

УДК 611.43:616.438:615.212.7:616-092.9

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ ЧАСТОЧОК ТИМУСА БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ШЕСТИТИЖНЕВІЙ ДІЇ ОПІОЇДУ НАЛБУФІНУ

Гаранко Т.В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра анатомії людини та гістології, м. Ужгород

Вступ

Наркоманія є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасного суспільства [1]. В медицині вже давно використовуються наркотичні анальгетики з лікувальною метою, зокрема опіоїдні анальгетики, які належать до препаратів центральної дії, оскільки впливають на опіоїдні рецептори центральної нервової системи.

Налбуфін (нубаін) – наркотичний анальгетик, напівсинтетичний опіоїд, похідне фенантрена. Препарат широко використовується як для зняття гострого болю, так і для лікування хронічного, також використовується в передопераційній підготовці [1].

У науковій літературі є дані щодо дії опіоїдів на різні органи і системи: на шкіру, очне яблуко, язик [4, 6, 7, 9]. Проте ще не достатньо вивчено вплив опіоїдних анальгетиків, зокрема налбуфіну, на лімфоїдні (імунні) органи [2, 3, 8, 10, 11]. Особливо це стосується первинних лімфоїдних органів, до яких належать загруднинна залоза (тимус) та червоний кістковий мозок.

У тимусі відбувається антигеннезалежна проліферація та диференціація субпопуляцій Т-лімфоцитів. Тимус розташований у верхньому середостінні грудної порожнини. Складається з правої та лівої часток, оточений сполучнотканинною капсулою, від якої всередину паренхіми відходять перегородки, поділяючи його на численні часточки. Кожна часточка тимуса складається з кіркової та мозкової речовин. Т-лімфоцити з мозкової речовини потрапляють у кровоносне русло і розносяться до вторинних лімфоїдних органів, у яких формується імунна відповідь. Оскільки тимус забезпечує адекватну відповідь організму на чужорідні антигени, актуальним є вивчення особливостей впливу опіоїдних анальгетиків на структурні компоненти часточок цього важливого імунного органа.

Мета дослідження

Вивчити в динаміці структурні зміни мозкової речовини часточок тимуса білих щурів-самців при шеститижневій дії на організм опіоїду налбуфіну.

Матеріали і методи

Дослідження проводилося на 52 білих щурах-самцях репродуктивного віку (1,5 – 3,0-місячних). Експериментальним тваринам вводили опіоїдний наркотичний анальгетик налбуфін внутрішньоочеревинно щоденно 1 раз на добу впродовж 42 діб (6 тижнів), поступово підвищуючи дозу через кожних 7 діб.

Усі тварини поділені на 8 груп: перша група – інтактні тварини (5 щурів-самців), друга група – щури, яким протягом одного тижня вводили налбуфін (5 тварин), третя – щури, яким упродовж двох тижнів вводили налбуфін (5 тварин), четверта – щури, яким протягом трьох тижнів вводили налбуфін (5 тварин), п'ята – щури, яким протягом чотирьох тижнів вводили налбуфін (5 тварин), шоста – щури, яким упродовж п'яти тижнів вводили налбуфін (5 тварин), сьома – щури, яким протягом шести тижнів вводили налбуфін (5 тварин), восьма – щури через тиждень після відміни препарату (5 тварин).

Препарат налбуфін вводили за рекомендацією патенту №76564 U Україна «Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів» [5]. Введення налбуфіну проводили за такою схемою: 1 тиждень – 8 мг/кг, 2 тиждень – 15 мг/кг, 3 тиждень – 20 мг/кг, 4 тиждень – 25 мг/кг, 5 тиждень – 30 мг/кг, 6 тиждень – 35 мг/кг.

Морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення з гістологічних препаратів на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу MICROmed SEO SCAN та за допомогою відеокамери Vision



CCD Camera. Морфометричні дослідження проведено за допомогою програм ВидеоТест-5.0, КААРА Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Дослідження проводили у визначені терміни досліду в препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином.

Цифрові величини структурних параметрів статистично опрацьовані і представлені

вибірковими середніми та стандартною похибкою ($M \pm m$). Вірогідність середніх величин (p) визначали за критерієм Стьюдента з рівнем вірогідності при $p < 0,05$.

Результати досліджень

Будова часточки тимуса інтактної тварини представлена на рисунку 1.

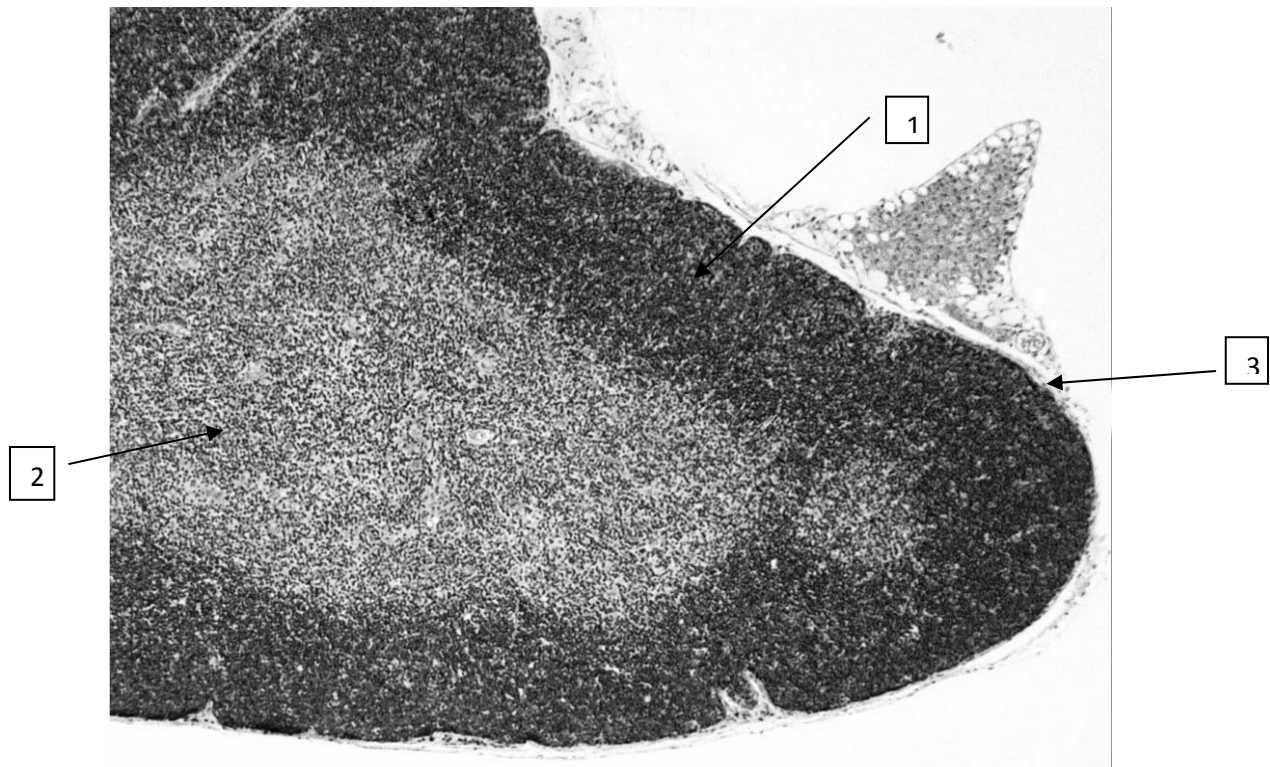


Рис. 1. Часточка тимуса інтактного білого щура-самця: 1 – кіркова речовина; 2 – мозкова речовина; 3 – капсула. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: об.×10, Ок.×8.

При дослідженні відносної площі кіркової речовини тимуса інтактних білих щурів-самців та експериментальних тварин встановлено (табл. 1, рис. 2, 3), що вже через 1 тиждень щоденного введення налбуфіну даний показник збільшився на 17,17 %. Через 2 тижні експерименту відносна площа кіркової

речовини часточок тимуса поступово зменшується, і через 42 доби становить 70,25 %, тобто є на 9,56 % більшою, ніж в інтактних тварин. Через 1 тиждень після відміни препарату цей показник зменшується на 3,73 %, але залишається більшим ніж в інтактних тварин на 5,83 %.



Таблиця 1

Динаміка змін відносних площ кіркової і мозкової речовин тимуса та кірково-мозкового індексу білих щурів-самців контрольної та експериментальних груп ($M \pm m$)

Група, термін експерименту	$S_{\text{відн.кірк.}}\%$	$S_{\text{відн.мозк.}}\%$	КМІ
Інтактні тварини	60,69±1,59	39,31±1,04	1,54±0,11
Через 1 тиждень	77,86±1,82	22,14±0,87	3,12±0,64
Через 2 тижні	74,44±2,11	25,56±1,83	2,91±0,47
Через 3 тижні	73,95±2,48	26,05±1,16	2,84±0,32
Через 4 тижні	72,11±1,87	27,90±1,43	2,58±0,27
Через 5 тижнів	71,25±2,14	28,75±1,19	2,48±0,31
Через 6 тижнів	70,25±2,02	29,75±1,86	2,36±0,46
Через тиждень після відміни	66,52±2,08	33,48±1,55	1,99±0,15

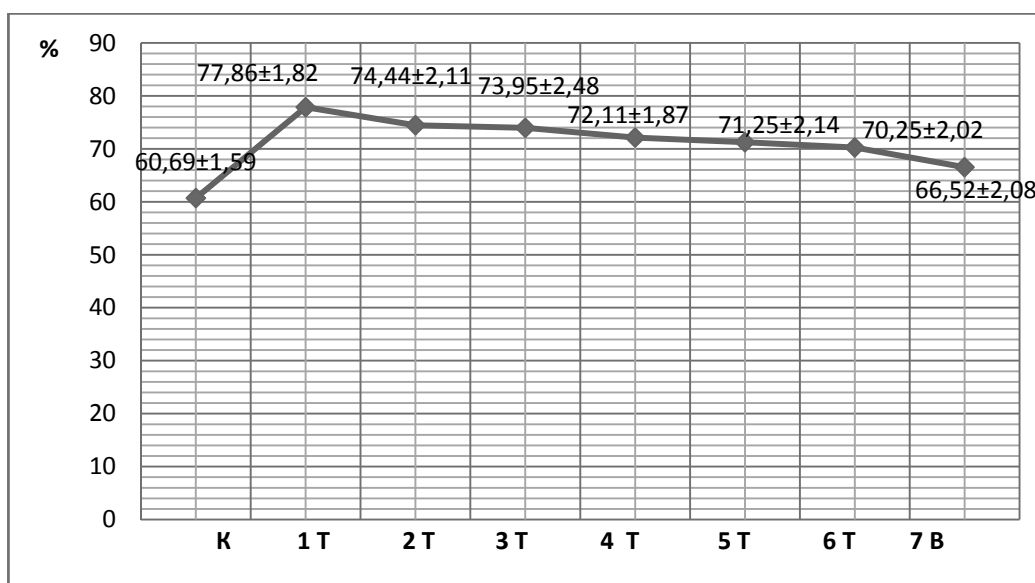


Рис. 2. Динаміка змін відносної площі кіркової речовини тимуса білих щурів контрольної та експериментальних груп ($M \pm m$).

К – контрольна інтактна група; 1 Т – через 1 тиждень введення налбуфіну; 2 Т – через 2 тижні введення налбуфіну; 3 Т – через 3 тижні введення налбуфіну; 4 Т – через 4 тижні введення налбуфіну; 5 Т – через 5 тижнів введення налбуфіну; 6 Т – через 6 тижнів введення налбуфіну; 7 В – через 1 тиждень після відміни налбуфіну.

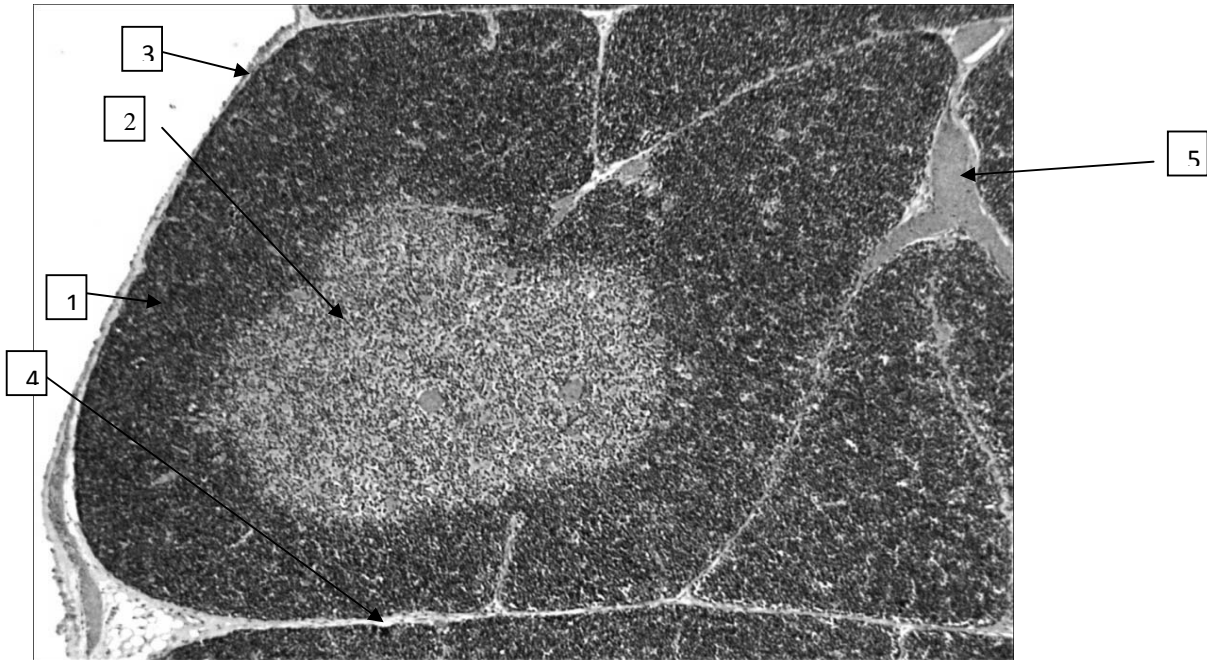


Рис. 3. Часточка тимуса білого щура-самця через 2 тижні експерименту – збільшується відносна площа кіркової речовини (1), зменшується відносна площа мозкової речовини (2), потовщуються капсула (3) і кіркові перегородки (4), повнокровні кровоносні судини (5). 1 – кіркова речовина; 2 – мозкова речовина; 3 – капсула; 4 – кіркова перегородка; 5 – розширена кровоносна судина. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: об.×10, ок.×8.

При дослідженні відносної площі мозкової речовини часточок тимуса білих щурів-самців контрольної та експериментальних груп виявлено, що вже через 1 тиждень щоденного введення налбуфіну даний показник зменшується на 17,17 % (табл. 1, рис. 4, 5). Через 2 тижні експерименту відносна площа

мозкової речовини часточок тимуса починає збільшуватися і через 42 доби становить 29,75 %, тобто на 9,56 % менше ніж в інтактних тварин. Через 1 тиждень після відміни препарату показник збільшується на 3,73 %, але залишається меншим ніж в інтактних тварин на 5,83 %.

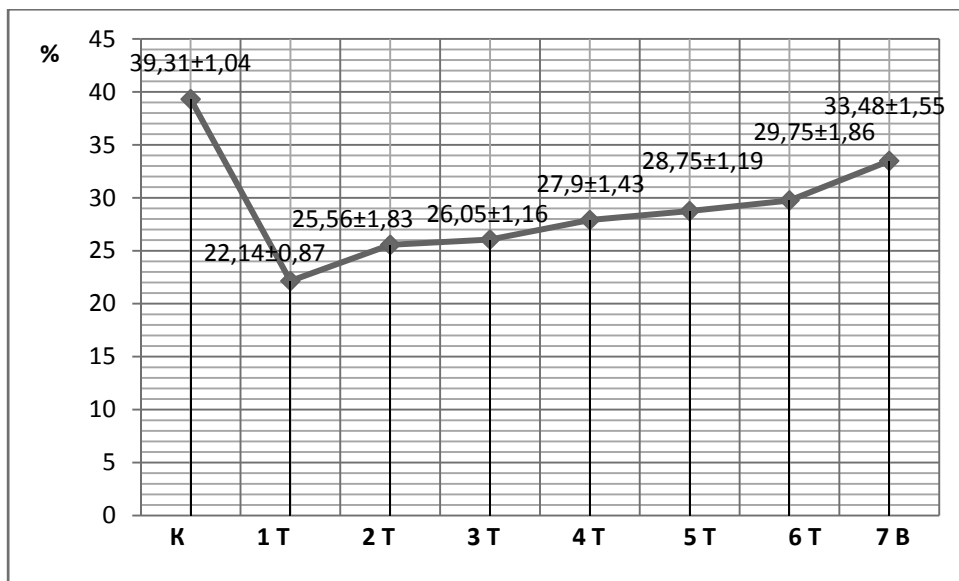


Рис. 4. Динаміка змін відносної площі мозкової речовини тимуса білих щурів контрольної та експериментальних груп ($M \pm m$):

K – контрольна інтактна група; 1 T – через 1 тиждень введення налбуфіну; 2 T – через 2 тижні введення налбуфіну; 3 T – через 3 тижні введення налбуфіну; 4 T – через 4 тижні введення налбуфіну; 5 T – через 5 тижнів введення налбуфіну; 6 T – через 6 тижнів введення налбуфіну; 7 B – через 1 тиждень після відміни налбуфіну.

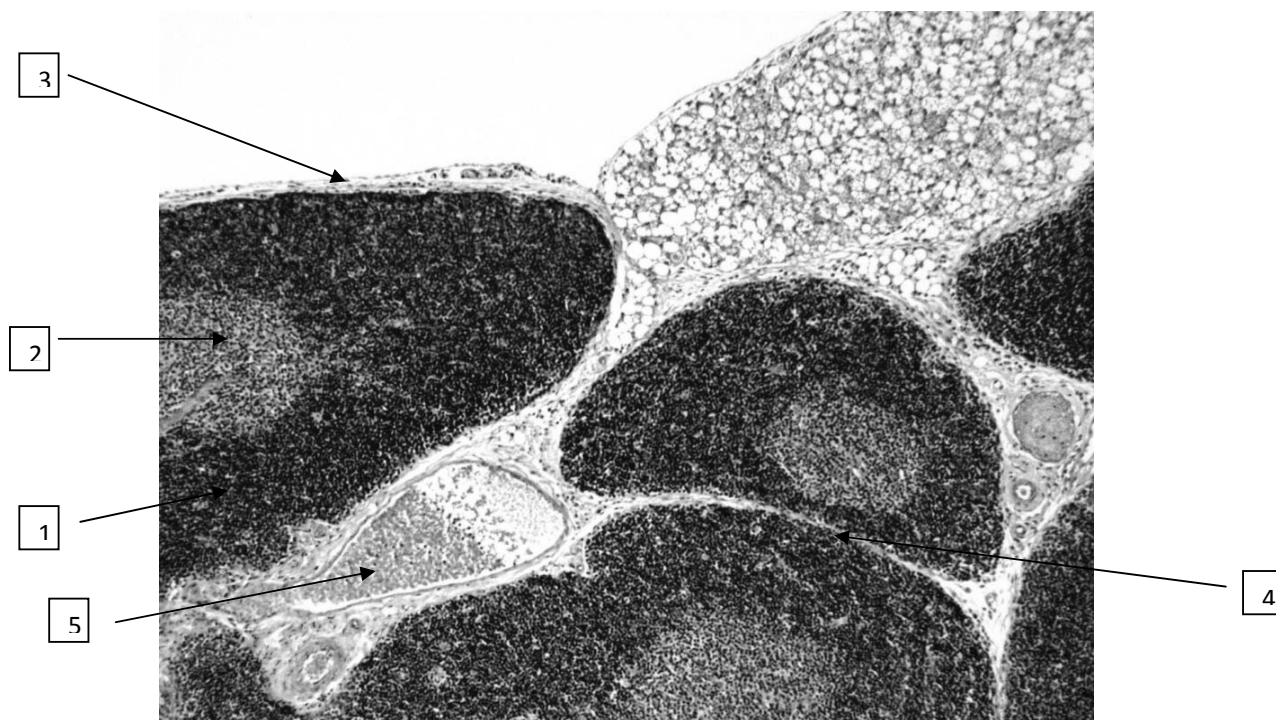


Рис. 5. Часточка тимуса білих щурів-самців через 4 тижні експерименту – збільшується відносна площа кіркової речовини (1), зменшується відносна площа мозкової речовини (2), потовщуються капсула (3) і кіркові перегородки (4), повнокровні і розширені кровоносні судини (5). 1 – кіркова речовина; 2 – мозкова речовина; 3 – капсула; 4 – кіркова перегородка; 5 – розширена кровоносна судина. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: об.×10, ок.×8.

Динаміку змін відносних площ кіркової та мозкової речовин часточок тимуса білих щурів-самців відображає кірково-мозковий індекс (КМІ) (табл. 1, рис. 6). Через 1 тиждень щоденного введення налбуфіну КМІ збіль-

шується вдвічі і становить $3,12 \pm 0,64$. Через 2 тижні експерименту КМІ починає зменшуватися і через 42 доби становить $2,36 \pm 0,46$, але й через 1 тиждень після відміни препарату КМІ є більшим ніж в інтактних тварин на 0,45.

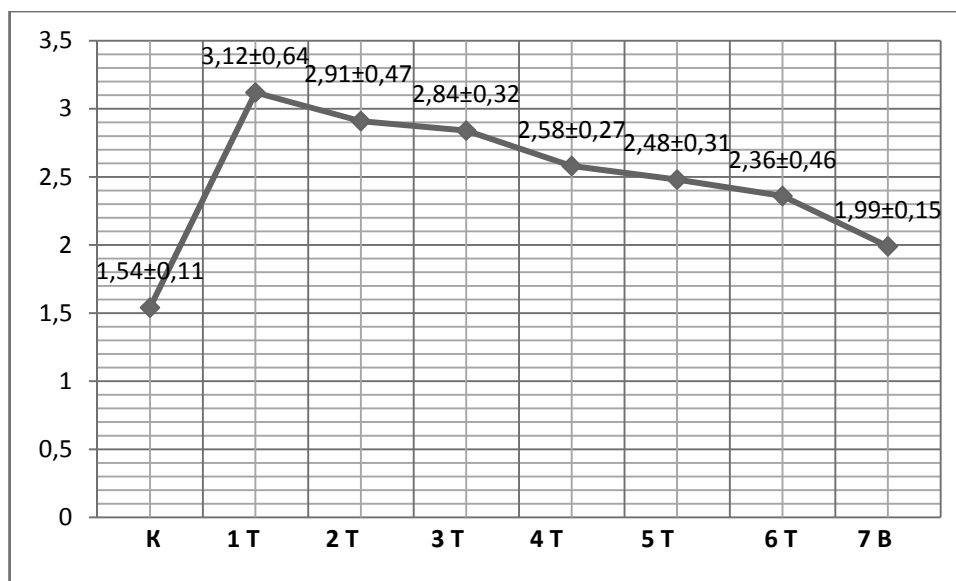


Рис. 6. Динаміка змін кірково-мозкового індексу тимуса білих щурів контрольної та експериментальних груп ($M \pm m$):

К – контрольна інтактна група; 1 Т – через 1 тиждень введення налбуфіну; 2 Т – через 2 тижні введення налбуфіну; 3 Т – через 3 тижні введення налбуфіну; 4 Т – через 4 тижні введення налбуфіну; 5 Т – через 5 тижнів введення налбуфіну; 6 Т – через 6 тижнів введення налбуфіну; 7 В – через 1 тиждень після відміни налбуфіну.



Висновки

Після шеститижневого впливу опіюду налбуфіну на організм щура, порівняно з групою інтактних тварин, у тимусі експериментальних тварин виявлено збільшення відносної площі кіркової речовини часточок тимуса від 60,69 % (контрольна група) до 70,25 % (екс-

периментальна група); зменшення відносної площі мозкової речовини часточок тимуса від 39,31 % (контрольна група) до 29,75 % (експериментальна група); зростання кірково-мозкового індексу часточок тимуса від 1,54 (контрольна група) до 2,36 (експериментальна група).

Резюме. *Мета дослідження* – вивчити в динаміці структурні зміни мозкової речовини часточок тимуса білих щурів при шеститижневій дії опіюду налбуфіну.

Матеріали та методи – дослідження проведено на 52 білих щурах-самцях репродуктивного віку. Експериментальним тваринам вводили опіюдний наркотичний анальгетик «Налбуфін» внутрішньоочередово щоденно 1 раз на добу впродовж 42 діб, поступово підвищуючи дозу кожних 7 діб. Усі тварини поділені на 8 груп. Методами дослідження є гістологічні, морфометричні, статистичні.

Результати дослідження. За термін експерименту (6 тижнів) відбувається збільшення відносної площі кіркової речовини часточок тимуса на 9,56 % порівняно з інтактними тваринами, зменшення відносної площі мозкової речовини часточок тимуса від 9,56 %, зростання кірково-мозкового індексу часточок тимуса на 0,82.

Висновки. Вже через 1 тиждень щоденного введення налбуфіну відзначено зміни структурних компонентів мозкової речовини часточок тимуса білих щурів-самців. Протягом експерименту зміни збільшуються, приводячи до гіпофункції органа.

Ключові слова: налбуфін, мозкова речовина, тимус, щур, експеримент.

Structural changes medulla of the thymus lobes white rat in action six weeks opioid nalbuphine

Harapko T.V.

Summary. The goal to study structural changes in the dynamics of the medulla of the thymus slices of white rats at a six-week action of the opioid nalbuphine.

Materials and methods. Research conducted on 52 white male rats reproductive age. Experimental animals were injected opioid analgesic drug “nalbuphine” ip day 1 time per day over 42 days, gradually increasing the dose every 7 days. All animals are divided into 8 groups. Research methods is histological, morphometric, statistical.

Research results. During the experiment period (6 weeks) is increased relative area thymic cortex slices at 9,56 % compared to intact animals, reducing the relative area of the medulla of the thymus lobes from 9,56% increase in cortical-medullar of the thymus index to 0.82.

Conclusions. Within 1 week of daily administration of nalbuphine observed changes in structural components of thymic medulla slices of white male rats. During the experiment changes are increasing, leading to hypofunctions of the thymus.

Key words: nalbuphine, medulla, thymus, rat experiment.

ЛІТЕРАТУРА

1. Давидович О.В. Фармакотерапія больового синдрому / О.В. Давидович, В.С. Копча, К.О. Маслій // Рациональная фармакотерапія. – 2011. – №4 (21). – С. 66 – 68.
2. Деева Т.В. Морфофункціональні особливості тимусу щурів після впливу індометацину / Т.В. Деева // Ліки. – 1997. – №3. – С. 79 – 81.
3. Кащенко С.А. Особенности ультрамикроскопического строения вилочковой железы крыс после введения циклофосфана / С.А. Кащенко // Український медичний альманах. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 66 – 69.
4. Онисько І.О. Зміни на світлооптичному рівні у структурах язика, які спровоковані впливом малих доз опіюду протягом 14-ти і 28-ми діб / І.О. Онисько, Р.М. Онисько // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. – № 3. – С. 20 – 25.



5. Пат. 76564 У Україна, МПК Ф 61 К 31/00 Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів / заявники: Онисько Р.М., Пальтов Є.В., Фік В.Б., Вільхова І.В., Кривко Ю.Я., Якимів Н.Я., Фітькало О.С. ; патентовласник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – №u201207124; заявл. 12.06.2012; опубл. 10.01.2013. Бюл. №1.
6. Підвальна УЄ. Морфологічне підґрунтя безпечного застосування налбуфіну на прикладі судинної оболонки очного яблука / УЄ. Підвальна // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – №3 (64). – С. 117 – 120.
7. Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs / T. Nakahara, H. Uchi, A. M. Lesokhin [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 115, № 22. – P. 4384 – 4392.
8. Deeva T.V., Maslovsky S.U. Effect of Levamisol on morphological changes in thymus, bone marrow and spleen of rats // Вісник морфології. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 37 – 38.
9. Experimental model of ocular hypertension in the rat: study of the optic nerve capillaries and action of hypotensive drugs / D. Florentina, A. Villena, L. Vidal [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2010. – Vol. 51, №2. – P. 946 – 951.
10. Gorlov N.V. Morphological features of thymus structure of immature rats after cyclophosphanum introduction / N.V. Gorlov, S.A. Kashchenko, A.A. Zakharov // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 1 (додаток). – С. 23 – 24.
11. Lee A.V. Morphological changes of structure of thymus and features of indexes of peripheral blood of mature rats after introduction of cyclophosphan / A.V. Lee, A.A. Zakharov, S.A. Kashchenko // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 1. – С. 186 – 187.