

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.438:615.212.7:616–092.9

**ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСТРУКТУРНИХ ЗМІН ЧАСТОЧОК
ЗАГРУДНИННОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ПІСЛЯ
ЧОТИРИТИЖНЕВОГО ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ОПІОІДУ**

Гарапко Т. В.

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

У статті наведено дані щодо структурних змін компонентів часточок загруднинної залози (тимуса) білих щурів за умов 2-х і 4-тижневого впливу на організм налбуфіну. Показано динаміку змін відносних площ кіркової та мозкової речовин, кірково-мозкового індексу, товщини сполучнотканинної капсули, щільності лімфоцитів на одиницю площі у кірковій та мозковій речовинах тимуса білих щурів-самців репродуктивного віку.

В часточках тимуса збільшується відносна площа кіркової речовини, зменшується відносна площа мозкової речовини, що підтверджується зростанням кірково-мозкового індексу, збільшується товщина капсули, збільшується кількість лімфоцитів у кірковій речовині, зменшується кількість лімфоцитів у мозковій речовині.

Ключові слова: щур, загруднинна залоза (тимус), часточка, мікроструктура, налбуфін.

Вступ. Актуальним соціальним і медичним питанням сучасності є опіюдна наркоманія [5]. Опіюди вже давно використовуються в медицині з лікувальною метою. Представником опіюду є налбуфін (нубаін) – наркотичний анальгетик, напівсинтетичний опіюд, похідний фенантрена [2, 7].

Недостатньо вивчено вплив опіюдів на органи імунної системи, зокрема на первинні лімфоїдні органи – загруднинну залозу (тимус). У фаховій літературі трапляються дані щодо впливу на структурну організацію тимуса препаратів та різних шкідливих чинників, зокрема індометацину, імунофану, левамізолу, циклофосфану, при гіпертермії, інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів [6, 9–14], але немає даних щодо впливу наркотичних препаратів на цей важливий первинний лімфоїдний орган.

Тимус або загруднинна залоза – первинний лімфоїдний орган імунної системи, у якому відбувається антигеннезалежна проліферація та диференціація субпопуляції Т-лімфоцитів. Зовні покрита сполучнотканинною капсулою, від якої відходять всередину паренхіми кіркові перегородки, ділячи її на часточки. Кожна часточка складається з кіркової та мозкової речовин [1, 3, 4, 6].

Мета дослідження. Встановити особливості мікроструктурної перебудови часточок тимуса щурів через 2 і 4 тижні впливу на організм опіюду налбуфіну.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на 19 білих щурах-самцях репродуктивного віку масою 80–140 г (1,5–2,0-місячних).

Експериментальні тварини розподілено на 3 групи: перша група (5 тварин) – інтактні тварини; друга група (5 тва-

рин), яким упродовж 1 тижня щоденно вводили внутрішньоочеревинно опіюд налбуфін у дозі 8 мг/кг, 2 тиждів – щоденно 15 мг/кг, третя група (5 тварин), яким упродовж 1 тижня щоденно вводили внутрішньоочеревинно опіюд налбуфін у дозі 8 мг/кг, 2 тиждів – щоденно 15 мг/кг, 3 тиждів – щоденно 20 мг/кг, 4 тиждів – щоденно 25 мг/кг. Контролем слугували 4 білих щури-самці, яким замість налбуфіну вводили 0,9 % розчин хлориду натрію. Дозу налбуфіну обрано за методикою патенту «Спосіб моделювання фізичної опіюдної залежності у щурів» [8].

Усіх піддослідних тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету. Дослідження проводили згідно положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директивам Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986), Закону України №3447"IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

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 проведені 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 гематоксилином і еозином. Статистично опрацьовано динамі-

ку змін відносних площ кіркової та мозкової речовин, кірково-мозкового індексу, товщини сполучнотканинної капсули, лімфоцитів у мозковій речовині тимуса білих щурів-самців, після 2-х і 4-тижневого впливу налбуфіну. Цифрові величини відносних площ кіркової та мозкової речовин представлені вибірковими середніми та стандартної похибки ($M \pm m$) для рівня вірогідності $p=95\%$ за Стьюдентом.

Результати та їх обговорення. Через 2 тижні впливу опіоїду налбуфіну виявлено вірогідне ($p < 0,05$) збільшення на 13,8

% відносної площі кіркової речовини часточок тимуса – з 60,7 % до 74,4 %. Відносна площа мозкової речовини часточок зменшилася на 13,8 % – з 39,3 % до 25,6 % (табл. 1, рис. 1, 2).

Товщина сполучнотканинної капсули поступово вірогідно збільшується у 2,9 рази – від 30,71 мкм до 88,81 мкм (табл. 2, рис. 3).

В результаті впливу опіоїду налбуфіну протягом двох тижнів показник щільності лімфоцитів на одиницю площі різко зріс на 9,9 % у кірковій речовині – від 4,56 $N_{\text{лімфоцитів}}/100$

Таблиця 1

Динаміка змін відносних площ кіркової та мозкової речовин тимуса білих щурів-самців після 2-х та 4-тижневого впливу налбуфіну ($M \pm m$)

Група тварин, термін введення налбуфіну	Відносні площі		Кірково-мозковий індекс (КМІ)
	кіркової речовини, $S_{\text{відн.кірк.}}, \%$	мозкової речовини, $S_{\text{відн.мозк.}}, \%$	
Перша група – інтактні тварини	60,69 \pm 1,59	39,31 \pm 1,04	1,54 \pm 0,11
Друга група – через 2 тижні	74,44 \pm 2,11	25,56 \pm 1,83	2,91 \pm 0,47
Третя група – через 4 тижні	72,11 \pm 1,87	27,90 \pm 1,43	2,58 \pm 0,47

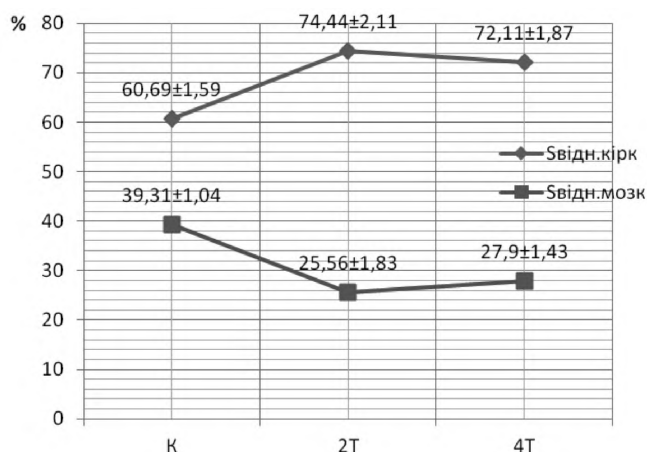


Рис. 1. Динаміка змін відносних площ кіркової та мозкової речовин тимуса білих щурів-самців після 2-х та 4-тижневого впливу налбуфіну

К – інтактні тварини; 2Т – тварини через 2 тижні впливу опіоїду; 4Т – тварини через 4 тижні впливу опіоїду.

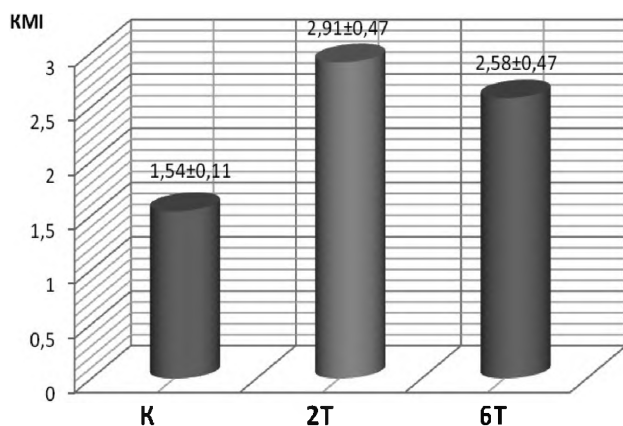


Рис. 2. Динаміка змін кірково-мозкового індексу тимуса білих щурів-самців після 2-х та 4-тижневого впливу налбуфіну
К – інтактні тварини; 2Т – тварини через 2 тижні впливу опіоїду; 4Т – тварини через 4 тижні впливу опіоїду; КМІ – кірково-мозковий індекс.

Таблиця 2
Динаміка змін товщини сполучнотканинної капсули тимуса білих щурів-самців після 2-х та 4-тижневого впливу налбуфіну ($M \pm m$)

Група тварин, термін введення налбуфіну	Товщина капсули, мкм
Перша група – інтактні тварини	30,71 \pm 2,03
Друга група – через 2 тижні	47,27 \pm 2,58
Третя група – через 4 тижні	88,81 \pm 2,46

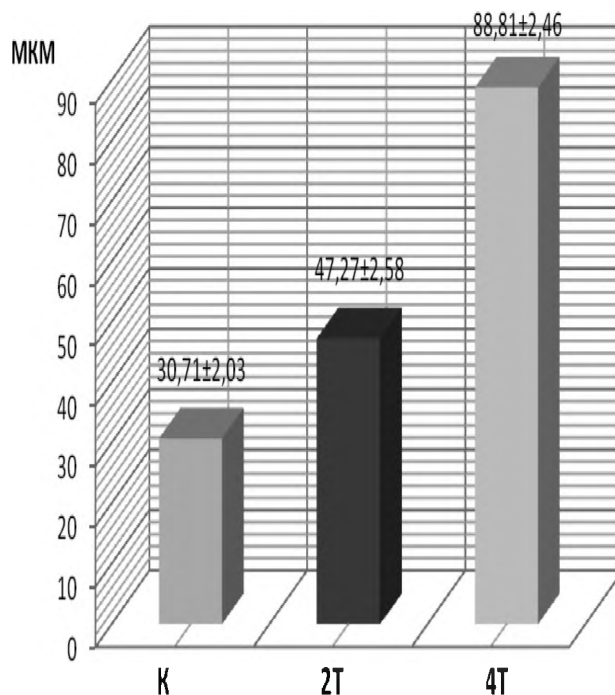


Рис. 3. Динаміка змін товщини сполучнотканинної капсули тимуса білих щурів-самців після 2-х та 4-тижневого впливу налбуфіну

К – інтактні тварини; 2Т – тварини через 2 тижні впливу опіоїду; 4Т – тварини через 4 тижні впливу опіоїду.

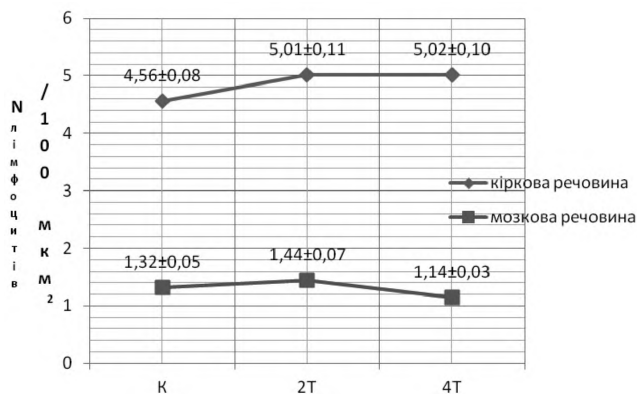


Рис. 4 – Динаміка змін кількості лімфоцитів у кірковій та мозковій речовинах тимуса білих щурів-самців після 2-х та 4-тижневого впливу налбуфіну

K – перша група, інтактні тварини; 2T – друга група, тварини через 2 тижні впливу опіюїду; 4T – третя група, тварини через 4 тижні впливу опіюїду.

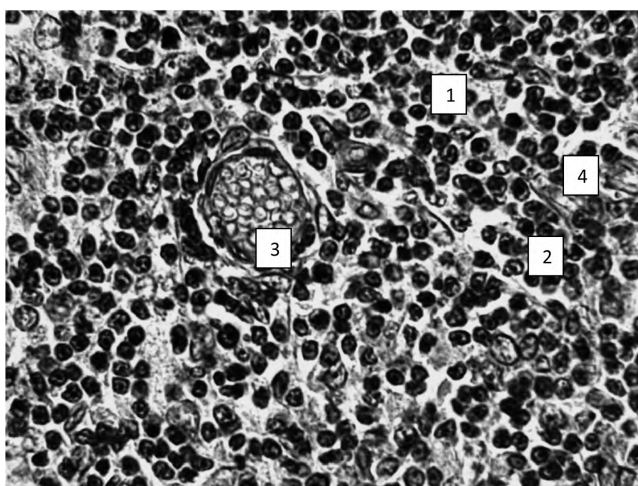


Рис. 5. Мікроскопічні зміни загрудничної залози білих щурів-самців після двотижневого впливу налбуфіну: збільшена щільність лімфоцитів (2) у мозковій речовині (1) часточки; 3 – повнокровні і розширені кровоносні судини; 4 – ретикулоендітеліоцити. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: об. x20; ок. x15.

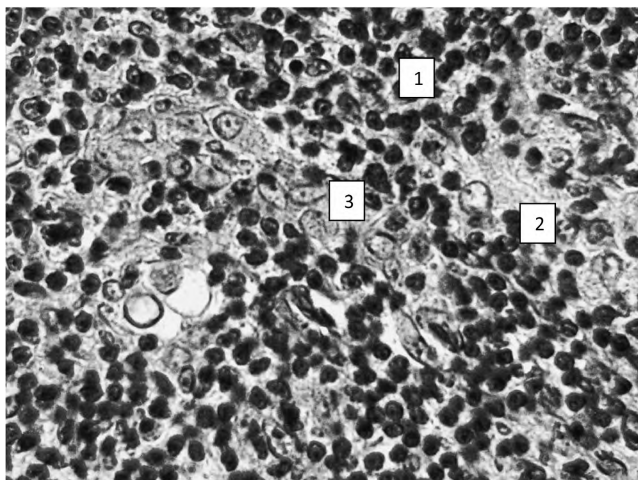


Рис. 6. Мікроскопічна організація тимуса білих щурів-самців після чотиритижневого впливу налбуфіну: зменшується щільність тимоцитів (2) у мозковій речовині часточки (1); 3 – скупчення ретикулоендітеліоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: об. x40, ок. x15.

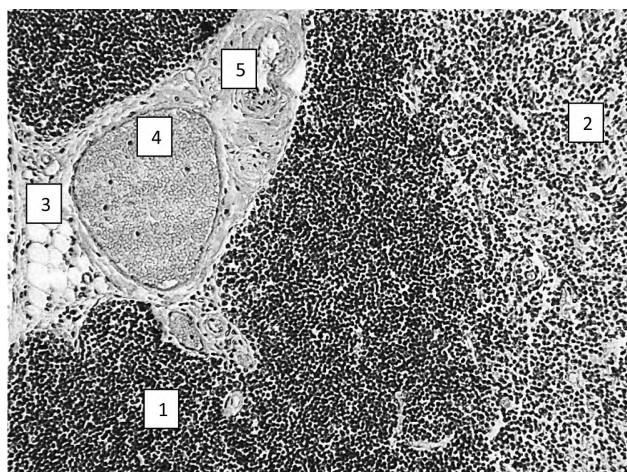


Рис. 7. Мікроскопічні зміни тимуса білих щурів-самців після двотижневого впливу налбуфіну: збільшення щільності тимоцитів у кірковій (1) та мозковій (2) речовинах часточки тимуса; потовщення міжчасточкової сполучної тканини (3); повнокровні і розширені кровоносні судини; 4 – артерія; 5 – вена. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: об. x20, ок. x8.

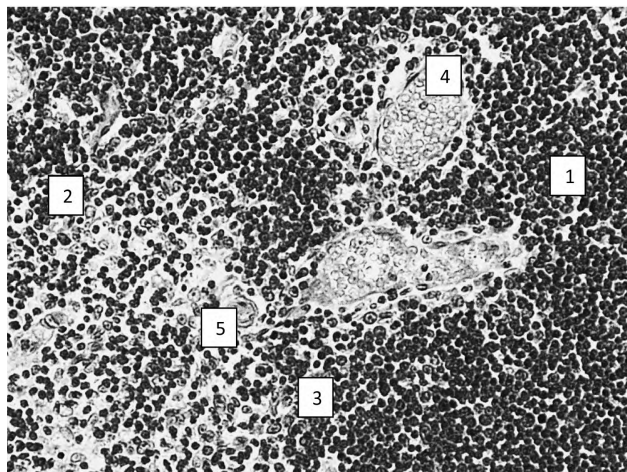


Рис. 8. Мікроскопічні зміни тимуса білих щурів-самців після чотиритижневого впливу налбуфіну: зменшення щільності тимоцитів (3) мозковій речовині часточки (2), повнокровні і розширені кровоносні судини (4); 1 – кіркова речовина; 2 – мозкова речовина часточки; 4 – гемокапіляр; 5 – ретикулоендітеліоцити. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: об. x20, ок. x15.

мкм² до 5,01 N_{лімфоцитів}/100 мкм², та на 9,1 % у мозковій речовині – від 1,32 N_{лімфоцитів}/100 мкм² до 1,44 N_{лімфоцитів}/100 мкм² (табл. 3, рис. 3, 4). На рис. 5 і 7 – збільшення щільності лімфоцитів на одиницю площі, розширені і кровонаповнені судини.

Через чотири тижні впливу показник кількості лімфоцитів на одиницю площі незначно збільшується у кірковій речовині (на 0,2 %) – від 5,01 N_{лімфоцитів}/100 мкм² до 5,02 N_{лімфоцитів}/100 мкм², та знижується на 20,8 % у мозковій речовині – від 1,44 N_{лімфоцитів}/100 мкм² до 1,14 N_{лімфоцитів}/100 мкм² (табл. 3, рис. 4). На рис. 6 та 8 – зменшення щільності лімфоцитів на одиницю площі, розширені і кровонаповнені судини.

Висновки.

Після чотиритижневого впливу опіюїду налбуфіну на організм щура, в порівнянні з контрольною групою

інтактних тварин, в тимусі експериментальних тварин виявлено збільшення відносної площі кіркової речовини часточок тимуса від 60,69% (контрольна група) до 72,11% (експериментальна група), зменшення відносної площі мозкової речовини часточок тимуса 39,31% (контрольна група) до 27,9% (експериментальна група), зростання кірково-мозкового індексу часточок тимуса від 1,54 (контрольна група) до 2,58 (експериментальна група), збільшення товщини капсули тимуса від 30,71 мкм (контрольна група) до 88,81 мкм (експериментальна група), збільшення кількості лімфоцитів у кірковій речовині часточок тимуса від 4,56 N лімфоцитів/100 мкм² (контрольна група) до 5,02 N лімфоцитів/100 мкм² (експериментальна група), зменшення кількості лімфоцитів у мозковій речовині часточок тимуса від 1,32 N лімфоцитів/100 мкм² (контрольна група) до 1,14 N лімфоцитів/100 мкм² (експериментальна група). Це свідчить про те, що в часточках загруднинної залози відбувається компенсаторно-приспосувальна фаза процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобрик И.И. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов: монография / И.И. Бобрик, Е.А. Шевченко, В.Г. Черкасов. – К.: Здоровья, 1991. – 206 с.
2. Давидович О.В. Фармакотерапія болювого синдрому / О.В. Давидович, В.С. Копча, К.О. Маслій // Рациональная фармакотерапия. – 2011. – №4 (21). – С. 66–68.
3. Деева Т.В. Морфофункціональні особливості тимусу щурів після впливу індометацину / Т.В. Деева // Ліки. – 1997. – №3. – С. 79–81.
4. Захаров А.А. Изменения в строении тимуса белых крыс после применения иммунофана / А.А. Захаров // Морфология. – 2008. – Т. 2, № 3. – С. 34–38.
5. 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.
6. Кащенко С.А. Особенности ультрамикроскопического строения вылочковой железы крыс после введения циклофосфана / С.А. Кащенко // Український медичний альманах. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 66–69.
7. Матешчук-Вацеба Л.Р. Ультраструктурні зміни шкіри щурів при довготривалому впливі опіюду / Л.Р. Матешчук-Вацеба, І.С. Дісковський // Вісник української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2014. – Т.14, Вип. 4 (48). – С. 205–208.
8. Пат. 76564 U Україна, МПК Ф 61 К 31/00 Спосіб моделювання фізичної опіюдної залежності у щурів / заявники: Онисько Р.М., Пальтов С.В., Фік В.В., 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.
9. Черкасов Е.В. Поліморфізм тілець тимуса при експериментальній опіювій хворобі та інфузії комбінованих гіперосмоллярних розчинів / Е.В. Черкасов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 36–39.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. Kashchenko S.A. Changes of thymus structure of mature white rats after cyclophosphamum application / S.A. Kashchenko, A.A. Zakharov // Macedonian journal of medical sciences. – 2008. – № 1 (suppl. 1). – P. 36–37.
14. Zakharov A.A. Morphological changes of thymus structure of immature rats after immunofan administration / A.A. Zakharov // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 1 (додаток). – С. 66–67.

REFERENCE

1. Bobryk, Y., Shevchenko, E., Cherkasov, V. (1991). Razvitye krovynosnykh y limfatycheskykh sosudov: monografya. K.: Zdorovia. 206. [in Russian].
2. Davydovych, O., Kopcha, V., Maslii, K. (2011). Farmakoterapiia bolovoho syndromu. Ratsionalnaia farmakoterapiia. №4 (21). 66–68. [in Ukrainian].
3. Deieva, T. (1997). Morfofunktsionalni osoblyvosti tymusu shchuriv pistia vplyvu indometatsynu. Liky. №3. 79–81. [in Ukrainian].
4. Zakharov, A. (2008). Yzmeneniya v stroenyy tymusa belukh krys posle pryumeneniya ymunofana. Morfolohiia. 2. № 3. 34–38. [in Russian].
5. Vitievskiy, A., Zhdanov M., Sydiak S. (2011). Zriz narkolohichnoi situatsii v Ukraini (dani 2010 roku). Kyiv. Ukrainskiy medychnyi ta monitorynhoviy tsentr z alkoholii ta narkotyktiv MOZ Ukrainy, 22. [in Ukrainian].
6. Kashchenko, S. (2003) Osobennosti ultramykroskopycheskoho stroeniya vylochkovoi zhelezy krys posle vvedeniya tsyklofosfana. Ukrainskiy medychnyi almanakh. T. 6, № 3. 66–69. [in Russian].
7. Mateshchuk-Vatseba, L., Diskovskiy, I. (2014). Ultrastrukturni zminy shkiry shchuriv pry dovhotryvalomu vplyvu opioidu. Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii «Aktualni problemy suchasnoi medytyny». 14, Vyp. 4 (48). 205–208. [in Ukrainian].
8. Pat. 76564 U Ukraina, MPK F 61 K 31/00 Sposib modeluvannya fizychnoi opioidnoi zalezhnosti u shchuriv / zaiavnyky: Onysko R.M., Paltov Ye.V., Fik V.B., Vilkhova I.V., Kryvko Yu.Ia., Yakymiv N.Ia., Fitkalo O.S. ; patentovlasnyk: Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet imeni Danyla Halatskoho. – №u201207124; zaiavl. 12.06.2012; opubl. 10.01.2013. Biul. №1. [in Ukrainian].
9. Cherkasov, E. (2011). Polimorfizm tiletz tymusa pry eksperymentalniy opikoviy khvorobi ta infuzii kombinovanykh hiperosmoliarnykh rozchyniv. Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia. 10. № 4. 36–39. [in Ukrainian].
10. Deeva, T., Maslovsky, S. (1999). Effect of Levamisol on morphological changes in thymus, bone marrow and spleen of rats. Visnyk morfolohii. 5. № 1. 37–38. [in Ukrainian].
11. Nakahara, T., Uchi, H., Lesokhin A. (2010). Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs. Blood. Vol. 115, № 22. 4384–4392.
12. Deeva, T., Maslovsky, S. (1999). Effect of Levamisol on morphological changes in thymus, bone marrow and spleen of rats. Visnyk morfolohii. 5. № 1. 37–38. [in Ukrainian].
13. Kashchenko, S., Zakharov, A. (2008). Changes of thymus structure of mature white rats after cyclophosphamum application. Macedonian journal of medical sciences. № 1 (suppl. 1). 36–37. [in Ukrainian].
14. Zakharov, A. (2009). Morphological changes of thymus structure of immature rats after immunofan administration. Ukrainskiy medychnyi almanakh. 12, № 1 (dodatok). 66–67.

**ОСОБЕННОСТИ МИКРОСТРУКТУРНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ ДОЛЕК ТИМУСА КРЫС ПОСЛЕ
ЧЕТЫРЕХНЕДЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ НА
ОРГАНИЗМ ОПИОИДА**

Гарапко Т. В.

*Ужгородский национальный университет,
медицинский факультет, кафедра анатомии
человека и гистологии, г. Ужгород, Украина*

В статье приведены данные относительно структурных изменений компонентов долек тимуса белых крыс в условиях 2-х и 4-недельного воздействия на организм налбуфина. Показана динамика изменений относительных площадей коркового и мозгового веществ, корково-мозгового индекса, толщины соединительнотканной капсулы, плотности лимфоцитов на единицу площади в корковом и мозговом веществах тимуса белых крыс-самцов репродуктивного возраста.

В дольках тимуса увеличивается относительная площадь коркового вещества, уменьшается относительная площадь мозгового вещества, что подтверждается ростом корково-мозгового индекса, увеличивается толщина капсулы, увеличивается количество лимфоцитов в корковом веществе уменьшается количество лимфоцитов в мозговом веществе.

Ключевые слова: крыса, тимус, долька, микро-структура, налбуфин.

**FEATURES MICROSTRUCTURAL CHANGES
LOBES OF THE THYMUS OF RATS AFTER OPIOID
EFFECTS ON THE BODY DURING 4 WEEKS**

T. V. Harapko

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

The article presents research data structural change component particles thymus white rats under the influence of 2 and 4-week exposure nalbuphine on the body. Dynamics of changes in the relative areas of cortex and medulla, cortical-cerebral index, the thickness of the connective tissue capsule, the number of lymphocytes per unit area in the cortex and medulla of the thymus white male rat reproductive age.

In the lobules of the thymus increases the relative area of cortical substance, is reduced relative size of the medulla, as evidenced by the growth of cortical-brain index, increases the thickness of the capsule increases the number of lymphocytes in the cortex reduces the number of lymphocytes in the medulla.

Key words: rat, thymus, slice, microstructure, nalbuphine.