

УДК 611.817.12+[616.831.711:616.89-008.441.13]-018.1-019

**А.М. Бекесевич**

*Кафедра нормальної анатомії (зав. – доц. Фік В.Б.) Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

## ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ЛАНОК ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОРИ МОЗОЧКА ЩУРА ЗА УМОВ 2- ТА 4-ТИЖНЕВОГО ВВЕДЕННЯ ОПОЇДУ

**Резюме.** Значне використання наркотичних засобів та поширеність наркоманії зумовлює необхідність вивчення впливу опіюду на структурну організацію органів і систем. З метою дослідження особливостей ангіоархітектоники кори мозочка щура, зумовлених 2- та 4-тижневим введенням опіюду, зокрема налбуфіну, проведено дослідження на 20-ти статевозрілих білих щурах-самцях віком 3,0-3,5 місяців і масою тіла 160-180 г. Застосовано метод ін'єкції судинного русла, гістологічний, морфометричний та статистичний методи дослідження. Морфометричний аналіз ланок гемомікроциркуляторного русла кори мозочка щура дозволив оцінити ступінь її васкуляризації за умов 2- та 4-тижневого введення налбуфіну. Отримані результати свідчать про зв'язок між глибиною структурних перетворень ланок гемомікроциркуляторного русла і морфометричними показниками.

**Ключові слова:** кора мозочка, гемомікроциркуляторне русло, структура, налбуфін, щур.

Наркотична залежність стала значущою не лише в прогресуванні патопсихологічних змін наркозалежних пацієнтів, але й призводить до неперервного зростання смертності від гострого отруєння наркотичними речовинами, а також від ускладнень хронічної наркотичної інтоксикації, що разом із значними економічними і моральними збитками зачисляють проблему наркоманії до ряду найважливіших у багатьох країнах світу [1, 2]. Згідно з останніми даними, поширеність захворювань наркологічного профілю в нашій державі становить в абсолютних числах 960 тис. осіб або ж 2,5 тис. на 100 тис. населення [3]. Показники летальності серед хворих наркоманією значно перевищують смертність населення в цілому [4, 5]. Систематичне вживання наркотичних речовин викликає значні зміни у функції головного мозку і поведінці, що проявляється фізичною залежністю, параноїдальним психозом [6]. Судини гемомікроциркуляторного русла одними з перших реагують на патогенні фактори структурними змінами, які є підґрунтям для розвитку патологічного процесу та визначають його характер і особливості клінічних проявів [7]. Саме ангіопатія залишається одним із найважчих проявів впливу ендотелеоцитарних факторів на організм.

**Мета дослідження:** встановити особливості ангіоархітектоники кори мозочка за умов 2- та 4-тижневого введення налбуфіну в експерименті.

**Матеріали і методи.** Дослідження виконано на 20-ти статевозрілих білих щурах-самцях віком 3,0-3,5 місяців і масою тіла 160-180 г. Експериментальні тварини розподілено на 2 групи: першій групі піддослідних тварин вводили внутрішньом'язово налбуфін щоденно впродовж 2 тижнів (I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг); другій групі піддослідних тварин вводили внутрішньом'язово налбуфін щоденно впродовж 4 тижнів (I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг, IV тиждень – 25 мг/кг) [8]. Контролем слугували 6 білих щурів, яким вводили 0,9% розчин хлориду натрію. Усіх тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерименти проведені у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986 р.), Закону України № 3447 – IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”, загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.).

Забір матеріалу проводили через 2 та 4 тижні експерименту. Для виведення тварин із досліду застосовували тіопентал натрію в дозі 25 мг/кг маси тіла.

©. Бекесевич А.М., 2016

Матеріали дослідження представлені препаратами мозочка з ін'єкованим судинним руслом, гістологічними препаратами. Для гістологічного дослідження зрізи мозочка фарбували гематоксилином і еозином. Препарати вивчали та фотографували під мікроскопом МБІ-1 цифровим фотоапаратом Олутрис FE210 при збільшенні мікроскопа  $\times 200$ .

Для ін'єкції кровеносного русла мозочка як ін'єкційну масу застосовували туш.

Просвітлення зрізів проводили в гліцерині з 96% етиловим спиртом у співвідношенні 1:1 впродовж 3 діб, потім у чистому гліцерині. Препарати вивчали та фотографували під мікроскопом МБІ-1 цифровим фотоапаратом Олутрис FE210 при збільшенні  $\times 160$ .

Для морфометричного аналізу стану гемомікроциркуляторного русла органів використовували такі кількісні критерії: діаметр мікросудин, артеріоло-венулярний коефіцієнт, коефіцієнт звивистості, щільність сітки обмінних судин (кількість капілярів на одиницю площі), показник трофічної активності тканини (радіус дифузії). Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили на комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм для медико-біологічних та епідеміологічних досліджень «InStat».

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Уже через 2 тижні ведення експерименту артеріоли та капіляри кори мозочка експериментальних тварин були помітно розширеними порівняно з контролем, діаметр їх становив  $23,6 \pm 0,1$  мкм (кон-

троль –  $20,5 \pm 0,2$  мкм). Спостерігається незначний набряк ендотелію, просвіт артеріол нерівномірний (Рис. 1А, Б). Венули незначно дилатовані, їхній діаметр становить  $31,8 \pm 1,0$  мкм (контроль –  $29,0 \pm 3,0$  мкм), відповідно артеріоло-венулярний коефіцієнт збільшується до  $0,742 \pm 0,005$  (контроль –  $0,706 \pm 0,003$ ), капіляри гіперемовані (Рис. 2А, Б). Це підтверджує думку низки авторів про те, що судини гемомікроциркуляторного русла головного мозку одними з перших реагують на патогенні фактори змінами структурної організації, які є основою для розвитку патологічного процесу та визначають його характер і особливості клінічних проявів [7]. Подібні явища ангіопатії спостерігалися при 2-тижневому впливі налбуфіну на мікроструктуру променистого вінця головного мозку щура [9]. Капілярна сітка на ін'єкованих препаратах кінцевого мозку експериментальних тварин гіперемована, подекуди трапляються явища деструктуризації ангіографічного рельєфу. Артеріоло-артеріолярні та артеріоло-венулярні анастомози розширені, відкриваються додаткові анастомози, що можна вважати компенсаторним процесом, який сприяє розвантаженню гіперемованих капілярних сіток. Через 4 тижні введення налбуфіну артеріальний і венулярний компоненти гемомікроциркуляторного русла кори мозочка розширені.

Виявляється різка звивистість назальних і каудальних мозочкових артерій. Калібр судин нерівномірний. Капілярна петляста сітка кори мозочка характеризується такими морфометричними показниками: діаметр петлі становить  $6,20 \pm 0,27$

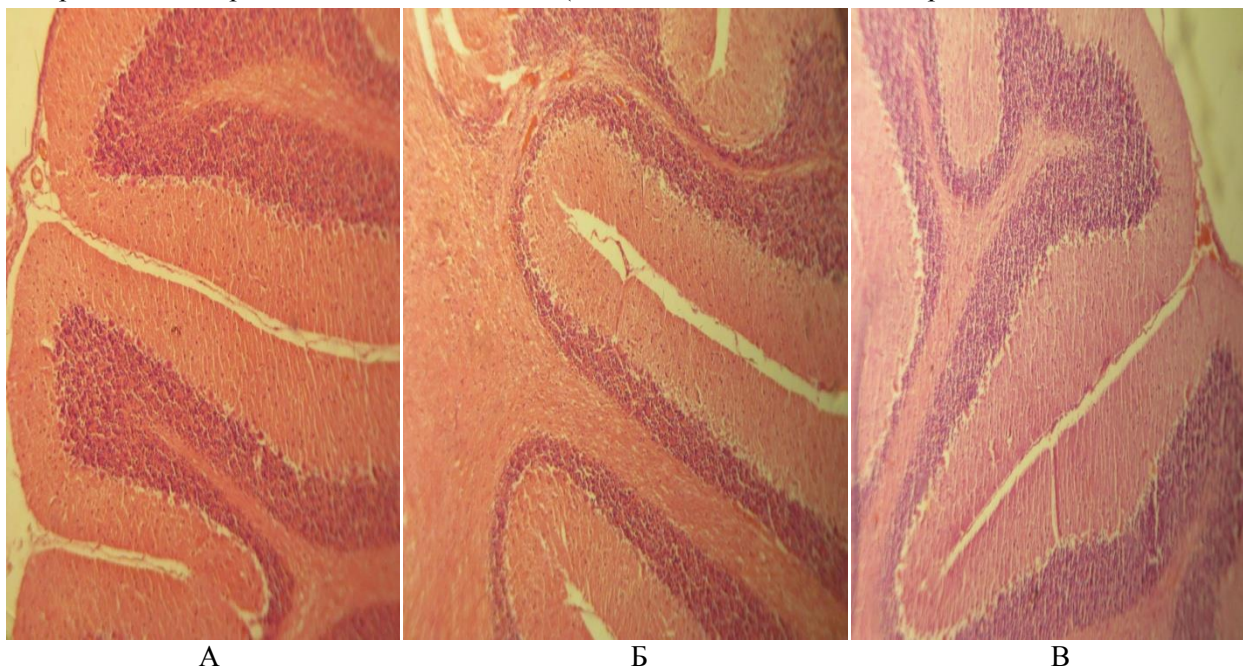


Рис. 1. Кора мозочка контрольного щура (А) та за умов 2- та 4-тижневого введення налбуфіну (Б, В). Мікрофотографія. Зб.: об.  $\times 20$ , ок.  $\times 10$

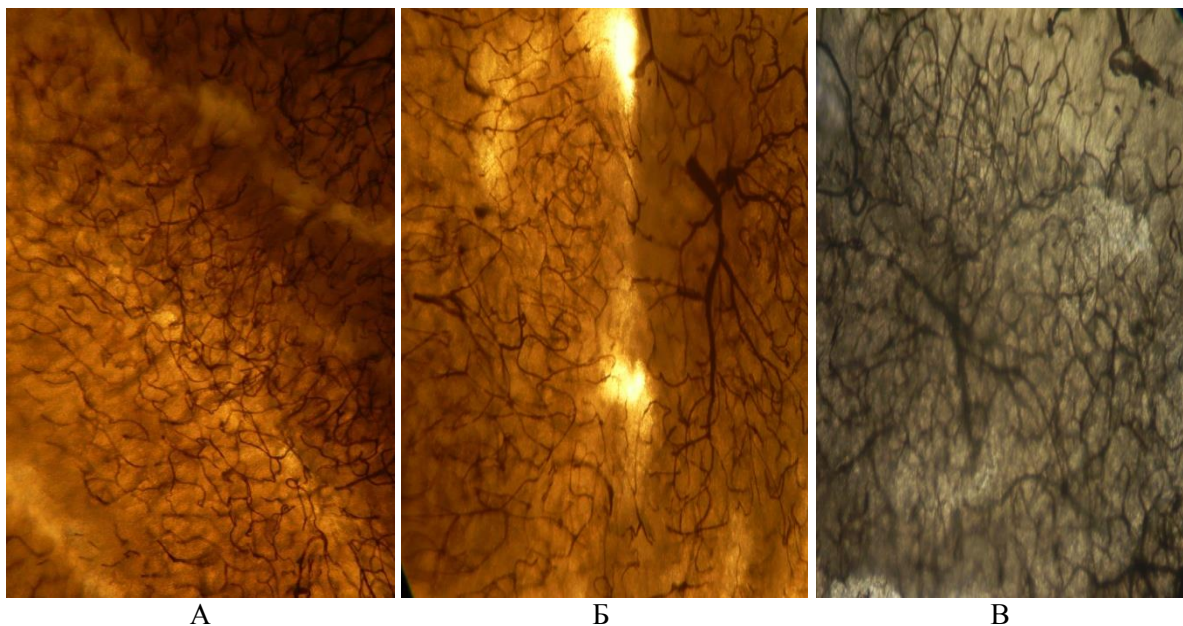


Рис. 2. Гемомікроциркуляторне русло кори мозочка контрольного щура (А) та за умов 2- та 4-тижневого введення налбуфіну (Б, В). Мікрофотографія. Ін'єкція судин. Зб.: об. x20, ок. x10

мкм (контроль –  $5,81 \pm 0,21$  мкм), щільність сітки обмінних судин –  $54,0 \pm 0,7$  (контроль –  $60,8 \pm 5,4$ ), показник трофічної активності тканини –  $44,1 \pm 3,5$  мкм (контроль –  $46,3 \pm 3,4$  мкм). Спостерігається облітерація капілярів, геморагії, розрідження судинної сітки, звивистість збережених судин (Рис. 2В). Стінки артеріол потовщені за рахунок їх плазматичного просякання. Виявлено мікроаневризми капілярів, периваскулярно – дрібні лімфоцитарні інфільтрати. Вени дилатовані, повнокровні (Рис. 1В).

Глибина структурних перетворень гемомікроциркуляторного русла органів у динаміці введення опіюду впродовж 4 тижнів корелює з морфометричними показниками.

Зміни, виявлені нами в корі мозочка щура через 4 тижні введення налбуфіну, узгоджуються з повідомленнями фахової літератури про дію наркотичних речовин [4]. Зокрема вказано, що при тривалому введенні опіюдів спостерігаються мікроаневризми капілярів, поодинокі капіляри судинної оболонки очного яблука облітеровані, навколо судин виявляється набряк та геморагії [10]. У просвітах більшості судин наявна агрегація еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, багато капілярів зруйновано. У головному мозку виявлено ознаки набряку та набухання [7]. У літературі є повідомлення про особливості мікроциркуляції в судинах ішемізованого мозку щура при опіюдній лімфостимуляції, зокрема біомікроскопічно вивчена реакція мікросудин на внутрішньоочеревинне введення опіюду [11]. Опіюд при цьому викликав переважно звуження артеріол, діаметр ве-

нул не змінювався, автори спостерігали зниження артеріального тиску, брадикардію, посилення локального кровотоку на 50–70%, посилення лімфоток у мікро- і макросудинах [11].

Виявлений нами периваскулярний та перицелюлярний набряк, різноманітні порушення мікроциркуляції у вигляді стазу еритроцитів у капілярах, загального венозного повнокров'я, парезу резистентної ланки мікроциркуляції, сладжу еритроцитів, іноді утворення фібрино-еритроцитарних тромбів і множинних дрібних діapedезних крововиливів, свідчать про реакцію ланок гемомікроциркуляторного русла на введення опіюду як первинної, що є основою для розвитку системних структурних змін.

**Висновок.** Проведені нами дослідження показали, що вже через 2 тижні введення налбуфіну білим щурам виникають перші зміни ангіоархитектоніки кори мозочка. Введення опіюду впродовж 4 тижнів значно порушує мікроструктурну організацію судин кори мозочка. Зміни морфометричних показників, порівняно з контролем, свідчать про деструкцію ланок гемомікроциркуляторного русла внаслідок впливу налбуфіну.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані дають можливість поглибити уявлення і вирішити дискусійні питання про вплив опіюду на структуру кори мозочка, що створює морфологічну основу для розуміння патогенезу неврологічних захворювань у наркоманів та пошуку нових методів профілактики та лікування патології, зумовленої тривалим застосуванням налбуфіну.

## Список використаної літератури

1. Динамические изменения показателей цитолиза, холестаза и липидограммы у наркозависимых больных / Н.А. Овчаренко, Л.Л. Пинский, Т.Н. Радченко, Оффор Модестус Икечукву // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 116-119.
2. Voronkov M. Administration of nalbuphine to heroin addicts. Feasibility and short-term effects / M. Voronkov, D. Ocheret, S. Bondarenko // *Heroin Addict Relat Clin Probl*. – 2008. – №10 (1). – P. 19-24.
3. Битенский В.С. Роль алкоголизма и наркоманий в демографическом кризисе в Украине / В.С. Битенский // *Журн. АМН України*. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 543-550.
4. Підвальна У.Є. Структурна організація органів і систем під впливом опіоїдів / У.Є. Підвальна // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2014. – Т. 1. – С. 71-78.
5. O'Connor G. Complications of heroin abuse / G. O'Connor, G. McMahon // *Eur. J. Emerg. Med.* – 2008. – Vol. 15, № 2. – P. 104-106.
6. Пиголкин Ю.И. Морфологические изменения внутренних органов при опиоидной наркомании / Ю.И. Пиголкин // *Архив патологич.* – 2002. – № 1. – С. 3-5.
7. Закономірності структурних змін ланок гемомікроциркуляторного русла органів за умов впливу опіоїду в експерименті / Л.Р. Матешук-Вацеба, А.М. Бекесевич, І.С. Дісковський [та ін.] // *Актуальні питання медичної науки та практики*. – 2015. – Т. 1. – С. 328-335.
8. Пат. № 76564 У Україна, МПК А 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.
9. Зінько А.В. Кровоносне русло променистого вінця щура в нормі та за умов довготривалого впливу опіоїду / А.В. Зінько // *Запорожский медицинский журнал*. – 2015. – № 3 (90). – С. 78-81.
10. Підвальна У.Є. Структурні особливості судинної оболонки очного яблука за умов довготривалого опіоїдного впливу в експерименті / У.Є. Підвальна // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2014. – Т. 14, № 4 (48). – С. 209-212.
11. Фомина К.А. Анатомо-морфофункциональная характеристика головного мозга крыс различного возраста после ингаляционного воздействия этихлоргидрина / К.А. Фомина // *Укр. ж. клін. лаборат. мед.* – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 153-156.

#### ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗВЕНЬЕВ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОРЫ МОЗЖЕЧКА КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ 2- И 4-НЕДЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ОПИОИДОВ

**Резюме.** Значительное использование наркотических средств и распространенность наркомании обуславливает необходимость изучения влияния опиоида на структурную организацию органов и систем. С целью исследования особенностей ангиоархитектоники коры мозжечка крысы, обусловленных 2- и 4-недельным введением опиоида, в частности налбуфина, проведено исследование на 20-ти половозрелых белых крысах-самцах в возрасте 3,0-3,5 месяцев и массой тела 160-180 г. Применен метод инъекции сосудистого русла, гистологический, морфометрический и статистический методы исследования. Морфометрический анализ звеньев гемомикроциркуляторного русла коры мозжечка крысы позволил оценить степень ее васкуляризации в условиях 2- и 4-недельного введения налбуфина. Полученные результаты свидетельствуют о связи между глубиной структурных преобразований звеньев гемомикроциркуляторного русла и морфометрическими показателями.

**Ключевые слова:** кора мозжечка, гемомикроциркуляторное русло, структура, налбуфин, крыса.

#### STRUCTURAL ORGANIZATION FEATURES OF HEMOMICROCIRCULATION LINKS IN THE CEREBELLAR CORTEX OF RATS UNDER CONDITIONS OF 2- AND 4-WEEK INJECTION OF OPIOIDS

**Abstract.** Significant use of drugs and spread of drug abuse require the necessity to study the effect of narcotic substances on the structural organization of organs and systems. With the aim to investigate the peculiarities of angioarchitectonics of the cerebellar cortex of rats caused by 2- and 4-week injection of an opioid, particularly nalbuphine, examination of 20 mature albino male rats aged 3.0 – 3.5 months and body weight 160-180 g has been conducted. The methods of vascular bed injection, histological, morphometric and statistical methods have been applied. Morphometric analysis of the hemomicrocirculation links of the cerebellar cortex in rats enabled to estimate the degree of its vascularization under conditions of 2- and 4-week injection of nalbuphine. The results obtained are indicative of the relationship between the depth of cerebellar cortex structural transformations and morphometric indices of the hemomicrocirculatory bed.

**Key words:** cerebellar cortex, hemomicrocirculatory bed, structure, Nalbuphine, rat.

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University (Lviv)

Надійшла 21.01.2016 р.  
Рецензент – проф. Кривецький В.В. (Чернівці)