

УДК 611.348-0.18.73-019:615.212.7
DOI: 10.24061/1727-0847.16.1.2017.24

Ю.Я. Кривко, Н.І. Гресько

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

МІКРОСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СТІНКИ ОБОДОВОЇ КИШКИ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВПЛИВУ ОПОЇДУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. Особливе місце в структурі патології внутрішніх органів при опіювній наркоманії займають ураження органів травної системи. З метою визначення особливостей структури стінки ободової кишки, зумовлених введенням опію (налбуфіну), проведено дослідження на 24 статевозрілих білих щурах-самцях віком 4,5-5,0 міс і масою тіла 180-220 г. Для гістологічного дослідження зрізи стінки ободової кишки фарбували гематоксиліном та еозином. Препарати вивчали за допомогою мікроскопа Leica DM 2500 та фотографували за допомогою камери Leica DFC 450 C. Встановили, що перші ознаки порушення структури стінки ободової кишки з'являються вже через 2 тижд. перебігу експериментального впливу налбуфіну. Впродовж наступних 4 тижд. наростають дистрофічно-запальні зміни в стінці ободової кишки і проявляються набряком та поліморфноклітинною інфільтрацією оболонки досліджуваного органу, збільшенням кількості змінених епітеліоцитів, судини гіперемовані, переповнені агрегованими еритроцитами, інколи містять нейтрофільні гранулоцити та лімфоцити. Це засвідчує, що 6-тижневе введення налбуфіну в експерименті призводить до дезорганізації мікроструктури та ангіоархітекτονіки стінки ободової кишки.

Ключові слова: мікроструктура ободової кишки, опіюв, експеримент.

Сучасна медицина, на жаль, не може обійтись без застосування опіювдів, що є найбільш ефективними анальгетиками при хронічному болю та мають помірно виражену дію заспокоєння та ейфорії [1-3]. Проте всі вони породжують одну і ту ж медичну проблему – наркоманію, пов'язану з вживанням цих лікарських засобів [4, 5], а також порушення структурної організації органів [6-8]. Особливе місце у структурі патології внутрішніх органів при опіювній наркоманії посідають ураження органів травної системи [5, 9, 10]. Опіюв-індукована дисфункція кишки вміщує шлунково-кишкові симптоми, такі як: сухість у роті, нудота, блювання, здуття та біль у животі та опіюв-індуковані закрепи, які значно погіршують якість життя пацієнтів [11, 12]. Проте практично відсутні дослідження, присвячені особливостям структурної організації тканин ободової кишки внаслідок впливу опіюв.

Мета дослідження: з'ясувати особливості структурної організації стінки ободової кишки за умов тривалого введення налбуфіну в експерименті.

Матеріал і методи. Дослідження виконані на 24 білих щурах-самцях репродуктивного віку (4,5-5,0-місяців) масою тіла 180-220 г. Упродовж 6 тижд експериментальним тваринам щоденно

вводили внутрішньом'язово налбуфін у зростаючих дозах: I тижд. – 8 мг/кг, II тижд. – 15 мг/кг, III тижд. – 20 мг/кг, IV тижд. – 25 мг/кг, V тижд. – 30 мг/кг, VI тижд. – 35 мг/кг [13]. Контролем були 9 білих щурів, яким замість налбуфіну вводили 0,9% розчин хлориду натрію. Матеріал дослідження представлений гістопрепаратами стінки ободової кишки експериментальних тварин. Для гістологічного дослідження зрізи стінки ободової кишки фарбували гематоксиліном і еозином. Препарати вивчали за допомогою мікроскопа Leica DM 2500 та фотографували за допомогою камери Leica DFC 450 C при збільшеннях мікроскопа: об. x20, ок. x10; об. x40, ок. x10; об. x100, ок. x10.

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/ЄЕС (1986 р.), Закону України № 3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження", загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалені Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р).

© Кривко Ю.Я., Гресько Н.І., 2017

Результати досліджень та їх обговорення.

У нормі ободова кишка піддослідних тварин має типову будову. Стінка ободової кишки утворена слизовою оболонкою, підслизовим прошарком, м'язовою та серозною оболонками (рис. 1). У слизовій оболонці кишки розрізняють епітелій, власну і м'язову пластинки. Кишкові крипти своєю основою досягають м'язової пластинки слизової оболонки. Власна пластинка слизової оболонки утворена пухкою сполучною тканиною, що утворює тонкі прошарки між кишковими криптами, добре васкуляризована. М'язова пластинка слизової оболонки складається з двох шарів гладких міоцитів. Внутрішній шар утворений переважно циркулярно розташованими пучками гладких міоцитів. Зовнішній шар представлений пучками гладких міоцитів, орієнтованих частково поздовжньо, частково косо. Підслизовий прошарок містить кровоносні та лімфатичні судини, лімфоїдні елементи, які формують поодинокі лімфоїдні вузлики, підслизове нервово сплетення. М'язова оболонка добре розвинена, представлена двома шарами гладких м'язів: внутрішнім – циркулярним і зовнішнім – поздовжнім. Між зазначеними шарами м'язової оболонки є прошарок пухкої сполучної тканини, в якій проходять судини. Серозна оболонка вкриває ободову кишку зовні.

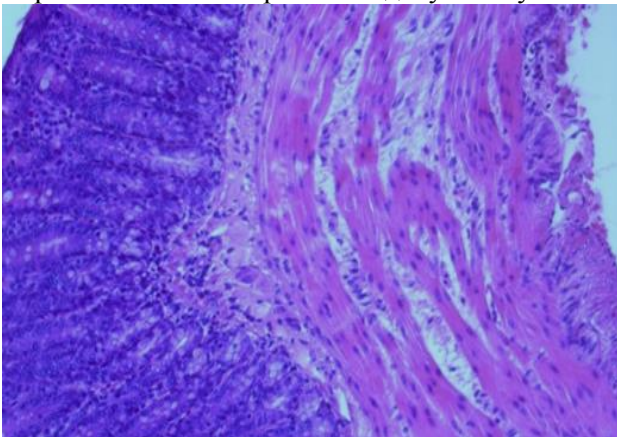


Рис. 1. Стінка ободової кишки білого щура в нормі. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофото. Зб.: об. x20, ок. x10

Уже через 2 тиж після введення налбуфіну виявлено структурні зміни стінки ободової кишки. Зокрема, на поверхні слизової оболонки збільшується кількість активних келихоподібних клітин та слизу. Просвіт кишкових крипт незначно розширений, окремі кишкові залози дезорганізовані та хаотично розміщені. Проте більшість кишкових крипт зберігає свою нормальну будову, подекуди поблизу їх основи виявлено фігури мітозів колоноцитів. У поодиноких кишкових залозах збільшується кількість малодифе-

ренційованих (камбіальних) епітеліоцитів. Виражені зміни спостерігаються у судинах гемомікроциркуляторного русла, зокрема судини власної пластинки слизової оболонки та підслизового прошарку розширені, переповнені еритроцитами, подекуди містять нейтрофільні гранулоцити та лімфоцити. У деяких капілярах спостерігається агрегація еритроцитів. Основна речовина сполучної тканини навколо гіперемованих судин дещо набухла, інфільтрована нейтрофільними гранулоцитами, лімфоцитами, еозинофільними гранулоцитами та гістіоцитами. Судини м'язової оболонки та підсерозного прошарку незначно розширені (рис. 2).

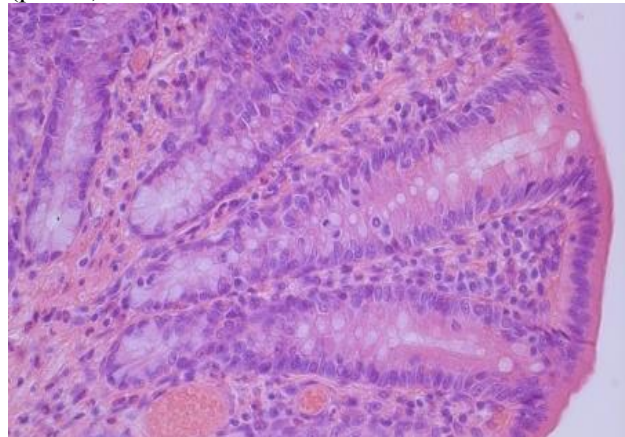


Рис. 2. Стінка ободової кишки білого щура через 2 тижд. введення налбуфіну. Мікрофото. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: об. x40, ок. x10

Після 4 тиж експерименту деструктивні зміни наростають, на поверхні слизової оболонки збільшується кількість активних келихоподібних клітин. У кишкових залозах збільшується кількість малодиференційованих (камбіальних) епітеліоцитів. Просвіт багатьох кишкових крипт розширений, особливо у верхній третині, заповнений надмірною кількістю слизу. У колоноцитах та келихоподібних клітинах розвиваються деструктивні зміни. Поодинокі лімфоїдні вузлики дещо збільшені в об'ємі, кількість клітинних елементів у них збільшується. Основна речовина сполучної тканини поблизу лімфоїдних вузликів інфільтрована лімфоцитами, нейтрофільними гранулоцитами, еозинофільними гранулоцитами та гістіоцитами. Виражені зміни реєструються і у судинах гемомікроциркуляторного русла, а саме в судинах власної пластинки слизової оболонки, підслизового прошарку і, в дещо меншій мірі, м'язової оболонки та підсерозного прошарку. Зокрема, судини власної пластинки слизової оболонки та підслизового прошарку розширені, переповнені еритроцитами, подекуди містять нейтрофільні гранулоцити та лімфоцити (рис. 3).

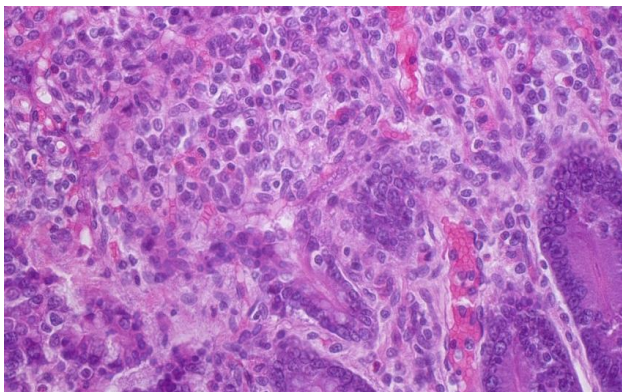


Рис. 3. Стінка ободової кишки білого щура через 4 тижд. введення налбуфіну. Мікрофото. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: об. x40, ок. x10

Через 6 тиж експерименту спостерігається наростання деструктивних змін колоноцитів, зокрема їх ядро ущільнюється, стає однорідно базофільним (пікнотичним), цитоплазма нерівномірно забарвлюється, розпадається на окремі частки. Окрім цього, подекуди спостерігаються альтеративні зміни келихоподібних клітин, що супроводжуються десквамацією зазначених клітин у просвіт кишки або у кишкові крипти (рис. 4).

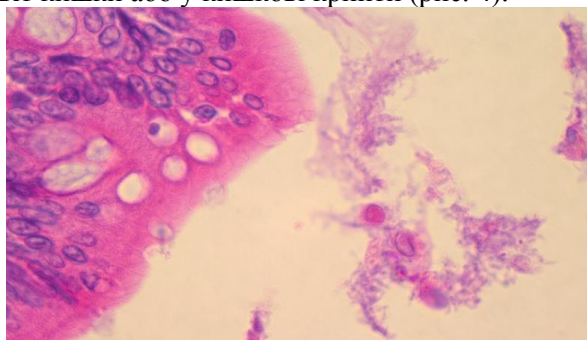


Рис. 4. Стінка ободової кишки білого щура через 6 тижд. введення налбуфіну. Мікрофото. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: об. x100, ок. x10

Гіперсекреція слизу є помірною і менш вираженою, ніж через 4 тиж експерименту, що може засвідчити про пригнічення захисних механізмів. Кишкові залози розміщені хаотично, дезорганізовані. У судинах власної пластинки слизової оболонки та підслизового прошарку дрібні вени та

венули, а в дещо меншій мірі, артерії та артеріоли гіперемовані, переповнені еритроцитами, інколи містять нейтрофільні гранулоцити, лімфоцити. В окремих капілярах відзначається агрегація еритроцитів, що засвідчує розвиток стазу. Поодинокі лімфоїдні вузлики дещо збільшені в об'ємі, гіперплазовані, кількість клітинних елементів у них зростає. Капіляри, що розташовуються поруч, переповнені кров'ю. Основна речовина сполучної тканини поблизу поодиноких лімфоїдних вузликів інфільтрована лімфоцитами та гістіоцитами. Судини м'язової оболонки та підсерозного прошарку також дещо розширені. Основна речовина сполучної тканини навколо них набрякла. Мезотелій переважно збережений.

Висновки. 1. Унаслідок проведеного експериментального дослідження встановлено, що вже через 2 тижд. після введення налбуфіну білим щурам у стінці ободової кишки виявили структурні зміни: збільшується кількість активних келихоподібних клітин, просвіт кишкових крипт розширений, окремі кишкові залози дезорганізовані та хаотично розміщені, спостерігаються явища мікроангіопатії. 2. Впродовж наступних 4 тижд. наростають дистрофічно-запальні зміни в стінці ободової кишки і проявляються набряком та поліморфноклітинною інфільтрацією оболонок стінки досліджуваного органа, збільшенням кількості змінених епітеліоцитів, судини гіперемовані, переповнені агрегованими еритроцитами, інколи містять нейтрофільні гранулоцити та лімфоцити. 3. Тривале застосування опіоїду зумовлює дезорганізацію структури ободової кишки та мікроциркуляторну дисфункцію, що відіграють важливу роль у розвитку кишкових патологій. Дані проведеного дослідження можуть бути використані у практичній медицині для профілактики, діагностики та лікування захворювань товстої кишки, зумовлених тривалим застосуванням опіоїдів.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо перспективним подальше дослідження стінки ободової кишки з вивченням віддалених результатів впливу опіоїдів.

Список використаної літератури

1. Матешук-Вацеба Л.Р. Ультраструктурні зміни шкіри щурів при довготривалому впливі опіоїду / Л.Р. Матешук-Вацеба, І.С. Дісковський // *Акт. проблеми сучасної мед.: Вісн. Української мед. стоматолог. академії.* – 2014. – Т. 14, № 4(48). – С. 211-215.
2. Dorn S. Opioid-induced bowel dysfunction: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and initial therapeutic approach. / S. Dorn, A. Lembo, F. Cremonini // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – V. 2, № 1. – P 31-37.
3. Ghelardini C. The pharmacological basis of opioids. / C. Ghelardini, L. Di Cesare Mannelli, E. Bianchi // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* – 2015. – V. 12(3) – P. 219-221.
4. Бекесевич А.М. Вплив наркотичних середників на структурну організацію нервової тканини / А.М. Бекесевич // *Наук. вісн. Ужгородського ун-ту. Серія: Медицина.* – 2015. – Вип. 1(51). – С. 218-221.
5. Матешук-Вацеба Л.Р. Мікροструктурні зміни піднижньощелепної слинної залози за умов впливу опіоїду в експерименті / Л.Р. Матешук-Вацеба, М.М. Михалевич // *Вісн. проблем біолог. і мед.* – 2016. – № 1. – С. 305-308.
6. Бекесевич А.М. Морфологічні особливості структури кори мозочка щура в нормі та за умов тривалого впливу опіоїду / А.М. Бекесевич // *Запорозький*

мед. ж. – 2015. – № 3(90). – С. 82-85. 7. Вільхова І.В. Морфологічні зміни ниркового тільця при дво-, чотири- та шестититижневому впливі налбуфіну (експериментальне дослідження) / І.В. Вільхова // Укр. морфолог. альманах. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 13-16. 8. Підвальна У.Є. Структурні особливості судинної оболонки очного яблука за умов довготривалого опіоїдного впливу в експерименті / У.Є. Підвальна // Вісн. Укр. мед. стоматолог. академії. – 2014. – Т. 14, № 4(48). – С. 209-212. 9. Логаш М.В. Патоморфологічні зміни печінки щура під впливом опіоїду на мікро структурному рівні / М.В. Логаш // Вісн. проблем біолог. і мед. – 2016. – № 2. – С. 177-184. 10. Попик П.М. Особливості мікроструктури підшлункової залози білого щура за умов впливу опіоїду / П.М. Попик // Вісн. проблем біолог. і мед. – 2014. – № 3. – С. 310-313. 11. Гресько Н.І. Структурна перебудова стінки товстої кишки за впливу чинників зовнішнього та внутрішнього середовищ / Н.І. Гресько // Вісн. проблем біолог. і мед. – 2016. – № 2(2). – С. 58-61. 12. Leppert W. Emerging therapies for patients with symptoms of opioid-induced bowel dysfunction / W. Leppert // Drug. Des. Devel. Ther. – 2015. – Vol. 9. – P. 2215-2231. 13. Пат. № 76564 У Україна, МПК А 61 К 31/00 Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів / заявники: Р.М. Онисько, Є.В. Пальтов, В.Б. Фік, І.В. Вільхова, Ю.Я. Кривко, Н.Я. Якимів, О.С. Фітькало; патенто-власник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № u201207124; заявл. 12.06.2012; опубл. 10.01.2013; Бюл. №1.

МИКРОСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕ- НКИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ОПИОИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. Особое место в структуре патологии внутренних органов при опиоидной наркомании занимают поражения органов пищеварительной системы. С целью определения особенностей структуры стенки ободочной кишки, обусловленных введением опиоида (налбуфина), провели исследование на 24 половозрелых белых крысах-самцах в возрасте 4,5-5,0 месяцев и массой тела 180-220 г. Для гистологического исследования срезы стенки ободочной кишки окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты изучали с помощью микроскопа Leica DM 2500 и фотографировали с помощью камеры Leica DFC 450 C. Установили, что первые признаки нарушения структуры стенки ободочной кишки появляются уже через 2 недели экспериментального воздействия налбуфина. В течение эксперимента на протяжении следующих 4 недель увеличиваются дистрофически-воспалительные изменения в стенке ободочной кишки и проявляются отеком и полиморфноклеточной инфильтрацией оболочки исследуемого органа, увеличением количества измененных эпителиоцитов, сосуды гиперемизированы, переполнены агрегированными эритроцитами, иногда содержат нейтрофильные гранулоциты и лимфоциты. Это свидетельствует, что 6-недельное введение налбуфина в эксперименте приводит к дезорганизации микроstructures и ангиоархитектоники стенки ободочной кишки.

Ключевые слова: микроструктура ободочной кишки, опиоид, эксперимент.

MICROSTRUCTURAL CHANGES OF THE COLON WALL UNDER PROLONGED OPI- OIDS EXPOSURE IN EXPERIMENT

Abstract. A special place in the structure of pathology of the internal organs in case of opioid addiction is occupied by lesions of the digestive system. In order to determine the structural features of the colon wall caused by the introduction of an opioid (nalbuphine) the investigations on 24 mature white male rats aged 4.5-5.0 months and body weight 180-220 g was carried out. The research material was presented by histological specimens of the colon wall of the experimental animals. Sections of the colon wall for histological examination were stained with hematoxylin and eosin. Specimens were studied with the help of the microscope Leica DM 2500 and photographed with the help of the camera Leica DFC 450C. The first signs of disorders in the structure of the rat's colon have been detected already after 2 weeks of the experimental injection of nalbuphine. During the experiment the next 4 weeks dystrophic-inflammatory changes in the walls of the colon increased and they were manifested by swelling and polymorphocellular infiltration in the layer of the investigated organ, increasing number of modified epithelial cells, hyperemic blood vessels, full of aggregated red blood cells sometimes contain neutrophilic granulocytes and lymphocytes. It is indicative of the fact that 6-week administration of nalbuphine in the experiment leads to disorganization of the microstructure and angiarchitectonics of the colon wall.

Key words: microstructure of the colon, opioid, experiment.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv)

Надійшла 27.01.2017 р.
Рецензент – проф. Олійник І.Ю. (Чернівці)