УДК 611.428+612.428:599.23:612.014.46"405":615.212.7
DOI: 10.24061/1727-0847.17.1.2018.6

А.С. Головацький, О.О. Валько, К.С. Волков*, С.Б. Крамар*
*Кафедра анатомії людини та гістології (зав. – доц.. М.Ю. Кочмарь) медичного факультету ДВНЗ "Ужгородський національний університет"; *кафедра гістології та ембріології (зав. – проф. К.С. Волков) ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"*

СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ЛІМФОЇДНИХ ВУЗЛИКІВ КЛУБОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ У ДИНАМІЦІ ХРОНІЧНОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ

Резюме. У даній статті представлене електронномікроскопічне дослідження структурних компонентів лімфоїдних вузликів клубових лімфатичних вузлів білих щурів-самців репродуктивного віку при шеститижневій дії на них опіоїду налбуфіну. Налбуфін тваринам вводили щоденно, упродовж шести тижнів, поступово (щотижня) збільшуючи дозу препарату, для формування моделі фізичної опіоїдної залежності, згідно з патентом України № 76564 U «Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів». Експерименти над тваринами проводили з дотриманням положень біоетики. Встановлено, що субмікроскопічні зміни лімфоїдних вузликів клубових лімфатичних вузлів відбуваються вже на ранніх термінах дії налбуфіну (через 1–2 тижні) – появляються поодинокі клітини лімфоїдного ряду з ознаками деструкції, збільшенням об'єму ретикулоендотеліоцитів, у яких виявляються деструктивно змінені органели; цитоплазма макрофагів містить первинні лізосоми і крупні фагосоми різної електронної щільності. Через 3–4 тижні введення налбуфіну деструктивні зміни в лімфоїдних клітинах наростають. А подальше введення налбуфіну до шести тижнів поглиблює патологічні зміни на субмікроскопічному рівні: зменшується кількості лімфобластів з ознаками мітозу, збільшується кількість лімфоцитів зі значними змінами ядер та пошкодженими органелами в цитоплазмі клітин, що призводить до появи клітин лімфоїдного ряду з явищами преапоптозу та апоптозу; збільшуються міжклітинні простори. Через один тиждень після відміни препарату налбуфіну відновлення клітин структурних компонентів лімфоїдних вузликів на субмікроскопічному рівні не відбувається, що засвідчує про незворотні процеси в лімфатичних вузлах при тривалій шеститижневій дії налбуфіну.

Ключові слова: лімфатичний вузол; лімфоїдний вузлик; лімфоцит; налбуфін; щур; субмікроскопічні зміни.

Імунна система людини об'єднує органи і тканини, що забезпечують захист організму від дії чужорідних клітин, різних фізичних і хімічних чинників, що надходять із зовнішнього середовища [1]. Важлива роль у цій системі належить лімфатичним вузлам (вторинні лімфоїдні органи), які забезпечують антигензалежну проліферацію та диференціацію субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, беручи участь у формуванні реакцій клітинного та гуморального імунітету [2].

Погіршення екологічних і соціальних умов, вплив несприятливих факторів довкілля, значне зростання наркозалежних осіб призводить до погіршення імунологічного статусу людини [3]. Проблема наркоманії за останні роки значно загострилася [4], що змушує науковців ретельно вивчати вплив наркотичних речовин на органи та системи організму. Широке застосування наркотичних анальгетиків у клініці, зокрема опіоїдів, з лікувальною метою та неконтрольоване їх вживання наркозалежними особами підкреслює актуальність цієї наукової проблеми [5, 6]. Опіоїди – наркотичні анальгетики, представником цієї групи є налбуфін – напівсинтетичний опіоїд, похідний фенантрена [7].

Досліджено вплив опіоїдів на серце, підшлункову залозу, язик, шкіру, мозочок тощо [8-10] та первинний лімфоїдний орган – тимус [11]. Встановлені зміни відносних площ структурних компонентів клубових лімфатичних вузлів при двотижневому та чотиритижневому впливі налбуфіну [12]. У науковій літературі відсутні дані щодо субмікроскопічних змін структурних компонентів лімфатичних вузлів внаслідок дії на організм опіоїдів, тому проведення такого дослідження є актуальним.

© Головацький А.С., Валько О.О., Волков К.С., Крамар С.Б., 2018

Мета дослідження: встановити динаміку структурних субмікроскопічних змін лімфоїдних вузликів кіркової речовини клубових лімфатичних вузлів при тривалому шеститижневому впливі налбуфіну на організм білих щурів-самців репродуктивного віку та через один тиждень після його відміни.

Матеріал і методи. *Експериментальне дослідження виконано на 52 безпородних білих щурах-самцях репродуктивного віку (1,5 місячних) з початковою масою 140–150 г.*

Піддослідні тварини розподілені на 8 груп: 1 група – 5 інтактних щурів; 2 група – 5 особин, яким вводили налбуфін щоденно протягом 1 тижня у дозі 8 мг/кг; 3 група – 5 щурів, яким дозу налбуфіну впродовж другого тижня збільшили до 15 мг/кг; 4 група – 5 особин, яким дозу налбуфіну впродовж третього тижня збільшили до 20 мг/кг; 5 група – 5 особин, яким дозу налбуфіну впродовж четвертого тижня збільшили до 25 мг/кг; 6 група – 5 тварин, яким дозу налбуфіну протягом п'ятого тижня збільшили до 30 мг/кг; 7 група – 5 щурів, яким дозу налбуфіну протягом шостого тижня збільшили до 35 мг/кг; 8 група – 5 особин – тиждень після відміни препарату. Контролем обрано 12 білих щурів-самців репродуктивного віку, котрим замість налбуфіну щодня ідентично вводили відповідно 0,9 % розчин хлориду натрію. Налбуфін вводили щоденно, протягом шести тижнів, внутрішньом'язово в праву сідничну ділянку, за вище вказаною схемою згідно з патентом № 76564 U «Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів» [13].

Експериментальних тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, відповідно до угоди від 18.11.2013 року про співробітництво між кафедрою нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та кафедрою анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету. Експерименти проводили згідно з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), Директивами Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Законом України №3447-І «Про захист тварин від жорсткого поводження», «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухвалених І Національним конгресом України з біоетики (2001).

Клубові лімфатичні вузли забирали під час знечулення піддослідних тварин внутрішньоочеревним наркозом тіопенталом натрію (з розрахунку 25мг/кг). Шматочки лімфатичних вузлів об'ємом 1–1,5 мм³ фіксували 1,5 % розчином чотириоксиду осмію в 0,2 М розчині какодилату натрію при pH 7,2 протягом 2–2,5 годин на холоді. Після цього зразки органа зневоднювали в зростаючих концентраціях етилового спирту (50˚, 70˚, 90˚, 100˚) по 30 хвилин у кожному та пропіленоксиді 10 хвилин, заливали у суміш епоксидних смол та полімеризували 24 години в термостаті при 60˚С. Зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП–6М за допомогою алмазного ножа (ДІАТОМ) та проводили подвійне контрастування за Рейнольдсом та уранілацетатом. За допомогою електронного трансмісійного мікроскопа ТЕМ–100 досліджували зрізи клубових лімфатичних вузлів та фотодокументували їх за допомогою цифрової камери SONY–H9.

Результати дослідження та їх обговорення. За короткотривалого введення налбуфіну впродовж одного та двох тижнів електронномікроскопічно встановлено, що в зародкових центрах вторинних лімфоїдних вузликів наявні великі В-лімфоцити (лімфобласти) у стані мітотичного поділу з характерною спіралізацією хромосом та відсутністю ядерної оболонки. Навколо лімфобластів розташовані середні і малі лімфоцити, але більшість середніх і малих лімфоцитів міститься у плащовій зоні лімфолоїдного вузлика. Вони мають типову будову, проте частині клітин властиві ознаки деструкції: пікнотично змінені ядра, каріоплазма містить крупні осміофільні грудки гетерохроматину, у цитоплазмі спостерігаються пошкоджені органели, вони набряклі, зі світлим матриксом, мітохондрії втрачають кристи (рис. 1).

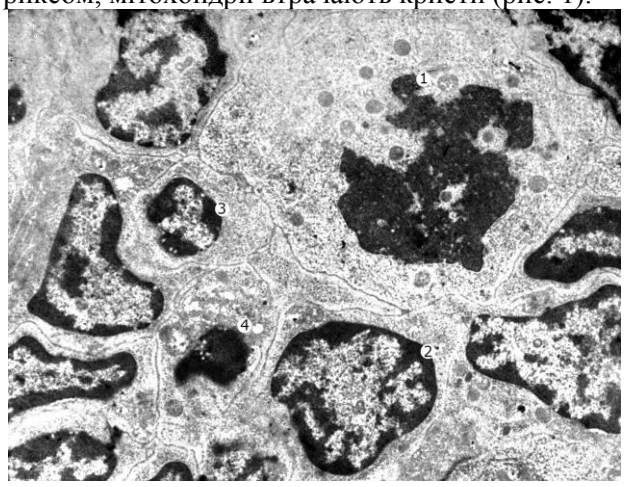

Рис.1 Ультраструктура зародкового центру лімфоїдного вузлика клубового лімфатичного вузла білого щура-самця через один тиждень дії налбуфіну: 1 – лімфобласт у стані мітотичного поділу; 2 – середній В-лімфоцит; 3 – малий В-лімфоцит; 4 – деструктивно змінений малий В-лімфоцит. Зб.: ×6000

В лімфоїдних вузликах також наявні макрофаги. Їх цитоплазма містить первинні лізосоми і крупні фагосоми різної електронної щільності, ядра мають різну форму, залежно від площі перерізу та функціонального стану (рис. 2).

У ранні терміни дії налбуфіну для ретикулоендотеліоцитів характерним є зростання площі їхнього тіла і відростків. Ядро цих клітин збільшене, ядерна оболонка утворює інвагінації, перинуклеарні простори невеликі, у каріоплазмі переважає еухроматин. Органел у цитоплазмі небагато, частина їх деструктивно змінена.

За тривалого введення експериментальним тваринам налбуфіну упродовж трьох та чотирьох тижнів у лімфоїдних вузликах клубових лімфатичних вузлів відбуваються значні зміни ультраструктурних компонентів. У зародкових центрах зменшується кількість лімфобластів, у більшості з них ядра мають округло-овальну форму, а їхня площа є значно меншою, ніж у тварин попередніх експериментальних груп. У каріоплазмі рідко спостерігаються ядерця та мало рибосомальних гранул. У цитоплазмі наявні світлі безструктурні ділянки, значно пошкоджені мітохондрії, вони гіпертрофовані, набряклі, з електронносвітлим матриксом та зруйнованими кристами, тому частина їх має вигляд крупних вакуолей.

Змін зазнають також середні і малі В-лімфоцити, збільшується їхня кількість з ознаками апоптозу та преапоптозним станом. Наявні лімфоцити з мікроядрами, у яких майже всю площу займає конденсований хроматин. Гетерохроматин заповнює значну площу ядра, ядерця не спостерігаються. Така структурна перебудова ядер відповідає преапоптозному стану (рис. 3).

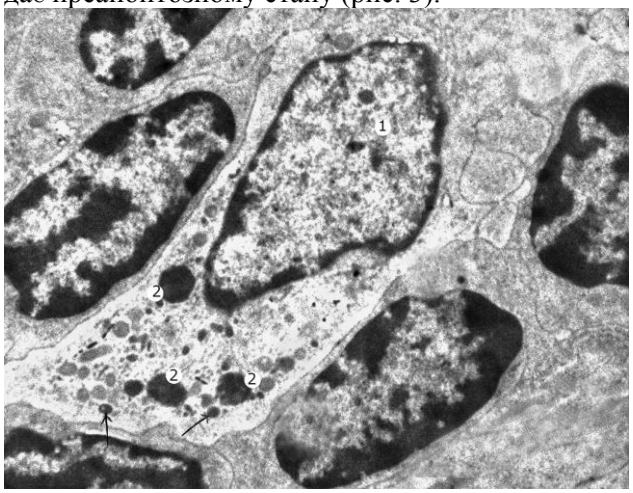

Рис. 2. Ультраструктура плащової зони лімфоїдного вузлика клубового лімфатичного вузла білого щура-самця через два тижні дії налбуфіну. Ядро макрофага (1) та фагоцитований матеріал у цитоплазмі макрофага (2), лізосоми в цитоплазмі макрофага (стрілки). Зб.: ×7000

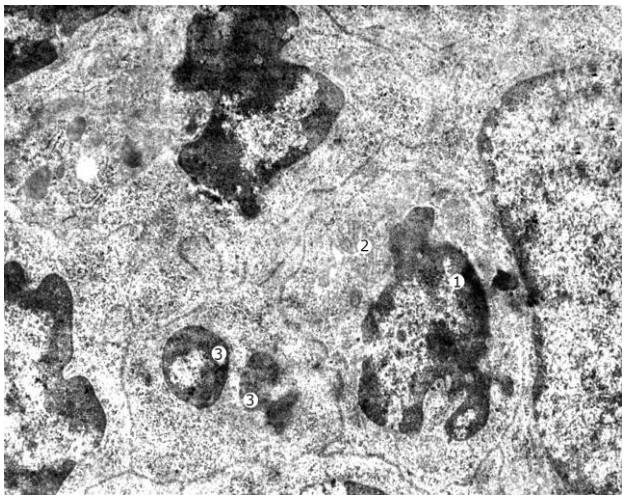

Рис. 3. Ультраструктура плащової зони лімфоїдного вузлика клубового лімфатичного вузла білого щура-самця через три тижні дії налбуфіну. Ядро (1) та цитоплазма (2) середнього В-лімфоцита; 3 – мікроядра в апоптозному лімфоциті. Зб.: ×8000

У цитоплазмі більшості макрофагів наявні крупні фагосоми, що мають різну електронну щільність. Вони зонально розташовані та є фрагментами пошкоджених лімфоцитів. Ядра макрофагів зменшені за розмірами, гетерохроматин у них розташований маргінально.

Суттєво змінюється ультраструктура ретикулоендотеліоцитів: зростає електронна щільність цитоплазми, органели в ній пошкоджені, особливо мітохондрії. Відростки клітин витончені, розташовані між зміненими лімфоцитами (рис. 4). Довготривале введення налбуфіну упродовж п'яти і шести тижнів піддослідним тваринам поглиблює патологічні субмікроскопічні зміни клубових лімфатичних вузлів. Пошкодження ультраструктури клітин та явище апоптозу характерне

Рис. 4. Ультраструктура плащової зони лімфоїдного вузлика клубового лімфатичного вузла білого щура-самця через чотири тижні дії налбуфіну. Ядро (1), цитоплазма (2) та відросток (3) ретикулоендотеліоцита; 4 – пікнотичне ядро лімфоцита. Зб.: ×6000

для всіх субпопуляцій лімфоцитів. У зародковому центрі лімфоїдних вузликів спостерігаються В-лімфобласти, ядра яких у стані каріорексису. Глибокі інвагінації ядерної оболонки призводять до фрагментації з утворенням осміофільних фрагментів ядра, ядерні мембрани стають нечіткими. Трапляються просвітлені, безструктурні ділянки цитоплазми, окремі гіпертрофовані зі світлим матриксом мітохондрії (рис. 5).

Серед малих і середніх лімфоцитів плащової зони лімфоїдного вузлика трапляються лімфоцити зі значними змінами ядер – глибокі інвагінації ядерної оболонки, значна електронна щільність нуклеоплазми. Такі зміни відображають їх відповідь на тривале введення опіоїду (рис. 6). Макрофаги нагромаджують у цитоплазмі пошкоджені структури клітин внаслідок активного фагоцитозу.

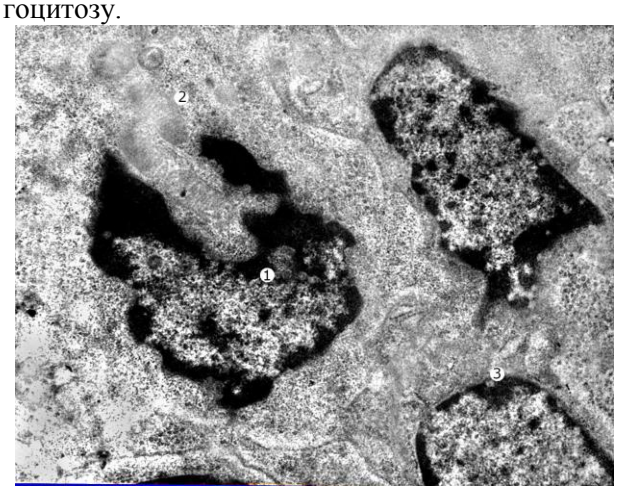

Рис. 5. Ультраструктура зародкового центру лімфоїдного вузлика клубового лімфатичного вузла білого щура-самця через п'ять тижнів дії налбуфіну. Змінене ядро (1) та цитоплазма (2) лімфобласта; 3 – середній В-лімфоцит. Зб.: ×8000

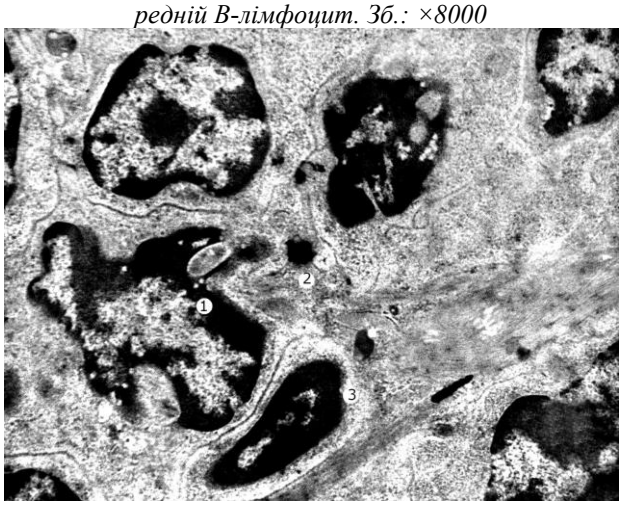

Рис. 6. Ультраструктура плащової зони лімфоїдного вузлика клубового лімфатичного вузла білого щура-самця через шість тижнів дії налбуфіну. Змінене ядро (1) та цитоплазма (2) середнього В-лімфоцит; 3 – малий В-лімфоцит. Зб.: ×6000

Субмікроскопічно спостерігаються значно змінені ядра ретикулоендотеліоцитів. Вони мають глибокі інвагінації ядерної оболонки, електронносвітлу нуклеоплазму. Дистрофічні зміни цитоплазми характеризуються набряком, нерівномірним потовщенням канальців гранулярної ендоплазматичної сітки, їх фрагментацією з утворенням вакуолеподібних структур. У потовщених відростках наявні електронносвітлі безструктурні ділянки цитоплазми. Збільшуються міжклітинні простори та відзначається осміофільний матеріал у них. Наявні ділянки порушення цілісності плазмолеми лімфоцитів, тому вони нечітко контуровані (рис. 7).

Через один тиждень після відміни налбуфіну патологічні зміни ультраструктурних компонентів лімфоїдних вузликів лімфатичних вузлів не прогресують, але їхнє відновлення незначне. У плащовій зоні лімфоїдного вузлика спостерігаються апоптозно змінені лімфоцити, у їхній цитоплазмі наявні мікроядра з осміофільною каріоплазмою. Відзначаються електронносвітлі ділянки цитоплазми та розширені міжклітинні простори, у яких є осміофільні невеликі, неправильної форми включення (рис. 8), що відображає мембранну патологію.

У цитоплазмі макрофагів спостерігається фагоцитований матеріал, наявні пошкоджені структури у вигляді включень різної електронної щільності і розмірів, проте їх менше, ніж у тварин з тривалим шеститижневим введенням налбфіну. Зміненими залишаються ретикулоендотеліоцити. Їхні ядра мають неправильну форму та значні інвагінації ядерної оболонки. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, фраг ментовані з утворенням вакуолеподібних структур.

Рис. 7. Ультраструктура плащової зони лімфоїдного вузлика клубового лімфатичного вузла білого щура-самця через шість тижнів введення налбуфіну: 1 – ядро ретикулоендотеліоцита; 2 – відросток ретикулоендотеліоцита; 3 – розширений міжклітинний простір. Зб.: ×8000

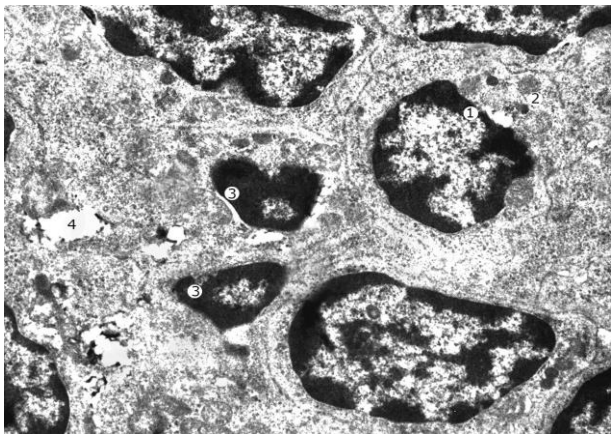

Рис. 8. Ультраструктура плащової зони лімфоїдного вузлика клубового лімфатичного вузла білого щура-самця через один тиждень після відміни налбуфіну. Ядро (1) та цитоплазма (2) середнього В-лімфоцита; 3 – мікроядра в апопоптозному лімфоциті, 4 – розширений міжклітинний простір. Зб.: ×7000

Відростки клітин витончені, проникають між зміненими лімфоцитами.

Висновки. 1. Субмікроскопічні дослідження встановили, що в лімфоїдних вузликах клубових лімфатичних вузлів налбуфін викликає виражені зміни. Уже на ранніх термінах введення препарату виявляються клітини лімфоїдного ряду з ознаками деструкції: ядра пікнотично змінені, у цитоплазмі наявні пошкоджені органели. Цитоплазма макрофагів містить первинні лізосоми та фагосоми. Виявлено збільшення площі тіла і відростків ретикулоендотеліоцитів. 2. Тривале введення налбуфіну поглиблює деструктивні зміни структурних компонентів лімфоїдних вузликів. У зародковому центрі зменшується кількість лімфобластів. Збільшується кількість апоптично змінених малих і середніх лімфоцитів з апоптозом та клітин з преапоптозним станом, порушується ультраструктура ретикулоендотеліоцитів. 3. Довготривалий вплив налбуфіну на організм піддослідних тварин спричиняє тяжкі незворотні деструктивні зміни: явище апоптозу характерне для усіх субпопуляцій лімфоцитів. Лімфобласти зародкових центрів містять ядра в стані каріорексису. Значно змінені ядра ретикулоендотеліоцитів, ядерна оболонка утворює значні інвагінації. Міжклітинні простори розширені, наявні ділянки порушеної цілісності плазмолеми лімфоцитів. Через один тиждень після відміни препарату налбуфіну субмікроскопічні зміни у структурних компонентах лімфоїдних вузликів клубових лімфатичних вузлів майже не зменшуються, що засвідчує про незворотні зміни структур органа.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити особливості перебудови судин гемомікроциркуляторного русла та цитоархітектоніку клубових лімфатичних вузлів під час довготривалого опіоїдному впливі.

Список використаної літератури

1. Macpherson AJ, Smith K. Mesenteric lymph nodes at the center of immune anatomy. J Exper Medicine. 2006;203(3):497-500.

2. Гуменюк НА, Казмирчук ВЕ. Дисфункция иммунной системы: состояние и заболевания. Doctor. 2006;6:19-24.

3. Elmore SA. Histopatholigy of the Limph Nodes. Toxicol Pathology. 2006;34(5):425-54.

4. Аналітично статистичний довідник 1990–2008 рр. Епідемія алкоголізму та наркотикоманії в дзеркалі медичної статистики МОЗ України. Х: Плеяда; 2009. 168 с.

5. Ардашкин АП, Куриленко МИ. Характеристика наркотических, психотропных и лекарственных веществ, применяемых в немедицинских целях (по даным судебно-медицинских исследований). Управление качеством медицинской помощи. 2013;1:87-91.

6. Джума КА, Стеченко ЛО, Притула ВМ, Чухрай СМ, Трофимова ІМ. Ультраструктура мезентеріальних лімфатичних вузлів та селезінки у щурів при допечінковій формі портальної гіпертензії. Світ медицини та біології. 2014;47(4):111-5.

7. Вільхова ІВ. Зміни структури ниркового тільця на різних термінах хронічного опіоїдного впливу. Світ медицини та біології. 2014;46(4):78-81.

8. Покотило ПБ. Зміни мітохондріального апарату кардіоміоцитів щурів на ранніх термінах хронічної опіоїдної інтоксикації. Світ медицини та біології. 2014;45(3):141-4.

9. Зінько АВ, Матешук-Вацеба ЛР. Вплив опіоїду на ультраструктуру променистого вінця кінцевого мозку в експерименті. Світ медицини та біології. 2014;47(4):78-81.

10. Кривенцов МА, Пикалюк ВС. Ультрамикроскопическая характеристика брыжеечных лимфатических узлов при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2008;7(4):56-60.

11. Гарапко ТВ, Головацький АС, Волков КС, Небесна ЗМ. Структурна реорганізація кіркової речовини

часточок загруднинної залози щурів при дії опіоїду. Вісник проблем біології та медицини. 2016;131(1):177-182.
12. Валько ОО, Головацький АС, Небесна ЗМ. Структурні зміни лімфатичних вузлів білих щурів при двотижневому та чотиритижневому опіоїдному впливі. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2017;56(2):10-7.
13. Онисько РМ, Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Кривко ЮЯ, Якимів НЯ, Фітькало ОС, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів. Патент України № 76564. 2013 Січ 10.

References

1. Macpherson AJ, Smith K. Mesenteric lymph nodes at the center of immune anatomy. J Exper Medicine. 2006;203(3):497-500.
2. Humenyuk NA, Kazmyrchuk VE. Dysfunktsyya ymmunnoy systemy: sostoyanye y zabolevanyya [Immune system dysfunction: condition and disease]. Doctor. 2006;6:19-24. (in Russian)
3. Elmore SA. Histopatholigy of the Limph Nodes. Toxicol Pathology. 2006;34(5):425-54.
4. Analitychno statystychnyy dovidnyk 1990-2008 rr. Epidemiya alkoholizmu ta narkotyko-maniyi v dzerkali medychnoyi statystyky MOZ Ukrayiny [Analytical statistical directory of 1990-2008. Epidemic of alcoholism and drug-mania in the mirror of medical statistics of the Ministry of Health of Ukraine]. Kharkiv: Pleyada; 2009. 168 p. (in Ukrainian)
5. Ardashkyn AP, Kurylenko MY. Kharakterystyka narkotycheskykh, psykhotropnykh y lekar-stvennykh veshchestv, prymenyaemykh v nemedytsynskykh tselyakh (po danym sudebno-medytsynskykh ysledovanyy) [Characteristics of narcotic, psychotropic and medicinal substances used for non-medical purposes (according to the data of forensic medical research)]. Upravlenye kachestvom medytsynskoy pomoshchy. 2013;1:87-91. (in Russian)
6. Dzhuma KA, Stechenko LO, Prytula VM, Chukhray SM, Trofymova IM. Ul'trastruktura mezenterial'nykh limfatychnykh vuzliv ta selezinky u shchuriv pry dopechinkoviy formi portal'noyi hipertenziyi [Ultrastructure of mesenteric lymph nodes and spleen in rats with pretechkin form of portal hypertension]. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2014;47(4):111-5. (in Ukrainian)
7. Vil'khova IV. Zminy struktury nyrkovoho til'tsya na riznykh terminakh khronichnoho opioyidnoho vplyvu [Changes in the structure of the renal organ in different terms of chronic opioid exposure]. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2014;46(4):78-81. (in Ukrainian)
8. Pokotylo PB. Zminy mitokhondrial'noho aparatu kardiomiotsytiv shchuriv na rannikh termi-nakh khronichnoyi opioyidnoyi intoksykatsiyi [Changes in the mitochondrial apparatus of cardiomyocytes in rats at early stages of chronic opioid intoxication]. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2014;45(3):141-4. (in Ukrainian)
9. Zin'ko AV, Mateshuk-Vatseba LR. Vplyv opioyidu na ul'trastrukturu promenystoho vintsya kintsevoho mozku v eksperymenti [The influence of the opioid on the ultrastructure of the radius of the finite vertebra in the experiment]. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2014;47(4):78-81. (in Ukrainian)
10. Kryventsov MA, Pykalyuk VS. Ul'tramykroskopycheskaya kharakterystyka bryzheechnykh lymfaticheskykh uzlov pry parenteral'nom vvedenyy ksenohennoy spynnomozhovoy zhydkosty [Ultramicroscopic characteristics of mesenteric lymph nodes in parenteral administration of xenogeneic cerebrospinal fluid]. Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurhiya. 2008;7(4):56-60. (in Russian)
11. Harapko TV, Holovats'kyy AS, Volkov KS, Nebesna ZM. Strukturna reorhanizatsiya kirkovoyi rechovyny chastochok zahrudnynnoyi zalozy shchuriv pry diyi opioyidu [Structural reorganization of the peptic substance of the lobules of the premolar gland of rats under the action of the opioid]. Visnyk problem biolohiyi ta medytsyny. 2016;131(1):177-182. (in Ukrainian)
12. Val'ko OO, Holovats'kyy AS, Nebesna ZM. Strukturni zminy limfatychnykh vuzliv bilykh shchuriv pry dvotyzhnevomu ta chotyrytyzhnevomu opioyidnomu vplyvi. [Structural changes in lymph nodes of white rats at two-week and four-week opioid exposure]. Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu, seriya Medytsyna. 2017;56(2):10-7. (in Ukrainian)
13. Onys'ko RM, Pal'tov YeV, Fik VB, Vil'khova IV, Kryvko YuYa, Yakymiv NYa, Fit'kalo OS, inventors; Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, assignee. Sposib modelyuvannya fizychnoyi opioyidnoyi zalezhnosti u shchuriv [Method for the simulation of physical opioid dependence in rats]. Patent of Ukraine № 76564. 2013 Jan 10. (in Ukrainian)

СУБМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФОИДНЫХ УЗЕЛКОВ ПОДВЗДОШНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ В ДИНАМИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОПИОИДНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Резюме. В данной статье представлено электронномикроскопическое исследование структурных компонентов лимфоидных узелков подвздошных лимфатических узлов белых крыс-самцов репродуктивного возраста при шестинедельном действии на них опиоида налбуфина. Налбуфин животным вводили ежедневно, на протяжении шести недель, постепенно (еженедельно) увеличивая дозу препарата, для формирования модели физической опиоидной зависимости, согласно патенту Украины № 76564 U «Способ моделирования физической опиоидной зависимости у крыс». Эксперименты над животными проводили с соблюдением положений биоэтики. Установлено, что субмикроскопические изменения лимфоидных узелков подвздошных лимфатических узлов происходят уже на ранних сроках действия налбуфина (через 1–2 недели) – появляются единичные клетки лимфоидного ряда с признаками деструкции, увеличением объема ретикулоендотелиоцитов, в которых оказываются деструктивно измененные органеллы; цитоплазма макрофагов содержит первичные лизосомы и крупные фагосоми различной электронной плотности. Через 3–4 недели введения налбуфина деструктивные изменения в лимфоидных клетках нарастают. А дальнейшее введение налбуфина до шести недель углубляет патологические изменения на субмикроскопическом уровне: уменьшается количество лимфобластов с признаками митоза, увеличивается количество лимфоцитов со значительными изменениями ядер и поврежденными органелами в цитоплазме клеток, что приводит к появлению клеток лимфоидного ряда с явлениями преапоптозу и апоптоза; увеличиваются межклеточные пространства. Через одну неделю после отмены препарата налбуфина восстановления клеток структурных компонентов лимфоидных узелков на субмикроскопическом уровне не происходит, что свидетельствует о необратимых процессах в лимфатических узлах при длительном шестинедельном действии налбуфина.

Ключевые слова: лимфатический узел; лимфоидный узелок; лимфоцит; налбуфин; крыса; субмикроскопические изменения.

SUBMICROSCOPIC CHANGES OF THE LYMPHOID NODULES IN THE ILIAC LYMPH NODES IN THE DYNAMICS OF CHRONIC OPIOID EXPOSURE

Abstract. The article represents the electron microscopic study of the structural components of lymphoid nodules of the iliac lymph nodes of albino male rats of a reproductive age with a six-week opioid nalbuphine effect on them. Nalbuphine was injected to animals daily, for six weeks, with a gradual weekly increase of the dose of the preparation, to form a model of physical opioid dependence, according to the Ukrainian Patent № 76564 U «Method for Modeling Physical Opioid Dependence in Rats». The experiments on the animals were carried out in compliance with bioethics. Submicroscopic changes of lymphoid nodules of the iliac lymph nodes were found to occur even at the early stages of the action of nalbuphine (after 1-2 weeks); single lymphoid cells appear with the signs of destruction and with the increased volume of reticular-endothelial cells with destructively altered organelles in them; the cytoplasm of macrophages contains primary lysosomes and large phagosomes of different electron density. After 3-4 weeks of nalbuphine administration destructive changes in the lymphoid cells increase. And further injection of nalbuphine up to six weeks makes pathological changes deeper on the submicroscopic level: the number of lymphoblasts with signs of mitosis decreases, the number of lymphocytes with significant changes in nuclei and organelle damaged in the cytoplasm of cells increases, leading to emergence of the cells of lymphoid series lymphocytes with such phenomena as pre-apoptosis and apoptosis; intercellular space increases. After one week of withdrawal from nalbuphine the cells of the structural components of lymphoid nodes on the submicroscopic level are not restored, which is indicative of irreversible processes in the lymph nodes during a long-term six-week effect of nalbuphine.

Key words: lymph node, lymphoid nodule, lymphocyte, nalbuphine, rat, submicroscopic changes.

Відомості про авторів:

Головацький А.С. – доктор медичних наук, заслужений працівник освіти України, професор кафедри анатомії людини та гістології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України.

Валько О.О. – асистент кафедри анатомії людини та гістології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України.

Волков К.С. – доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри гістології та ембріології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України.

Крамар С.Б. – кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри гістології та ембріології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України.

Information about authors:
Holovatskyi A.S. – Doctor of Medicine, Honored Education Worker of Ukraine, Professor of the Department of Human Anatomy and Histology, Faculty of Medicine, State Higher Education Establishment «Uzhhorod National University», Ministry of Education and Science of Ukraine.
Valko O.O. – Assistant of the Department of Human Anatomy and Histology of the Faculty of Medicine, State Higher Education Establishment «Uzhhorod National University», Ministry of Education and Science of Ukraine.
Volkov K.S. – Ph.D in Biology, Professor Habil., Head of the Depatment of Histology and Embryology, State Higher Education Establishment «I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University», Ministry of Education and Science of Ukraine.
Kramar S.B. – Ph.D in Biology, Senior Lecturer of the Depatment of Histology and Embryology, State Higher Education Establishment «I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University», Ministry of Education and Science of Ukraine.

Надійшла 12.12.2017 р.
Рецензент – проф. Олійник І.Ю. (Чернівці)