Waterhouse D, et al. Caffeic acid phenethyl ester mitigates cadmium-induced hepatotoxicity in mice: Role of miR-182-5p/TLR4 axis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021;207:111578. DOI: [10.1016/j.ecoenv.2020.111578](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111578).
- Goadarzi Z, Karami E, Yousefi S, Dehdashti A, Bandegi AR, Ghanbari A. Hepatoprotective effect of atorvastatin on Cadmium chloride induced hepatotoxicity in rats. *Life Sci.* 2020;254:117770. DOI: [10.1016/j.lfs.2020.117770](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117770).
- Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):3782. DOI: [10.3390/ijerph17113782](https://doi.org/10.3390/ijerph17113782).
- Okoye CN, MacDonald-Jay N, Kamunde C. Effects of bioenergetics, temperature and cadmium on liver mitochondria reactive oxygen species production and consumption. *Aquat Toxicol.* 2019;214:105264. DOI: [10.1016/j.aquatox.2019.105264](https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.105264).
- Chen P, Bornhorst J, Diana Neely M, Avila DS. Mechanisms and Disease Pathogenesis Underlying Metal-Induced Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7612172.
- Stefanov AV. Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv. Kyiv: Avicenna; 2001. 528 s. [in Ukrainian].
- Ostapiv R, Skyba KH, Man'ko V. Vplyv tryvaloho peroral'noho vvedennya taurynu na pokaznyky krovi shchuriv. *Visnyk L'vivs'koho universytetu. Seriya biolohichna.* 2017;75:146-150. [in Ukrainian].

### ВИВЧЕННЯ ІЗОЛЬОВАНОГО ВПЛИВУ СОЛЕЙ КАДМІЮ НА МОРФОЛОГІЮ ТА БІОХІМІЮ ПЕЧІНКИ ТА ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Нефьодова О. О., Янушкевич К. С.

**Резюме.** Небезпека свинцю (Pb) і кадмію (Cd) визначається політропізмом їх негативного впливу: накопичуючись в організмі, вони мають здатність втручатися в метаболічні цикли, швидко змінювати свою хімічну форму при переході з одного середовища в інше, не піддаються біохімічному розкладу, вступають в численні



хімічні реакції один з одним та з іншими хімічними сполуками, можуть обумовлювати дефіцит есенціальних елементів, витісняючи їх із зв'язку з білковими компонентами.

*Мета роботи:* проведення та аналіз морфологічних та біохімічних досліджень, а саме, печінки експериментальних тварин під впливом полютанта кадмію хлориду.

*Об'єкт і методи.* Визначення особливостей накопичення кадмію в печінці щурів при ізольованому введенні проводили за допомогою гістологічного вивчення біологічних матеріалів, а також дослідження біохімічних показників АЛТ, АСТ.

*Результати.* На 15-ту добу експерименту визначались зміни в судинній системі печінки щурів групи ізольованого впливу хлоридом кадмію у 13,5% досліджуваних гістологічних препаратів визначалось синусоїдальне розширення судин паренхіми, які були відсутні в контрольній групі. Ми пов'язуємо таку судинну реакцію як відповідь судинної системи в паренхімі органу на гіпоксичний стан, який провокує кадмієм в організмі тварин. На наступному терміні дослідження стан судинної системи в печінці значно погіршувався, що визначалось при аналізі гістологічних зрізів органу. На 30-ту добу експериментального щоденного введення хлориду кадмію в зразках печінки виявлялись не лише збільшення діаметру судин, але і утворювались ділянки з локальними крововиливами в паренхімі органу. На цьому терміні таких порушень роботи судинної ланки паренхіми печінки вже визначалось до 18,6%, що свідчить про негативний вплив хлориду кадмію на морфофункціональний стан судинної системи печінки щурів в хронічному експерименті. Для порівняння стану судинної системи печінки нами вимірювались та порівнювались діаметри центральної часточкової вени. Як показав аналіз отриманих результатів та порівняння до контрольних показників, діаметр центральної вени часточки достовірно збільшувався в групі впливу кадмієм. В контрольній групі діаметр на 15-ту добу становив  $106,89 \pm 9,6$  мкм, а на наприкінці 30-тої доби  $108,41 \pm 6,6$  мкм, тобто достовірної різниці не визначалось. При ізольованому впливі хлоридом кадмію на 15-ту добу діаметр розширювався до  $174,32 \pm 14,5$  мкм, а на 30-тій добі діаметр збільшувався до  $231,85 \pm 18,3$  мкм, що також нами розцінювалось як негативний вплив кадмію на судинну систему паренхіми печінки. В порівнянні до контролю різниця діаметру центральної часточкової вени була достовірною ( $p \leq 0,001$ ).

*Висновки.* Хронічний вплив хлоридом кадмію в дозі 2,0 мг/кг призводив до змін в морфологічній структурі печінки дослідних тварин, що проявлялось достовірним збільшенням товщини капсули печінки, збільшенням діаметру судин з локальними крововиливами в паренхімі органу (на 30-ту добу експерименту), збільшенням кількості сполучнотканинних елементів і ущільненням паренхіми в експерименті на щурах. Хронічне введення хлориду кадмію щурам призводить до підвищення активності аспаратамінотрансферази та аланінамінотрансферази в крові самців щура в порівнянні до контрольної групи на обох термінах дослідження, що підтверджувалось розрахунком коефіцієнта де Рітца і свідчить про негативний вплив кадмію на гістогенез печінки експериментальних тварин.

**Ключові слова:** кадмієва інтоксикація, печінка, морфологічні дослідження, біохімічні дослідження, аланінотрансфераза, аспаратотрансфераза.

### EXPERIMENTAL STUDY OF THE ISOLATED INFLUENCE OF CADMIUM SALTS ON THE MORPHOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF THE LIVER OF RATS

Nefodova O. O., Yanushkevich K. S.

**Abstract.** The danger of lead (Pb) and cadmium (Cd) is determined by the polytropism of their negative effects: accumulating in the body, they have the ability to interfere with metabolic cycles, quickly change their chemical form when moving from one environment to another, do not undergo biochemical decomposition, enter into numerous chemical reactions with each other and with other chemical compounds can cause a deficiency of essential elements, displacing them from the connection with protein components.

*The purpose of the work:* conducting and analyzing morphological and biochemical studies, namely, the liver of experimental animals under the influence of the pollutant cadmium chloride.

*Object and methods.* Determination of the features of cadmium accumulation in the liver of rats during isolated administration was carried out with the help of histological study of biological materials, as well as the study of biochemical indicators of ALT, AST.

*The results.* On the 15th day of the experiment, changes were determined in the vascular system of the liver of rats in the group of isolated exposure to cadmium chloride. In 13.5% of the studied histological preparations, sinusoidal expansion of parenchymal vessels was determined, which were absent in the control group. We associate such a vascular reaction as a response of the vascular system in the parenchyma of the organ to the hypoxic condition provoked by cadmium in the animal body. At the next term of the study, the state of the vascular system in the liver significantly worsened, which was determined by the analysis of histological sections of the organ. On the 30th day of the experimental daily administration of cadmium chloride, liver samples showed not only an increase in the diameter of blood vessels, but also the formation of areas with local hemorrhages in the parenchyma of the organ. At this time, up to 18.6% of such violations of the work of the vascular link of the liver parenchyma were already determined, which indicates a negative effect of cadmium chloride on the morphofunctional state of the vascular system of the liver of rats in a chronic experiment. To compare the state of the vascular system of the liver, we measured and compared the diameters of the central lobular vein. As the analysis of the obtained results and comparison with control indicators showed, the diameter of the central vein of the lobule significantly increased in the group exposed to cadmium. In the control group, the diameter on the 15th day was  $106.89 \pm 9.6$   $\mu\text{m}$ , and at the end of the 30th day it was  $108.41 \pm 6.6$   $\mu\text{m}$ , that is, no significant difference was determined. With isolated exposure to cadmium chloride, the diameter expanded to  $174.32 \pm 14.5$   $\mu\text{m}$  on the 15th day, and on the 30th day the diameter

increased to  $231.85 \pm 18.3 \mu\text{m}$ , which we also considered a negative effect of cadmium on vascular liver parenchyma system. Compared to the control, the difference in the diameter of the central lobular vein was significant ( $p \leq 0.001$ ).

**Conclusions.** Chronic exposure to cadmium chloride at a dose of 2.0 mg/kg led to changes in the morphological structure of the liver of experimental animals, which was manifested by a significant increase in the thickness of the liver capsule, an increase in the diameter of blood vessels with local hemorrhages in the parenchyma of the organ (on the 30th day of the experiment), an increase in the number connective tissue elements and parenchyma compaction in an experiment on rats. Chronic administration of cadmium chloride to rats leads to an increase in the activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the blood of male rats compared to the control group at both time points of the study, which was confirmed by the calculation of the de Ritis coefficient and indicates the negative effect of cadmium on the histogenesis of the liver of experimental animals.

**Key words:** cadmium intoxication, liver, morphological studies, biochemical studies, alanine transferase, aspartate transferase.

### ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Nefodova O. O.: <https://orcid.org/0000-0002-1665-9032><sup>ABCD</sup>

Yanushkevich K. S.: <https://orcid.org/0009-0008-5160-9648><sup>BCF</sup>

### Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

### Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Nefodova Olena Oleksandrivna / Нефьодова Олена Олександрівна

Dnipro State Medical University / Дніпровський державний медичний університет

Ukraine, 49044, Dnipro, 9 V. Vernadskogo str. / Адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. В.Вернадського 9

Tel.: +380930146447 / Тел. +380930146447

E-mail: [elenanefedova1803@gmail.com](mailto:elenanefedova1803@gmail.com)

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 30.05.2023 / Стаття надійшла 30.05.2023 року  
Accepted 09.11.2023 / Стаття прийнята до друку 09.11.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-4-171-360-366

UDC 611.656.018.73:615.212.7].019.08

Podoliuk M. V., Hresko N. I., Bekesevych A. M., Kyryk K. A., Mykhalevych M. M.

## MORPHOMETRIC ANALYSIS OF CHANGES OF THE MUCOSA OF UTERINE TUBE OF FEMALE RAT UNDER THE INFLUENCE OF OPIOID IN EXPERIMENT

Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

[mariapodolyk1979@gmail.com](mailto:mariapodolyk1979@gmail.com)

*Tubal factor infertility is one of the most pressing problems of our time, as this condition makes it impossible for a mature organism to produce offspring. The issue of restoring and preserving reproductive health is one of the priority problems of modern gynaecology and reproductive medicine. Therefore, in terms of reproductive health care as a fertility factor, the main focus is on those strategies that can help reduce reproductive losses. In recent years, Ukraine has been experiencing an insufficient level of reproductive health due to the negative impact of socio-economic instability in the country, martial law, falling living standards, and natural conditions. In addition, the ongoing opioid epidemic is a major burden on society and has a detrimental impact on future generations. Many literary sources contain information about the significant adverse effects of opioids on women's reproduction.*

*The fallopian tube is crucial in the mother's interaction with gametes and embryos. For both human and female laboratory white rats, it takes almost four days for the oocytes to pass through the fallopian tube to the uterus. Defects associated with these processes can lead to infertility, which has motivated a wide range of research into the causes and treatments of pathological conditions of the fallopian tube.*

*The article highlights the links of tubal-peritoneal infertility, namely the effect of the narcotic analgesic Nalbuphin on the morphometric parameters of the components of the mucous membrane of the ampulla of the fallopian tube: the thickness of the mucous membrane, the thickness of the mucous membrane lamina propria, the width and length of the fold of the mucous membrane of the ampulla of the fallopian tube of the female white rat.*

**Key words:** experiment, morphometry, fallopian tube, nalbuphine.