

DOI: 10.21802/artm.2020.3.15.28.

УДК 611.428.81.068.1:599.323+612.014.46:615.212.7

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН МОЗКОВИХ ТЯЖІВ КЛУБОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ОПІОЇДУ НАЛБУФІНУ

О.О. Валько, А.С. Головацький, М.Ю. Кочмарь

Ужгородський національний університет МОН України, медичний факультет кафедра анатомії людини та гістології, Ужгород, Україна,

ORCID ID: 0000-0001-8648-6571, e-mail: anatomolesya@ukr.net;

ORCID ID: 0000-0002-9908-5790

Резюме. Налбуфін широко застосовується в медичній практиці, бо має ефективні знеболюючі властивості. Проте цей анальгетик може викликати патологічні зміни в органах і тканинах.

Мета дослідження – дослідити структурні зміни в мозкових тяжках мозкової речовини клубових лімфатичних вузлів при довготривалому впливі на організм налбуфін.

Матеріали і методи дослідження. Модель фізичної опіоїдної залежності створювали на 52 безпородних білих щурах-самцях згідно з патентом № 76564 У «Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів». Тварини були розподілені на 8 груп: 1 група – 5 інтактних щурів; 2 група – 5 особин, яким вводили налбуфін щоденно протягом 1 тижня у дозі 8 мг/кг; 3 група – 5 щурів із дозою налбуфін упродовж 2 тижня 15 мг/кг; 4 група – 5 особин з дозою налбуфін упродовж 3 тижня 20 мг/кг; 5 група – 5 щурів з дозою налбуфін упродовж 4 тижня 25 мг/кг; 6 група – 5 тварин з дозою налбуфін протягом 5 тижня 30 мг/кг; 7 група – 5 щурів з дозою налбуфін протягом 6 тижня 35 мг/кг; 8 група – 5 особин – тиждень після відміни препарату. Контролем слугували 12 піддослідних щурів. Налбуфін вводили щоденно протягом 6 тижнів в/м в праву сідничну ділянку. Клубові лімфатичні вузли забирали шляхом знечуження щурів внутрішньоочеревинним наркозом тіопенталом натрію – 25мг/кг. Зрізи виготовляли на ультрамікроскопі УМТП–6М за допомогою алмазного ножа (ДІАТОМ) та проводили подвійне контрастування за Рейнольдсом та ураніацетатом. Досліджували зрізи лімфатичних вузлів на електронному трансмісійному мікроскопі TEM–100 та фотодокументували їх за допомогою цифрової камери SONY–H9. Півтонкі зрізи товщиною 1–2 мкм виготовляли на ультрамікроскопі LKB–3 (Швеція) та забарвлювали метиленовим синім.

Висновки. Шеститижневе введення піддослідним тваринам опіоїду налбуфін викликає важкі деструктивно-дегенеративні зміни всіх популяцій клітин у мозкових тяжках мозкової речовини клубових лімфатичних вузлів, які не відновлюються навіть після відміни препарату.

Ключові слова: лімфатичний вузол, мозковий тяж, лімфоцит, налбуфін, щур.

Вступ. Налбуфін – Nalbuphine hydrochloride – є напівсинтетичним опіоїдним анальгетиком групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів групи фенантрени (агоніст κ-рецепторів і антагоніст μ-рецепторів). Має виражений анальгетичний ефект, що обумовлений активацією саме κ-(каппа) рецепторів. Ці рецептори – κ-(каппа), які беруть участь у noci-цепції, розташовані у головному та спинному мозку [1, 2]. Завдяки знеболюючим властивостям налбуфін широко використовується у клініці при больовому синдромі різного генезу та інтенсивності [3]. Проте слід пам'ятати, що налбуфін – це наркотичний анальгетик, який впливає і на дихальний центр, але пригнічує його у меншій мірі, ніж промедол, морфін та фенталіл, у чому й має перевагу. Не потребуючи спеціального обліку, як інші наркотичні препарати, налбуфін, на жаль, є «популярним» і серед наркозалежних, кількість яких постійно зростає [4]. Необхідно пам'ятати, що окрім позитивних властивостей, які стосуються переважно клінічного аспекту, налбуфін при тривалому використанні викликає патологічні зміни структурних компонентів органів і тканин, про що свідчать дослідження Львівських і Закарпатських морфологів: у мозочку [5], нирках [6],

шкірі [7], підшлунковій залозі [8], ободовій кишці [9], у первинному лімфоїдному органі – тимусі [10], вторинних лімфоїдних органах – лімфатичних вузлах [11]. Нас зацікавило питання щодо структурних змін мозкових тяжів лімфатичних вузлів при тривалій дії опіоїду налбуфін, оскільки в цих структурах формується гуморальний імунітет, а від нього залежить здоров'я, якість та тривалість життя.

Обґрунтування дослідження.

Ультраструктурні зміни лімфоїдних вузликів клубових лімфатичних вузлів під дією опіоїду налбуфін нами вже досліджено [11], було виявлено деструктивні зміни клітинного складу лімфоїдних вузликів внаслідок довготривалої дії налбуфін. На цьому етапі ми досліджували структурні зміни в мозкових тяжках клубових лімфатичних вузлів, оскільки це теж В-залежна зона лімфатичного вузла, як і лімфоїдні вузлики, аби дослідити та порівняти стан клітин на субмікроскопічному рівні, адже від цього залежить гуморальний імунітет організму та формування адекватної імунної відповіді на різні подразники зовнішнього та внутрішнього середовища.

Мета дослідження: встановити особливості структурних змін мозкових тяжів клубових лімфатичних вузлів білих щурів-самців репродуктивного віку при довготривалому шеститижневому опіоїдному впливі.

Матеріали та методи. Експеримент виконано на 52 безпородних білих щурах-самцях репродуктивного віку (1,5 місячних) з початковою масою 140–150 г. Всіх тварин було розподілено на 8 груп: 1 група – 5 інтактних щурів; 2 група – 5 особин, яким вводили налбуфін щоденно протягом 1 тижня у дозі 8 мг/кг; 3 група – 5 щурів, яким дозу налбуфіну впродовж другого тижня збільшили до 15 мг/кг; 4 група – 5 особин, яким дозу налбуфіну впродовж третього тижня збільшили до 20 мг/кг; 5 група – 5 особин, яким дозу налбуфіну впродовж четвертого тижня збільшили до 25 мг/кг; 6 група – 5 тварин, яким дозу налбуфіну протягом п'ятого тижня збільшили до 30 мг/кг; 7 група – 5 щурів, яким дозу налбуфіну протягом шостого тижня збільшили до 35 мг/кг; 8 група – 5 особин – тиждень після відміни препарату. 12 піддослідних щурів було обрано для контролю, їм замість налбуфіну щодня ідентично вводили 0,9% розчин хлориду натрію. Налбуфін вводили щоденно, протягом шести тижнів, внутрішньом'язово в праву сідничну ділянку, за вищевказаною схемою згідно з патентом № 76564 U «Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів» [12].

Експеримент над тваринами проводили згідно з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), Директивами Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Законом України №3447-І «Про захист тварин від жорсткого поводження», «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухвалених І Національним конгресом України з біоетики (2001).

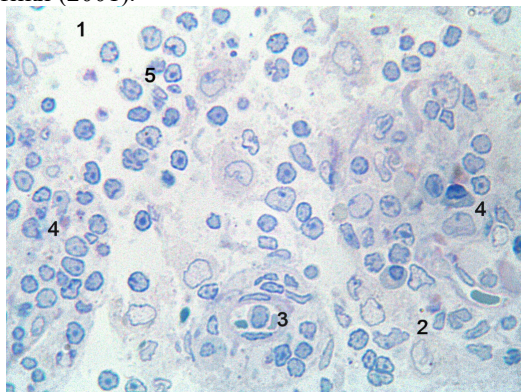


Рис. 1. Вакуолоподібне утворення (1) у цитоплазмі плазмоцита мозкового тяжу клубового лімфатичного вузла білого щура-самця через два тижні дії налбуфіну. Електронна мікрофотографія. Зб.: $\times 8000$.

Позначення: 2 – електронно-щільні ділянки гетерохроматину на периферії ядра плазмоцита; 3 – осміофільне включення; 4 – просвітлена і набрякла цитоплазма плазмоцита.

Клубові лімфатичні вузли забирали під час знечулення піддослідних тварин внутрішньоочеревинним наркозом тіопенталом натрію (з розрахунку 25мг/кг). Шматочки лімфатичних вузлів об'ємом 1–1,5 мм³ фіксували 1,5% розчином чотириоксиду осмію в 0,2 М розчині какодилату натрію при рН 7,2 протягом 2–2,5 годин на холоді. Після цього зразки органа зневоднювали в зростаючих концентраціях етилового спирту (50°, 70°, 90°, 100°) по 30 хвилин у кожному та пропіленоксиді 10 хвилин, заливали у суміш епоксидних смол та полімеризували 24 години в термостаті при 60°C. Зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП–6М за допомогою алмазного ножа (ДІАТОМ) та проводили подвійне контрастування за Рейнольдсом та ураніацетатом. За допомогою електронного трансмісійного мікроскопа TEM–100 досліджували зрізи клубових лімфатичних вузлів та фотодокументували їх за допомогою цифрової камери SONY–H9. На ультрамікротомі LKB-3 (Швеція) виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 1–2 мкм та забарвлювали їх метиленовим синім.

Результати дослідження. Досліджуючи мозкові тяжі мозкової речовини клубових лімфатичних вузлів, ми встановили, що короткотривале введення налбуфіну упродовж двох тижнів не призводить до значних структурних змін їхніх клітинних елементів, зокрема плазмоцитів (В-ефекторів), на субмікроскопічному рівні. Клітини, зазвичай, мають типову будову: округлої форми ядро з рівними контурами ядерної оболонки, а в цитоплазмі диференціюються характерні для них органели: мітохондрії, каналці ендоплазматичної сітки. Проте вже на такому ранньому періоді експерименту трапляються поодинокі лімфоцити, зокрема плазмоцити, які мають ознаки деструкції: пікнотично змінені ядра, а в цитоплазмі пошкоджені органели, подекуди незначне розширення міжклітинних просторів (рис. 1, 2).

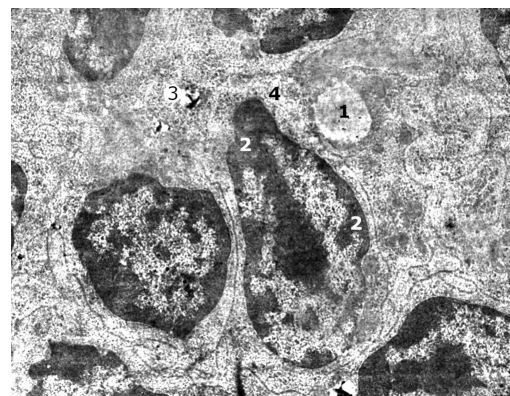


Рис. 2. Структурні зміни мозкової речовини клубового лімфатичного вузла білого щура-самця репродуктивного віку після однотижневої дії налбуфіну. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Зб.: $\times 400$.

Позначення: 1 – проміжна мозкова лімфатична пазуха; 2 – плазмоцит; 3 – артеріола; 4 – помірно розширені міжклітинні простори; 5 – деструктивно змінені лімфоцити.

У мозкових тяжках у цитоплазмі макрофагів містяться первинні лізосоми і крупні фагосоми різної електронної щільності, ядра мають різну форму, залежно від площі перерізу та функціонального стану (рис. 3).

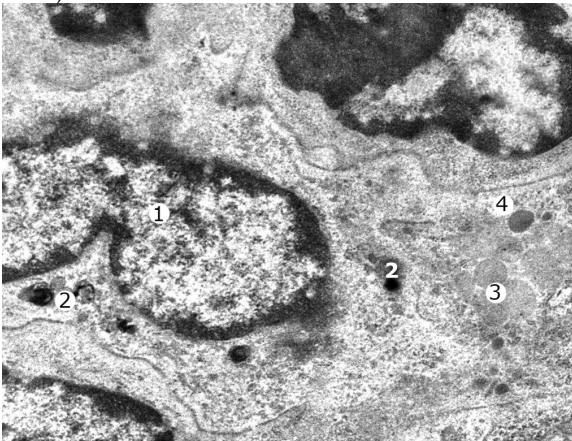


Рис. 3. Ділянка мозкового тяжку мозкової речовини клубового лімфатичного вузла білого щура-самця репродуктивного віку через два тижні дії налбуфіну. Електронна мікрофотографія. Зб.: $\times 9000$. Позначення: 1 – ядро макрофага; 2 – фагоцитований матеріал у цитоплазмі макрофага; 3 – первинна лізосома; 4 – фагосома.

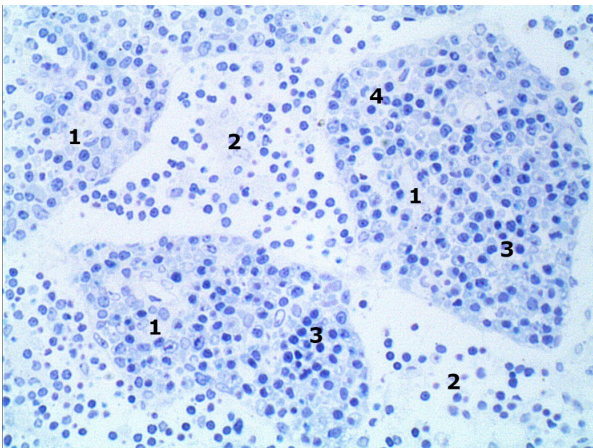


Рис. 4. Розширені й набряклі міжклітинні простори (1) у мозкових тяжках клубового лімфатичного вузла білого щура-самця репродуктивного віку через чотири тижні дії налбуфіну. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Зб.: $\times 200$.

Позначення: 2 – мозкова проміжна лімфатична пазуха; 3 – малі лімфоцити; 4 – плазмоцити.

Довготривале введення препарату налбуфіну упродовж 5–6 тижнів значно посилює патологічні зміни структурних компонентів мозкових тяжків на субмікроскопічному рівні. Збільшується кількість деструктивно змінених В-лімфоцитів: ядерна оболонка із глибокою інвагінацією, що в подальшому призводить до фрагментації ядра, значна електронна щільність нуклеоплазми, у цитоплазмі наявні про-світлені безструктурні ділянки, окремі гіпертрофовані зі світлим матриксом мітохондрії. Подекуди трапля-

ються ділянки порушення цілісності плазмолемі лімфоцитів, тому вони нечітко контуровані.

Щодо ретикулоендотеліоцитів, то для них характерним є зростання площі їхнього тіла і відростків, ядро збільшене, ядерна оболонка утворює інвагінації, органел у цитоплазмі небагато, частина їх деструктивно змінена. Тривале введення налбуфіну (упродовж 3–4 тижнів) призводить до помірного розширення міжклітинних просторів, до появи навколосудинного набряку та збільшення кількості деструктивно змінених лімфоцитів. Серед плазмоцидів (В-лімфоцитів) більшість клітин мають неправильної форми ядро внаслідок глибоких інвагінацій ядерної оболонки, ядерця в них переважно відсутні, подекуди простежується каріопікноз. У цитоплазмі наявні вакуолеподібні вclusions. Збільшується кількість лімфоцитів у стані апоптозу. У цитоплазмі більшості макрофагів наявні крупні фагосоми, що мають різну електронну щільність, розташовані вони зонально і є фрагментами пошкоджених лімфоцитів. Наглядно змінюється ультраструктура ретикулоендотеліоцитів: зростає електронна щільність цитоплазми, органи в ній пошкоджені, особливо мітохондрії, відростки клітин витончені, розташовані між зміненими лімфоцитами (рис. 4, 5).

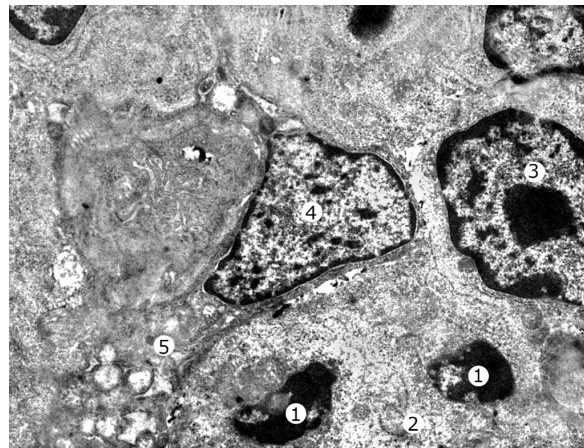


Рис. 5. Пікнотично змінене ядро (1) та цитоплазма (2) плазмоцита у мозковому тяжку клубового лімфатичного вузла білого щура-самця репродуктивного віку через чотири тижні дії налбуфіну. Електронна мікрофотографія.

Зб.: $\times 6000$. Позначення: 3 – ядро малого лімфоцита; 4 – ядро ретикулоендотеліоцита, 5 – вакуолізована цитоплазма ретикулоендотеліоцита.

ються ділянки порушення цілісності плазмолемі лімфоцитів, тому вони нечітко контуровані.

Макрофаги нагромаджують у цитоплазмі пошкоджені структури клітин внаслідок активного фагоцитозу (рис. 6). Також значних деструктивних змін зазнають ретикулоендотеліоцити: ядра мають глибокі інвагінації ядерної оболонки та електронно-світлу нуклеоплазму, відмічається набряк цитоплазми, нерівномірне потовщення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, їх фрагментація з утворен-

ням вакуолоподібних структур. У потовщених відростках наявні електронно-світлі безструктурні ділянки цитоплазми. Збільшуються міжклітинні простори з наявним у них осміофільним матеріалом.

Відміна препарату налбуфіну не призводить до відновлення структури компонентів мозкових тяжів клубових лімфатичних вузлів. У мозкових тяжах присутні апоптозно змінені В-лімфоцити, в їх цитоплазмі наявні мікроядра з осміофільною каріоплазмою, відмічаються електронно-світлі ділян-

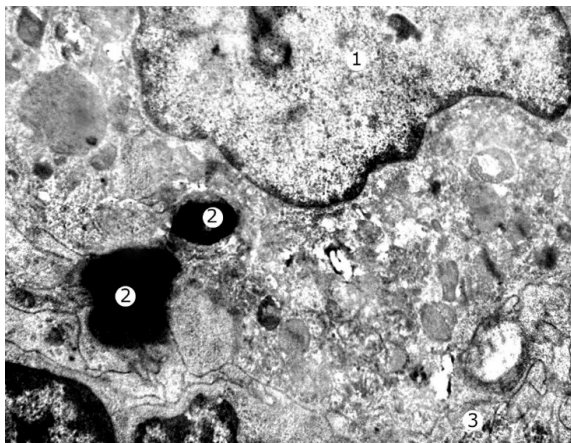


Рис. 6. Ділянка мозкового тяжа клубового лімфатичного вузла білого щура-самця репродуктивного віку через п'ять тижнів дії налбуфіну. Електронна мікрофотографія. Зб.: $\times 12000$. Позначення: 1 – ядро макрофага; 2 – фагоцитований матеріал у вакуалізованій цитоплазмі макрофага; 3 – нечіткі контури плазмолемі макрофага.

Обговорення результатів. Значний внесок щодо вивчення впливу опіоїдів, зокрема налбуфіну, на органи та тканини організму було зроблено на базі Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, де на експериментальній моделі опіоїдного впливу – білих щурах-самцях – проведено ряд досліджень. Саме тут була проведена експериментальна частина нашої роботи згідно з угодою про наукову співпрацю між кафедрою анатомії людини та гістології ДВНЗ «Ужгородський національний університет» та кафедрою нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького. Виявлені патологічні зміни в мозкових тяжах при довготривалому впливі налбуфіну схожі із змінами в тимусі: шеститижневе введення призводить до того, що частина тимоцитів та епітеліоретикулоцитів мають пікнотичні електронно-щільні ядра, збільшується кількість деструктивно змінених тимоцитів, епітеліоретикулоцитів і макрофагів із пікнотичними ядрами та у стані апоптозу [13]. Деструктуризацію тканин язика відмічали через 6-8 тижнів дії налбуфіну, це призводило до важких незворотних змін у тканині [14]. Глибокі зміни структури всіх відділів судинної оболонки ока відмічалось також при довготривалому шеститижневому введенні шурам налбуфіну [15]. Таким чином, дослідження показують, що довготривалий вплив налбуфіну приз-

ки цитоплазми та розширені міжклітинні простори, у яких є осміофільні невеликі, неправильної форми включення, що відображає мембранну патологію (рис. 7). Субмікроскопічний стан макрофагів та ретикулоендотеліоцитів майже ідентичний стану клітин попередньої групи. Такі ультраструктурні зміни паренхіми мозкових тяжів свідчать про важкі деструктивні зміни, викликані довготривалим шеститижневим впливом опіоїдного анальгетика налбуфіну.

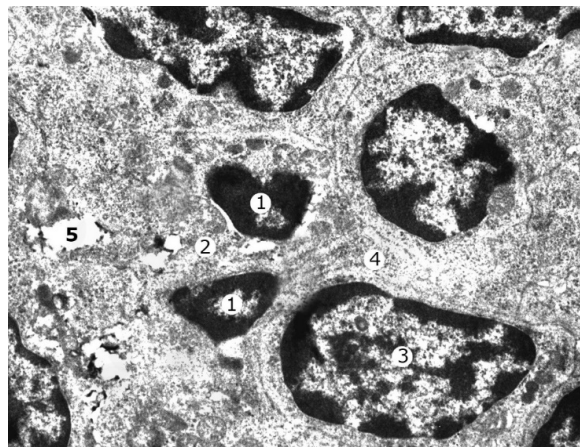


Рис. 7. Мікроядра (1) в цитоплазмі (2) апоптозно зміненого плазмоцита у мозковому тяжі мозкової речовини клубового лімфатичного вузла білого щура-самця репродуктивного віку через один тиждень після відміни налбуфіну. Електронна мікрофотографія. Зб.: $\times 7000$. Позначення: 3 – ядро та цитоплазма (4) В-лімфоцита; 5 – розширений міжклітинний простір.

водить до патологічних змін структурних компонентів різних органів, в тому числі і лімфатичних вузлів, тому дослідження дії опіоїду налбуфіну на цей орган є доцільним і важливим для подальшого розроблення нових методик дозування та тривалості введення наркотичних анальгетиків, зокрема опіоїдів, хворим, які змушені тривалий час їх приймати з лікувальною метою, для запобігання виникнення патологічних процесів в органах і тканинах, спричинених довготривалим введенням таких препаратів.

Висновки. Довготривале шеститижневе введення піддослідним тваринам препарату налбуфіну викликає важкі незворотні деструктивно-дегенеративні зміни всіх популяцій клітин у мозкових тяжах клубових лімфатичних вузлів на субмікроскопічному рівні: лімфоцити з явищем апоптозу, інші містять ядра в стані каріорексису; значно змінені ядра ретикулоендотеліоцитів, ядерна оболонка утворює значні інвагінації; міжклітинні простори розширені, наявні ділянки порушеної цілісності плазмолемі В-лімфоцитів; макрофаги нагромаджують у цитоплазмі пошкоджені структури клітин внаслідок активного фагоцитозу. Через один тиждень після відміни препарату налбуфіну субмікроскопічно патологічні зміни в мозкових тяжах майже не зменшуються, що свідчить про незворотні зміни структур органа.

References:

1. Ivasivka KhP, Paltov EV, Kryvko YuYa. Vplyv molekuly opioidnoho analhetyka u spektri dii na strukturu orhaniv. World Science. 2019; 9(49):15-19. Doi: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092019/6706
2. Kobeliatskyi YuYu. Sovremennye aspekty yspolzovaniya smeshannogo ahonysta-antahonysta opyoyidnykh retseptorov nalbufyna v klynicheskoy praktyke. Hostri ta nevidkladni stany u praktytsi likarya: elektron. fakhove vydannya. 2012; 2-3(31). <https://urgent.com.ua/ru-issue-article-420#> Sovremennye-aspekty-ispolzovaniya-smeshannogo-agonista-antagonista-opioidnyh-receptorov-nalbufina-v-klinicheskoy-praktike
3. Nalapko YuI, Yehorov OO, Peicheva OI, Nekrylov AO. Dostupnist opioidiv u likuvanni bolyu: zakonodavchi ta suspilni aspekty, shliakhy polipshennia sytuatsii. Hostri ta nevidkladni stany u praktytsi likarya [Internet]. 2010 [tsytovano 2020 Lyp. 07]; 5-6(24). <https://urgent.com.ua/ru-issue-article-350#Dostupnist-opioidiv-u-likuvanni-bolyu-zakonodavchi-ta-suspilni-aspekty-shlyahi-polipshennia-situatsiyi>
4. Rudavka SI. Sotsialno-ekonomichni problemy narkomanii v Ukraini ta yii vplyv na zdorovya liudyny. Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu. 2018; 22(4):752-59. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-31
5. Bekesevych AM. Morfolohichni osoblyvosti struktury kory mozochka shchura v normi ta za umov tryvaloho vplyvu opioidu. Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal. 2015; 3(90):82-5. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2015_3_20
6. Vilkhova IV. Morfolohichni zminy kanaltsiv nefrona pry khronichnomu opioidnomu vplyvi. Svit medytsyny ta biolohii. 2015; 2(49):84-7.
7. Diskovskiy IS. Osoblyvosti mikrostruktury shkiry shchura za umov vplyvu opioidu. Eksperymentalna i klinichna medytsyna. 2014; 3(64):61-4.
8. Popyk PM, Mateshuk-Vatseba LR. Ultrastrukturna orhanizatsiya endokrynoi chastynty ta hemomikrotsyrkuliatornoho rusla pidshlunkovoi zalozy za umov dovhotryvaloho vplyvu opioidu v eksperymenty. Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya. 2015; 2(52):72-6. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.14.2.2015.18>
9. Kryvko YuYa, Hresko NI. Mikrostrukturni zminy stinky obodovoi kyshky za umov tryvaloho vplyvu opioidu v eksperymenty. Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya. 2017; 16(1):111-14. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.1.2017.24>
10. Harapko TV. Strukturni zminy mozkovoi rehovyny chastochoch tymusa bilykh shchuriv pry shestytyzhnevii dii opioidu nalbufinu. Problemy klinichnoi pediatrii. 2016; 1-2(31-32):19-25.
11. Valko OO, Holovatskyi AS, Volkov KS, Kramar SB. Submikroskopichni zminy limfoidnykh vuzlykiv klubovykh limfatychnykh vuzliv v dynamitsi khronichnoho opioidnoho vplyvu. Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya. 2018; 17(1):35-42. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.17.1.2018.6>
12. Onysko RM, Paltov YeV, Fik VB, Vilkhova IV, Kryvko YuYa, Yakymiv NYa, Fitkalo OS, vynakhidnyky; Lvivskiy natsionalnyi medychniy universytet imeni Danyla Halytskoho, patentovlasnyk. Sposib modeliuvaniia fizychnoi opioidnoi zalezhnosti u shchuriv. Patent Ukrainy № 76564. 2013 Sichen 10.
13. Harapko TV, Holovatskyi AS. Submikroskopichni zminy strukturykh komponentiv tymusa pry dii na orhanizm nalbufinu. Patolohiya. 2017; 14(3):353-57. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pathology_2017_14_321
14. Onysko IO, Onysko RM, Koral AP, Maievskiy OYe. Zminy na elektronmikroskopichnomu rivni v tkanynakh yazyka pid vplyvom malykh doz opioidu v kintsi 6 i 8 tyzhniv (eksperymentalne doslidzhennia). Biomedical and Biosocial Antropology. 2013; 2:13-19.
15. Pidvalna UYe. Strukturni osoblyvosti sudynnoi obolonky ochnoho yabluka za umov dovhotryvaloho opioidnoho vplyvu v eksperymenty. Visnyk ukraïnskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii «Aktualni problemy suchasnoi medytsyny». 2014; 4(48):209-12.

УДК 611.428.81.068.1:599.323+612.014.46:615.212.7

**ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ МОЗГОВЫХ ТЯЖЕЙ ПОД-
ВЗДОШНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ
ДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ОПИОИДА
НАЛБУФИНА**

О.О. Валько, А.С. Головацкий, М.Ю. Кочмарь

*Ужгородский национальный университет
МОН Украины, кафедра анатомии человека и
гистологии, Ужгород, Украина,
ORCID ID: 0000-0001-8648-6571,
e-mail: anatomolesya@ukr.net;
ORCID ID: 0000-0002-9908-5790*

Резюме. Налбуфин широко применяется в медицинской практике, потому что имеет эффективные обезболивающие свойства. Однако этот анальгетик может вызывать патологические изменения в органах и тканях.

Цель исследования – исследовать структурные изменения в мозговых тяжах мозгового вещества подвздошных лимфатических узлов при долговременном влиянии на организм налбуфина.

Материалы и методы исследования. Модель физической опиоидной зависимости создавали на 52 беспородных белых крысах-самцах согласно патента № 76564 У «Способ моделирования физической опиоидной зависимости у крыс». Животные были разделены на 8 групп: 1 группа – 5 интактных крыс; 2 группа – 5 особей, которым вводили налбуфин ежедневно в течение 1 недели в дозе 8 мг/кг; 3 группа – 5 крыс, с дозой налбуфина в течение 2 недели 15 мг/кг; 4 группа – 5 особей, с дозой налбуфина в течение 3 недели 20 мг/кг; 5 группа – 5 крыс, с дозой налбуфина в течение 4 недели 25 мг/кг; 6 группа – 5 животных с дозой налбуфина в течение 5 недели 30 мг/кг; 7 группа – 5 крыс, с дозой налбуфина в течение

6 недели 35 мг/кг; 8 группа – 5 особей – неделю после отмены препарата. Контролем служили 12 подопытных крыс. Налбуфин вводили ежедневно в течение 6 недель, в/м в правую ягодичную область, лимфатические узлы забирали путем обезболивания крыс внутривенно наркозом тиопентал натрия – 25 мг/кг. Срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП-6М с помощью алмазного ножа (ДИАТ) и проводили двойное контрастирование за Рейнольдсом и уранилацетатом. Исследовали срезы лимфатических узлов на электронном трансмиссионном микроскопе ТЭМ-100 и фотодокументировали их с помощью цифровой камеры SONY-H9.

Выводы. Шестинедельное введение подопытным животным опиоида налбуфина вызывает тяжелые структурные деструктивно-дегенеративные изменения всех популяций клеток в мозговых тяжах мозгового вещества подвздошных лимфатических узлов, которые не возобновляются даже после отмены препарата.

Ключевые слова: лимфатический узел, мозговой тяж, лимфоцит, налбуфин, крыса.

UDC 611.428.81.068.1:599.323+612.014.46:615.212.7
PECULIARITIES OF STRUCTURAL CHANGES OF CEREBRAL STRIPS OF ILIAC LYMPHATIC NODES DURING ACTION ON THE ORGANISM OF THE OPIOID NALBUFINE

O.O. Val'ko, A.S. Holovatsky, M.Yu. Kochmar

*State Higher Education Establishment "Uzhhorod National University", Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of Human Anatomy and Histology, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0001-8648-6571,
e-mail: anatomolesya@ukr.net;
ORCID ID: 0000-0002-9908-5790*

Abstract. Nalbuphine is widely used in medical practice because it has a pronounced analgesic effect. However, in addition to its positive properties, it causes pathological processes in organs and tissues.

The aim of the study – to investigate structural changes in the medulla cords of the medulla substance of the iliac lymph nodes with long-term exposure to nalbuphine.

Materials and methods. A model of physical opioid dependence was created with the involvement of 52 outbred white male rats according to patent № 76564 U "Method of modeling physical opioid dependence in rats". The animals were divided into 8 groups: 1 group – 5 intact rats; 2 group – 5 individuals who were daily administered nalbuphine for 1 week at a dose of 8 mg/kg;

3 group – 5 rats, whose dose of nalbuphine during the second week was increased to 15 mg/kg; 4 group – 5 individuals whose dose of nalbuphine grew up to 20 mg/kg during the third week; 5 group – 5 individuals whose dose of nalbuphine was raised to 25 mg/kg during the fourth week; 6 group – 5 animals whose dose of nalbuphine was increased to 30 mg/kg during the fifth week; 7 group – 5 rats, whose dose of nalbuphine during the sixth week comprised 35 mg/kg; 8 group – 5 individuals recovering after a week of drug withdrawal. Twelve experimental rats were selected for control, to which 0,9 % sodium chloride solution was identically administered daily instead of nalbuphine. The latter was intramuscularly administered to the right buttock daily for six weeks. Sections were made on an UMTP-6M ultramicrotome using a diamond knife (DIATOM) and double contrast was performed according to Reynolds and uranyl acetate. Lymph node sections were examined on a TEM-100 electron transmission microscope and photodocuted using a SONY – H9 digital camera. Semi-thin sections 1–2 mm thick were made on an LMB-3 ultramicrotome (Sweden) and stained with methylene blue.

Results. The prolonged six-week administration of nalbuphine leads to severe destructive changes in the medulla cords of the iliac lymph nodes at the submicroscopic level. The damage to the structure of B-lymphocytes has been observed. They are characterized by the phenomenon of apoptosis, i.e. pathologically altered nuclei were found in most cells, mostly in a state of karyorexis or caryolysis. The nuclear membrane in most cells is fuzzy, the perinuclear space is found only in some areas, there are enlightened unstructured areas in the cytoplasm, some hypertrophied with a light matrix of mitochondria. The boundaries between the cells are blurred with expanded intercellular spaces. Macrophages accumulate damaged cell structures in the cytoplasm due to active phagocytosis. Submicroscopically, the nuclei in reticuloendotheliocytes change significantly: the nuclear membrane has deep intussusception, electron-light or dense nucleoplasm. Dystrophic changes of the cytoplasm are characterized by edema, uneven thickening of the tubules of the granular endoplasmic reticulum, their fragmentation with the formation of vacuole-like structures. The outgrowths are thickened, there are electron-bright unstructured areas of the cytoplasm, a violation of the integrity of the cell membrane occurs in some places.

Conclusions. Six-week administration of opioid-nalbuphine to experimental animals causes severe irreversible destructive-degenerative changes of all cell populations in the medulla cords of the medulla substance of the iliac lymph nodes at the submicroscopic level, which do not recover after drug withdrawal.

Keywords: lymph node, cerebral cord, lymphocyte, nalbuphine, rat.

Стаття надійшла в редакцію 06.08.2020 р.