

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

© А.С. Головацький, Т.В. Гарапко, 2015

УДК 616.438-018-02:615.212.7:547.943

А.С. ГОЛОВАЦЬКИЙ, Т.В. ГАРАПКО

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

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ОРГАНАХ І ТКАНИНАХ ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ОПІОЇДНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ

У статті проаналізована сучасна наукова література щодо структурних змін в органах і тканинах, зокрема за груднинної залози (тимуса) при дії на організм опіоїдних анальгетиків. У фаховій літературі трапляються дані про шкідливість впливу на будову тимуса різних шкідливих чинників, є лише поодинокі дані щодо впливу наркотичних препаратів на цей важливий первинний лімфоїдний орган. Розглянуто дані щодо впливу опіоїду на структуру різних органів за умов короткотривалої та довготривалої їх дії.

Ключові слова: органи, тканини, тимус, структурні зміни, опіоїди, налбуфін

Вступ. У сучасній медицині вже давно використовуються опіоїдні анальгетики для зняття гострого болю. Вони належать до супресорів центральної нервової системи, проявляють пригнічуючий вплив на мозкові функції та мають знеболюючу властивість [4]. Актуальними є дослідження структурних змін у різних органах і тканинах при короткотривалій та довготривалій дії на організм опіоїдних анальгетиків, особливо на органи лімфоїдної (імунної) системи. Одним із первинних лімфоїдних органів є тимус (за груднинна залоза), в якому відбувається антигенно-залежна проліферація та диференціація субпопуляцій Т-лімфоцитів із стовбурових клітин. У подальшому Т-лімфоцити з тимуса потрапляють у кров і заселяють тимусозалежні зони вторинних лімфоїдних органів. Тимус бере участь в реакції організму на чужорідні антигени [16, 33, 35].

Аналітичний огляд літератури. Актуальним соціальним і медичним питанням сучасності є опіоїдна наркоманія. Опіоїди вже давно використовуються в медицині з лікувальною метою [13, 15, 18, 21, 22, 32, 41]. Налбуфін (нубаін) – це наркотичний анальгетик, напівсинтетичний опіоїд, похідний фенантрена. Він за своєю структурою подібний до морфіну і налоксону, належить до опіоїдів змішаної (агоніст-антагоністичної) дії. Налбуфін є частковим агоністом κ-рецепторів і антагоністом μ-рецепторів [16].

У літературі ще недостатньо відомостей щодо структурних змін лімфоїдних органів, зокрема тимуса, при тривалому вживанні опіоїдів [1, 2, 8, 9, 11, 12, 14, 17].

Тимус розташований за грудниною у верхньому середостінні між правою та лівою середо-

стінними частинами пристінкової плеври. Тимус складається з двох часток – правої та лівої, які з'єднані між собою у середній частині. Ліва частка найчастіше довша за праву. Частки складаються з численних часточок [3, 27, 29]. За груднинна залоза покрита тонкою сполучнотканинною капсулою, яка віддає всередину паренхіми перегородки і ділить орган на часточки за груднинної залози. Основу тимуса утворюють епітеліоретикулоцити – епітеліальні клітини зірчастої форми. Периферійна частина часточки представлена кірковою речовиною за груднинної залози, а центральна – мозковою речовиною за груднинної залози [19, 20, 28, 30, 31].

У субкапсулярній зоні кіркової речовини є багато Т-лімфоцитів, зокрема лімфобластів, кожен з яких у результаті шести послідовних мітотичних поділів утворює 128 малих лімфоцитів. Останні мігрують у мозкову речовину. У мозковій речовині часточок є багато посткапілярних венул, через стінки яких рециркулюючий пул субпопуляцій Т-лімфоцитів потрапляє у кровоносне русло, розноситься по всьому організму і заселяє Т-зони вторинних лімфоїдних органів.

У науковій літературі є поодинокі дані щодо морфологічних змін тимуса щурів під впливом імунотропних лікарських засобів [23, 24, 25, 26, 36]. Встановлено, що після дії гістину в дозі 0,5 г/кг в за груднинній залозі щурів переважають процеси проліферації епітеліоретикулоцитів над лімфоцитопоезом на фоні підвищеної функціональної активності епітеліоретикулярних клітин, а навколо судин збільшується кількість зрілих В-лімфоцитів (плазмочитів) [5, 7].

Індометацин у дозі 1 мг/кг викликає в лімфоїдній тканині посилення лімфоцитопоезу, проліферацію епітеліоретикулоцитів і посилює їх функціональну активність. Внаслідок дії левамізолу гідрохлориду у дозі 30 мг/кг структурно-функціональні зміни в тимусі проявляються перевагою лімфоцитопоезу над процесами проліферації епітеліоретикулоцитів на фоні затримки апоптоза кортикальних тимоцитів і зниження функціональної активності епітеліоретикулоцитів [5, 6, 7, 34].

Також вивчені особливості перебудови тимуса білих щурів після імуностимуляції та імуносупресії в різні вікові періоди [37, 38, 39]. Структурно-функціональні зміни загруднинної залози істотно виражені після імуностимуляції. У статевонезрілих тварин виявлено значимі збільшення показників абсолютної та відносної маси залози, товщини і відносної площі кіркової речовини та кірково-мозкового індексу. Введення імуофану тваринам репродуктивного віку викликає менш виражені зміни ніж при введенні статевонезрілим щурам. Після імуносупресії морфологічні зміни тимуса статевонезрілих тварин більш виражені ніж в групі щурів репродуктивного періоду. Застосування імуофану викликає виражений вплив на дозрівання і диференціювання тимоцитів у тимусі щурів репродуктивного віку. Через 1 добу після введення імуносупресора циклофосфану виявлено порушення проникності гематотимусного бар'єру. Вже через 30 діб після введення циклофосфану відмінності в будові тимуса щурів істотно нівелюються [10, 14, 40, 42].

Експериментально підтверджено на судинній оболонці очного яблука білих щурів, що при введенні налбуфіну упродовж двох тижнів і наступним двотижневим припиненням суттєвих змін на гістологічних препаратах не виявлено. Після чотиритижневого введення налбуфіну з наступним двотижневим припиненням введення виявлено незначні зміни всіх структурних компонентів судинної оболонки. Кровоносні судини власне судинної оболонки розширюються, їх стінка стоншується, просвіт заповнений елементами крові. Шари райдужки чітко диференціюються, але в кожному з них виявлено помірні зміни. При шеститижневому впливі з двотижневою відміною виявлено глибокі структурні зміни усіх відділів судинної оболонки. Волокна власне судинної оболонки розміщені досить пухко, між ними виявлено лише поодинокі клітинні елементи. Венули розширені, тонкостінні, навколо судин виявлено набряк. Стінка артеріол потовщена, склерозована, подекуди пошкоджена і спостерігаються мікрокрововиливи [23, 24].

В літературі є дані щодо змін структурної організації шкіри щурів внаслідок впливу опіюду налбуфіну [8]. Через 2 тижні впливу налбуфіну виявлено перші ознаки порушення мікроструктури шкіри та її кровоносного русла. Складки

епідермісу дещо згладжені, кількість волосяних цибулин помірно знижена, незначний набряк гіподерми, артеріоли гіподерми незначно розширені, повнокровні, в поодиноких венулах виявлено десквамацію ендотелію. Через 4 тижні патологічні зміни наростають і проявляються набряком та інфільтрацією гіподерми і сітчастого шару дерми, деструктуризацією сальних і потових залоз, епідермісу. Також виявлені глибокі деструктивні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла шкіри. Через 6 тижнів перебігу експерименту виявлено подекуди відшарування рогового шару епідермісу, зникнення складок епідермісу, зменшення кількості кератину та товщини епідермісу. Епідермоцити шиповатого шару стають плоскими, зернистий шар стоншується, наявна виразна гладком'язова гіперплазія артеріол гіподерми, навколосудинні інфільтрати [8].

Довготривалий вплив опіюду зумовлює значні дистрофічні зміни як епідермісу, так і структурних компонентів дерми, що може сприяти виникненню шкірних захворювань. Введення налбуфіну щурам впродовж шести тижнів призводить до значних патологічних змін, зокрема відбувається склерозування кровоносних судин, циркуляторна гіпоксія, порушення коагуляційної та фібринолітичної систем, апоптоз [8, 17].

Описано морфологічні зміни у тканинах язика після хронічного опіюдного впливу [18, 21, 22]. Перші зміни на мікроструктурному рівні виникають через 14 діб впливу опіюду: наявність повнокровних кровоносних капілярів, гістіолімфоцитарної інфільтрації в слизовій оболонці язика, розширення просвіту лімфатичних судин. Через 4 тижні впливу опіюду у посмугованій м'язовій тканині язика наявні м'язові волокна з вкороченими саркомерами, а в сполучній тканині м'язового шару та нервових волокон язика виражений набряк. Через 42 доби впливу малими дозами опіюду на мікроструктурному рівні виявили неоднорідний за товщиною епітеліальний пласт, який містить лімфоцити, в базальному шарі змінені клітини, в слизовій оболонці – гіперплазія та гіпертрофія фібробластів та колагенових волокон з частковою їхньою деструкцією. У просвіті судин виявлено велику кількість гранулярних та агранулярних лейкоцитів та десквамовані ендотеліоцити, подекуди пристінкові тромби. Стінка артеріол потовщена внаслідок гіперплазії колагенових волокон в адвентиційній оболонці. Базальна мембрана стінки капілярів розпушена з ділянками діapedезних крововиливів навколо капілярів. Незворотні патологічні зміни відбуваються через 56 діб впливу опіюду – у просвіті артеріол наявні пристінкові тромби, структура нервових волокон язика порушена. Через 70 діб впливу малих доз опіюду з'явилися вогнищево деструктуровані волокна м'язового шару, навколо яких розташовані макрофаги та численні еозинофіли. Максимальні зміни тканин язика – на 84-у добу впливу опіюду.

Перші зміни у тканинах язика на електронномікроскопічному рівні виявлено через 2 тижні впливу малих доз опіюду, а саме – ендотеліоцити утворюють випини цитоплазми в просвіті судини, нуклеолема ядер ендотеліоцитів містить чисельні інвагінації. Через 4 тижні впливу опіюду зміни в тканинах язика поглиблюються – в базальному шарі слизової оболонки виявлено кератиноцити, в яких ядерна оболонка утворила чисельні інвагінації, в цитоплазмі знаходяться мітохондрії з просвітленим матриксом та розширеними кристами. До кінця 6 тижня впливу зміни тканин язика на ультраструктурному рівні мали прогресуючий характер. Через 56 днів впливу експерименту зміни

посилилися – в капілярах адгезія еритроцитів і тромбоцитів до поверхні ендотеліоцитів, в просвітах венул адгезія моноцитів у ділянках ендотеліальних контактів. Незворотна деструктуризація тканин язика настає через 70 днів впливу [18, 21, 22].

З проаналізованої літератури видно, що опіюди викликають значні патологічні зміни в різних органах за умов як коротко-, так і довготривалого впливу на організм. Але відсутні дані щодо їх впливу на лімфоїдні (імунні) органи, зокрема на загруднинну залозу. Тому дослідження впливу опіюдів на тимус, як на важливий первинний лімфоїдний (імунний) орган, є актуальним.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бекесевич А.М. Морфологічні особливості структури кори мозочка щура в нормі та за умов тривалого впливу опіюду / А.М. Бекесевич // Запорожский медицинский журнал. — 2015. — № 3 (90). — С. 82—85.
2. Бекесевич А.М. Морфометричний аналіз ангіоархітектоніки кори мозочка за умов впливу опіюду / А.М. Бекесевич // Світ медицини та біології. — 2014. — № 4 (46). — С. 68—71.
3. Бобрик И.И. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов: монография / И.И. Бобрик, Е.А. Шевченко, В.Г. Черкасов. — К.: Здоровья, 1991. — 206 с.
4. Давидович О.В. Фармакотерапія больового синдрому / О.В. Давидович, В.С. Копча, К.О. Маслій // Рациональная фармакотерапия. — 2011. — №4 (21). — С. 66—68.
5. Деєва Т.В. Морфофункціональні особливості тимусу щурів після впливу індометацину / Т.В. Деєва // Ліки. — 1997. — №3. — С. 79—81.
6. Деєва Т.В. Взаємозв'язок морфофункціонального стану тимусу, кісткового мозку та селезінки пацюків при дії гістинату / Т.В. Деєва, С.Ю. Масловський // Вісник Вінницького державного медичного університету. — 1999. — Т. 3, № 1. — С. 19—20.
7. Деєва Т.В. Морфологические изменения в тимусе крыс после воздействия таблеток индометацина и гистината / Т.В. Деєва, И.В. Сорокина // Вісник проблем біології і медицини. — 1998. — Вип. 4. — С. 132—138.
8. Дісковський І.С. Особливості мікроструктури шкіри щура за умов впливу опіюду / І.С. Дісковський // Експериментальна і клінічна медицина. — 2014. — №3 (64). — С. 61—64.
9. Думброва Н.Е. Ультраструктурные изменения элементов хориоретинального комплекса глаза крыс после действия метилового спирта / Н.Е. Думброва, Н.И. Молчанюк // Офтальмол. журнал. — 2009. — №5. — С. 54—57.
10. Захаров А.А. Изменения в строении тимуса белых крыс после применения имунофана / А.А. Захаров // Морфология. — 2008. — Т. II, № 3. — С. 34—38.
11. Зінько А.В. Кровоносне русло променистого вінця щура в нормі та за умов довготривалого впливу опіюду / А.В. Зінько // Запорожский медицинский журнал. — 2015. — № 3 (90). — С. 78—81.
12. Зінько А.В. Вплив опіюду на ультраструктуру променистого вінця кінцевого мозку в експерименті / А.В. Зінько, Л.Р. Матешук-Вацеба // Світ медицини та біології. — 2014. — № 4 (47). — С. 127—130.
13. Зріз наркологічної ситуації в Україні (дані 2010 року) / А.М. Вієвський, М.П. Жданов, С.В. Сидяк [та ін.]. — Київ : Український медичний та моніторинговий центр з алкоголю та наркотиків МОЗ України, 2011. — 22 с.
14. Каченко С.А. Особенности ультрамикроскопического строения вилочковой железы крыс после введения циклофосфана / С.А. Каченко // Український медичний альманах. — 2003. — Т. 6, № 3. — С. 66—69.
15. Киржанова В.В. Основные показатели деятельности наркологической службы в РФ в 2007—2008 годах (анализ данных федерального статического наблюдения) / В.В. Киржанова // Социальные аспекты здоровья населения. Информационно-аналитический вестник. — 2009. — №3 (11). — С. 14—30.
16. Куц О.Г. Імунний механізм регуляції толерантності при вагітності / О.Г. Куц, М.А. Волошин // Український морфологічний альманах. — 2011. — Т. 9, №3. — С. 158—161.
17. Матешук-Вацеба Л.Р. Ультраструктурні зміни шкіри щурів при довготривалому впливі опіюду / Л.Р. Матешук-Вацеба, І.С. Дісковський // Вісник української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». — 2014. — Т.14, Вип. 4 (48). — С. 205—208.
18. Мікроструктурні зміни в язиці, викликані впливом малих доз опіюду протягом 42-х і 56-ти днів (експериментальне дослідження) / І.О. Онисько, Р.М. Онисько, А.П. Король [та ін.] // Вісн. морфології. — 2013. — Т. 19, №2. — С. 280—285.

19. Морфологічна оцінка ефективності застосування інфузії гіперосмолярних розчинів при опіковій травмі шкіри / В.Г. Черкасов, О.І. Ковальчук, Е.В. Черкасов [та ін.] // *Актуальні питання медичної науки та практики*. — 2015. — Вип. 82. — Т.2, Кн. 1. — С. 194—205.
20. Морфофункциональное состояние тимуса и селезенки при воспалении на фоне действия неселективного блокатора опиодных пептидов налоксона / Н.А. Клименко, И.В. Сорокина, И.А. Савенко [и др.] // *Експерим. і клін. мед.* — 2010. — №1. — С. 10—15.
21. Онисько І.О. Рентгенангіографічні особливості артеріального русла язика щура в нормі / І.О. Онисько // *Практична медицина*. — 2011. — № 5. — С. 80—84.
22. 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.
23. Підвальна У.Є. Структурні особливості судинної оболонки очного яблука за умов довготривалого опіюдного впливу в експерименті / У.Є. Підвальна // *Вісник української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини»*. — 2014. — Т.14, Вип. 4 (48). — С. 209—212.
24. Підвальна У.Є. Морфологічне підґрунтя безпечного застосування налбуфіну на прикладі судинної оболонки очного яблука / У.Є. Підвальна // *Експериментальна і клінічна медицина*. — 2014. — №3 (64). — С. 117—120.
25. Попик П.М. Морфологічні зміни судин підшлункової залози при перитоніті, спричиненому введенням налбуфіну в експерименті / П.М. Попик // *Вісник морфології*. — 2014. — Т. 20, № 1. — С. 170—172.
26. Попик П.М. Особливості мікроструктури підшлункової залози білого щура за умов впливу опіюду / П.М. Попик // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2014. — Т. 2, № 3 (111). — С. 310—313.
27. Сапин М.Р. Внеорганные пути транспорта лимфы: монография / М.Р. Сапин, Э.И. Борзяк — Москва: Медицина, 1982. — 264 с.
28. Черкасов Е.В. Поліморфізм тілець тимуса при експериментальній опіковій хворобі та інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів / Е.В. Черкасов // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. — 2011. — Т. 10, № 4. — С. 36—39.
29. Черкасов Е.В. Ультраструктура дендритних клітин тимуса при експериментальній опіковій хворобі у щурів та за умов її лікування комбінованими гіперосмолярними розчинами / Е.В. Черкасов // *Вісник морфології*. — 2012. — Т. 18, № 1. — С. 6—10.
30. Шиян Д.Н. Внешнее строение вилочковой железы у плодов 38-40 недель и новорожденных / Д.Н. Шиян // *Медицина третьего тысячелетия : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених (Харків, 16—17 січня 2007 р.)*. — Харків, 2007. — С. 31.
31. Шиян Д.Н. Кровоснабжение вилочковой железы у новорожденных / Д.Н. Шиян // *Biomedical and Bio-social Anthropology*. — 2007. — № 9. — С. 272.
32. Assadian Q. Gas gangrene due to *Clostridium perfringens* in two injecting drug users in Vienna, Austria / Q. Assadian, A. Assadian, C. Senekowitsch [et al.] // *Wien. Klin. Wschr.* — 2004. — № 116 (7—8). — P. 264—267.
33. 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.
34. 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.
35. Effect of intrauterine exposure of murino fetus to cyclophosphamide on development of thymus / Gupta V. Prakash, S. M. Singh, M.P. Singh [et al.] // *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. — 2007. — Vol. 29, issue 1. — P. 17-30.
36. 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.
37. 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.
38. Kashchenko S.A. Changes of thymus structure of mature white rats after cyclophosphanum application / S.A. Kashchenko, A.A. Zakharov // *Macedonian journal of medical sciences*. — 2008. — № 1 (suppl. 1). — P. 36—37.
39. 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.
40. Lee A.V. Features of thymus structure of experimental animals after imunofan administration / A.V. Lee, S.A. Kashchenko, A.A. Zakharov // *Український медичний альманах*. — 2009. — Т. 12, № 1 (додаток). — С. 33—34.

41. Smith-Slatas C.L. Clostridium septicum infections in children: a case report and review of the literature / C.L. Smith-Slatas, M. Bourque, J.C. Salazar // *Pediatrics*. — 2006. — № 117 (4). — P. 796—805.
42. Zakharov A.A. Morphological changes of thymus structure of immature rats after imunofan administration / A.A. Zakharov // *Український медичний альманах*. — 2009. — Т. 12, № 1 (додаток). — С. 66—67.

A.S. HOLOVATSKYI, T.V. HARAPKO

Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, Department of Human Anatomy and Histology, Uzhhorod

STRUCTURAL CHANGES IN THE ORGANS AND TISSUES OF THE BODY WHEN EXPOSED TO OPIOID ANALGESICS

The article analyzes the scientific literature on structural changes in organs and tissues, including thymus when exposed to body opioid analgesics. In specialist literature there are data on the harmful effects on the thymus construction of various harmful factors are only a few data on the impact of drugs on this important primary lymphoid organs. Consider data on the influence of opiates on the structure of the various conditions for their short-term and long-term action.

Key words: organs, tissues, thymus, structural changes, opioids, nalbuphine

Стаття надійшла до редакції: 15.09. 2015 р.