

## МІКРОСТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ МОЗОЛИСТОГО ТІЛА КІНЦЕВОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ОПІОЇДУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького (м. Львів)

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця)

lvatseba@gmail.com

Робота є фрагментом НДР «Структура органів та їх кровоносного русла в онтогенезі, під дією лазерного опромінення та фармацевтичних засобів, при порушеннях кровопостачання, реконструктивних операціях та цукровому діабеті» (№ державної реєстрації 0110U001854).

**Вступ.** Морфологія білої речовини кінцевого мозку залишається однією з найактуальніших проблем сучасної медичної науки, про що свідчить наявність великої кількості наукової фахової літератури, присвяченої дослідженню особливостей променистого вінця та мозолистого тіла за умов фізіологічної норми та при різних патологічних станах [7,11,12,13,14]. Широке використання наркотичних середників у клінічній практиці з метою отримання знеболювального та протизапального ефектів вимагає комплексного морфологічного дослідження особливостей структурної організації органів за умов впливу опіоїдів [3,5,6,9,15]. Можна передбачити негативну дію опіоїдів на нервову тканину [1,2,4,10]. Проте практично відсутні дослідження, присвячені особливостям мікроструктури мозолистого тіла кінцевого мозку за умов застосування опіоїдів.

Тому **метою дослідження** стало вивчення зміни мікроструктурної організації мозолистого тіла за умов шеститижневого введення налбуфіну в експерименті.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження виконані на 24 статевозрілих білих щурах-самцях, віком 3,5-5,0 місяців і масою тіла 160-180 г.

Експериментальні тварини розподілено на 3 серії: у першій серії (5 щурів) вивчено структуру мозолистого тіла білих щурів через 2 тижні введення налбуфіну, у 2 серії дослідів (5 щурів) вивчено зміни ангіоархітекτονіки та мікроструктури мозолистого тіла через 4 тижні перебігу експерименту, а в 3 серії дослідів (5 щурів) встановлено перебудову кровоносного русла та мікроструктури мозолистого тіла експериментальних тварин через 6 тижнів введення налбуфіну. Контролем слугували 9 білих щурів, яким вводили 0,9% розчин хлориду натрію.

Матеріал дослідження представлений гістологічними препаратами мозолистого тіла білих щурів. Для гістологічного дослідження зрізи фарбували гематоксиліном і еозином. Препарати вивчали та фотографували при збільшеннях мікроскопа: x120, x200, x400. Для фотографування мікропрепаратів використовували комп'ютерну систему «Aver Media».

Введення налбуфіну проводили внутрішньом'язово за наступною схемою: I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг, IV тиждень – 25 мг/кг, V тиждень – 30 мг/кг, VI тиждень – 35 мг/кг [8].

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.).

Результати досліджень та їх обговорення. Через 2 тижні експерименту нервові волокна мозолистого тіла контрольних тварин мають вигляд осьових циліндрів. Безмієлінові нервові волокна тонкі, нейроглія представлена астроцитами, довгі відростки яких оточують всі пучки нервових волокон, проникають в них і супроводжують кожне волокно. Мієлінові волокна значно ширші, кожен аксон обмежений плазматичною мембраною, до якої прилягає прошарок з олігодендроцитів. На поздовжньому розрі-

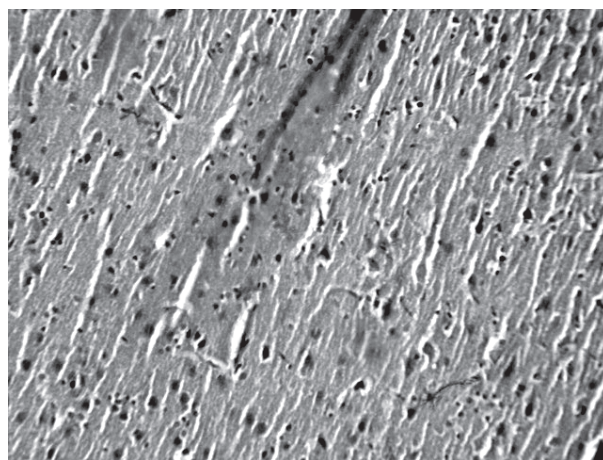


Рис. 1. Поздовжній зріз мозолистого тіла контрольного білого щура. Мікрофото. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x200.

зі мозолистого тіла ядра гліальних клітин розміщені рядами вздовж аксонів (**рис. 1**).

Нервові волокна мозолистого тіла лежать паралельно, чітко виразна лінійність будови нервових волокон. Пучки нервових волокон оточені тонким прошарком м'якої оболонки, яка утворює перегородки або септи. Септи багаті кровоносними судинами. При дослідженні мікроструктури стінки артеріоли мозолистого тіла білого щура встановлено, що вона має м'язовий тип будови. Внутрішня еластична мембрана артеріоли рівномірно звивиста, ендотелій розподілений рівномірно по всьому периметру. М'язовий шар побудований з циркулярно розміщених видовжених гладком'язових клітин. По периметру мікросудини розміщена зовнішня еластична мембрана. Просвіт артеріол круглої форми. Дослідження мікроструктури стінки венули показало, що вони мають тонку стінку, в якій дуже слабо диференціюються три оболонки. Ендотеліоцити рівномірно розміщуються по всьому периметру просвіту судини. Середня оболонка складається з декількох шарів гладком'язових клітин, між якими виявляються тонкі колагенові і еластичні волокна, які переплетені між собою. У деяких венулах виявляються клапани. Їх стулки оточені ендотелієм з усіх сторін та утворені тонким шаром сполучної тканини.

Через 2 тижні введення налбуфіну білим щурам зберігається паралельне розташування нервових волокон мозолистого тіла, ядра олігодендроцитів на поздовжніх зрізах розміщуються у вигляді рядів, що простягаються вздовж аксонів (**рис. 2**).

Проте виявлено ознаки набряку септ, збільшується кількість нейролемоцитів, макрофагів та фіброblastів, що є ознакою гліозу. Виразними в цей термін експерименту є зміни зі сторони ланок гемомікроциркуляторного русла мозолистого тіла. Артеріоли та капіляри переважно розширені. Спостерігається незначний набряк ендотелію.

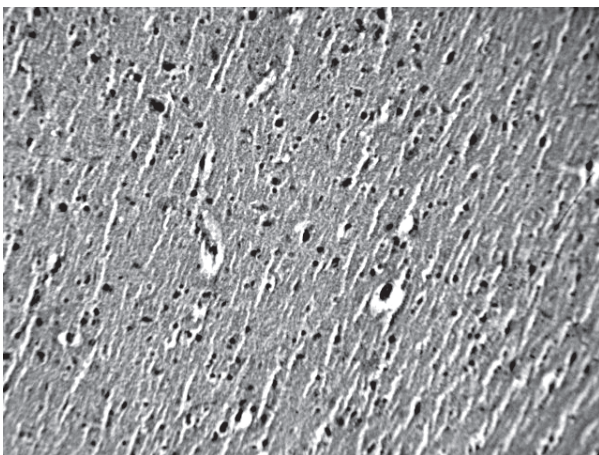
Через 4 тижні перебігу експерименту виявляється порушення чіткої структурності мозолистого тіла (**рис. 3**), зокрема втрачається виразна ліній-

ність будови нервових волокон, спостерігається також набряк аксоплазми.

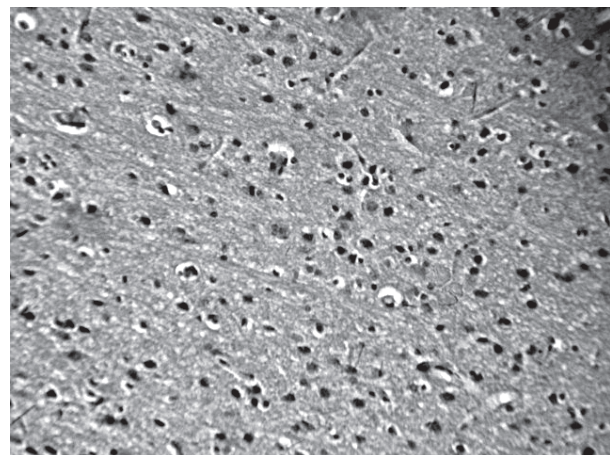
В деяких нервових волокнах визначається стоншення мієлінової оболонки, випини та інвагінації мієлінової оболонки, але неперервність її залишається збереженою. Спостерігається потовщення септ, що особливо чітко видно на поперечних зрізах мозолистого тіла, що викликане, очевидно, розвитком склеротичних явищ та ангиоматозом. Просвіт артеріол нерівномірний. Вже на цьому терміні експерименту спостерігається дилатація судин з явищами повнокрів'я. Стінки артеріол і капілярів гомогенно потовщені за рахунок їх плазматичного просякання. В просвіті венул виявлено явища сепарації крові на плазму та клітини крові. Периваскулярно виявляються дрібні лімфоцитарні інфільтрати. Виявляється гіперемія капілярів.

Через 6 тижнів введення налбуфіну втрачається впорядкованість структури мозолистого тіла, відбувається демієлінізація осьових циліндрів, фрагментація мієлінової оболонки. Відмічається також порушення орієнтації розташування гліальних елементів під кутом до осі нерва, набухання гліальних клітин та фіброblastів. Групування гліальних і сполучнотканинних клітин деформують малюнок мозолистого тіла (**рис. 4**).

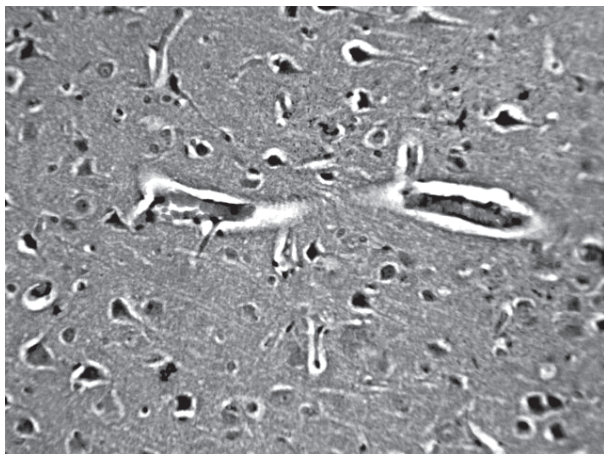
В септах мозолистого тіла на цьому етапі експерименту прогресують явища склерозу, спостерігається часткове відшарування м'якої мозкової оболонки, під якою на тлі набряку наявні вогнища діapedезу еритроцитів. На поперечному зрізі мозолистого тіла видно гідропічну вакуолізацію нервових волокон. Навколо астроцитів та олігодендроцитів з'являється світлий обвід, що свідчить про перичелюлярний набряк. Спостерігаються явища демієлінізації пучків нервових волокон, вогнищева проліферація клітинних елементів глії на тлі периваскулярного та перичелюлярного набряку. В септальних артеріолах та капілярах мозолистого тіла білого щура через 6 тижнів введення налбуфіну відбуваються морфологічні зміни, характерні для мікроангіопатії, стінки ланок гемомікроциркуля-



**Рис. 2.** Поздовжній зріз мозолистого тіла білого щура через 2 тижні введення налбуфіну. Мікрофото. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x200.



**Рис. 3.** Поздовжній зріз мозолистого тіла білого щура через 4 тижні введення налбуфіну. Мікрофото. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x200.



**Рис. 4.** Поздовжній зріз мозолистого тіла білого щура через 6 тижнів введення налбуфіну. Мікрофото. Забарвлення гематоксилином та еозином. 36.: x200.

торного русла потовщені, еозинофільні. Просвіти артеріол і венул дилатовані, стінки судин потовщені за рахунок їх плазматичного просякання у всіх ланках гемомікроциркуляторного русла. Виявляються явища гіалінозу артеріол, дрібні запальні інфіль-

трати, представлені макрофагоцитами та лімфоцитами. Спостерігаються явища гіперемії капілярів, ангіоматозу. Периваскулярно розташовані дрібні лімфоцитарні інфільтрати.

### **Висновки**

Перші ознаки порушення мікроструктури мозолистого тіла кінцевого мозку помітні через 2 тижні введення налбуфіну білим щурам. Впродовж наступних 4 тижнів в процесі перебігу експерименту патологічні зміни наростають і проявляються втратою лінійної впорядкованості розташування та гідропічною вакуолізацією нервових волокон, фрагментацією мієлінової оболонки, порушенням орієнтації та вогнищевою проліферацією гліальних клітин на тлі перичелюлярного набряку, потовщенням септ, розвитком ангіопатії септальних мікросудин, формуванням периваскулярних лімфоцитарних інфільтратів, відшаруванням м'якої оболонки мозку з утворенням вогнищ діapedезу еритроцитів.

### **Перспективи подальших досліджень**

Дані проведеного дослідження можуть бути використані у практичній медицині при діагностиці та лікуванні патологічних станів білої речовини кінцевого мозку, зумовленої тривалим застосуванням опіоїдів.

## Література

1. Бекесевич А.М. Морфометричний аналіз ангіоархітектоніки кори мозочка за умов впливу опіюду / А.М. Бекесевич // Світ медицини та біології. – 2014. – Т. 46, № 4. – С. 68-71.
2. Беловицкий О.В. Субмикроскопическая морфология головного мозга при алкогольно-морфинной интоксикации в эксперименте / О.В. Беловицкий // Тавр. мед.-биол. вестн. – 2010. – 13, № 1. – С. 13-16.
3. Давидович О.В. Фармакотерапія больового синдрому / О.В. Давидович, В.С. Копча, К.О. Маслій // Рациональная фармакотерапія. – 2011. – № 4 (21). – С. 66-68.
4. Лелевич С.В. Характеристика нейромедиаторных систем некоторых структур головного мозга крыс при морфиновой абстиненции / С.В. Лелевич, В.В. Лелевич, Е.М. Дорошенко // Вопросы наркологии. – 2009. – № 3. – С. 70-77.
5. Маміна О.О. Хіміко-токсикологічне дослідження наркотичних речовин в органах отруєних щурів / О.О. Маміна // Запорожский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С. 140-142.
6. Оболенский С.В. Роль и место опиоидного анальгетика Налбуфин в практике амбулаторной анестезиологии / С.В. Оболенский // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. – 2007. – № 4. – С. 155.
7. Обухов Д.К. Современные представления об эволюции конечного мозга позвоночных животных / Д.К. Обухов, Е.В. Обухова, Е.В. Пуцина // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 6. – С. 19-21.
8. Пат. № 76564 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. – №201207124; заявл. 12.06.2012; опубл. 10.01.2013, Бюл. № 1.
9. Радомский В.Т. Опыт применения Налбуфина при лучевом лечении метастазов в кости / В.Т. Радомский, Н.М. Серегина, И.И. Остапенко // Украинский медицинский альманах. – 2014. – № 3. – С. 82-84.
10. Фисенко В.П. Нейрохимические закономерности действия опиоидных анальгетиков на кору головного мозга / В.П. Фисенко // Бюл. эксперим., биол. и мед. – 2001. – Т. 132, № 7. – С. 4-12.
11. A comparison of microstructural maturational changes of the corpus callosum in preterm and full-term children: a diffusion tensor imaging study / H.M. Jo, H.K. Cho, S.H. Jang [et al.] // Neuroradiology. – 2012. – Vol. 54, № 9. – P. 997-1005.
12. Altered white matter integrity in the corpus callosum in fibromyalgia patients identified by tract-based spatial statistical analysis / D.J. Kim, M. Lim, J.S. Kim [et al.] // Arthritis. Rheumatol. – 2014. – Vol. 66, № 11. – P. 310-319.
13. Changes in subcortical white matter and corpus callosum volumes in patients with type 2 diabetes mellitus / Z.Y. Chen, J.F. Li, J. Sun, L. Ma // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 503-514.
14. Corpus callosum morphology: comparison of fresh brain, preserved brain and magnetic resonance imaging values / T. Gupta, B. Singh, K. Kapoor [et al.] // Anat. Sci. Int. – 2008. – Vol. 83, № 3. – P. 162-168.
15. 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.

УДК: 611.813:615.212.7]-018.1-08

### **МІКРОСТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ МОЗОЛИСТОГО ТІЛА КІНЦЕВОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ОПІОІДУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

**Зінько А. В., Костюк Г. Я.**

**Резюме.** З метою встановлення особливостей мікроструктури мозолистого тіла кінцевого мозку в динаміці шеститижневого впливу налбуфіну проведено дослідження на 24 статевозрілих білих щурах-самцях. Гістологічні зрізи мозолистого тіла фарбували гематоксилином та еозином за загальноприйнятною методикою.

Для фотографування мікропрепаратів використовували комп'ютерну систему «Aver Media». Результати дослідження свідчать, що на тлі введення налбуфіну впродовж шести тижнів у мозолистому тілі експериментальних тварин відбуваються морфологічні зміни його структурних компонентів, що проявляються втратою лінійної впорядкованості розташування та гідропічною вакуолізацією нервових волокон, фрагментацією мієлінової оболонки, порушенням орієнтації та вогнищевою проліферацією гліальних клітин на тлі перичелюлярного набряку, потовщенням септ, розвитком ангіопатії септальних мікросудин, формуванням периваскулярних лімфоцитарних інфільтратів, відшаруванням м'якої оболонки мозку з утворенням вогнищ діapedезу еритроцитів. Дані проведеного дослідження можуть бути використані у практичній медицині при діагностиці та лікуванні патології білої речовини кінцевого мозку, зумовленої тривалим застосуванням опіоїдів.

**Ключові слова:** кінцевий мозок, мозолисте тіло, мікроструктура, опіоїд, експеримент.

**УДК:** 611.813:615.212.7]-018.1-08

### **МИКРОСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА КОНЕЧНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ ОПИОИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Зинько А. В., Костюк Г. Я.**

**Резюме.** С целью установления особенностей микроструктуры мозолистого тела конечного мозга в динамике шестинедельного влияния налбуфина проведено исследование на 24 половозрелых белых крысах-самцах. Гистологические срезы мозолистого тела окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Для фотографирования микропрепаратом использовали компьютерную систему «Aver Media». Результаты исследования свидетельствуют, что на фоне введения налбуфина в течение шести недель в мозолистом теле экспериментальных животных происходят морфологические изменения его структурных компонентов, что проявляется потерей линейной упорядоченности расположения и гидрорической вакуолизацией нервных волокон, фрагментацией миєлінової оболонки, нарушением ориєнтації та очагової проліферації гліальних клітин на фоні перичелюлярного отека, утолщением септ, развитием ангиопатии септальных микрососудов, формированием периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов, отслоением мягкой оболочки мозга с образованием очагов діapedеза еритроцитів. Данные проведенного исследования могут быть использованы в практической медицине при диагностике и лечении патологии белого вещества конечного мозга, обусловленной длительным применением опіоїдів.

**Ключевые слова:** конечный мозг, мозолистое тело, микроструктура, опіоїд, експеримент.

**UDC:** 611.813:615.212.7]-018.1-08

### **MICROSTRUCTURAL ORGANIZATION OF THE CORPUS CALLOSUM OF THE FOREBRAIN UNDER THE INFLUENCE OF OPIOID IN EXPERIMENT**

**Zinko A. V., Kostyuk G. Y.**

**Abstract.** The widespread use of drugs in clinical practice for the purpose of anesthesia and for getting an anti-inflammatory effect requires a comprehensive morphological study of the peculiarities of structural organization of organs under the influence of opioids. The negative effect of opioids on the nervous tissue is expected. However, there are almost no investigations of the microstructural features of the corpus callosum of under the influence of opioids. The task of this investigation was to establish peculiarities of the structural organization of the corpus callosum of the telencephalon in the dynamics of the prolonged effect of Nalbuphine.

The study was carried out on 24 white male rats aged 3,5-5,0 months and weighing 160-180 g. Nalbuphine was intramuscularly injected to the experimental animals as follows: 1<sup>st</sup> week – 8mg/kg, 2<sup>nd</sup> week – 15 mg/kg, 3<sup>rd</sup> week – 20 mg/kg, 4<sup>th</sup> week – 25 mg/kg, 5<sup>th</sup> week – 30 mg/kg, 6<sup>th</sup> week – 35 mg/kg. 9 white rats to which 0.9% sodium chloride solution was injected served as the control group.

The research material was presented by histological specimens of the rats' telencephalon. The sections of the organs for histological examination were stained with hematoxylin and eosin. These specimens were studied and photographed with microscope magnification r120, r200, r400, computer system «Aver Media» was used for it. The results of investigations shows the morphological changes of the structure of corpus callosum under the long-term influence of opioid. Our studies have shown, that already after 2 weeks of injecting Nalbuphine to the white rats there appear the first signs of impairment of microstructure of corpus callosum. After 2 weeks of injecting Nalbuphine parallel arrangement of nerve fibers of the corpus callosum is saved. On longitudinal sections nuclei of oligodendrocytes are placed in a lines extending along axons. There are signs of septum edema. The number of neurolemmocytes, macrophages and fibroblasts increases and it is a sign of gliosis. There are noted expressive changes of corpus callosum hemomicrocirculatory bloodstream components on this term of experiment. Arterioles and capillaries are usually extended. There is a slight swelling of the endothelium. During next 4 weeks of the experiment pathological changes increase and manifest by loss of linear arrangement and hydropic vacuolization of nerve fibers, fragmentation of the myelin sheath, disorientation and focal proliferation of glial cells in the background of the pericellular swell, thickening of the septum, the development of angiopathy of septal microvessels, forming perivascular lymphocytic infiltrates, the detachment of the pia mater with the formation of foci діapedеза of red blood cells. The obtained results is the basis for further studies to be conducted by morphologists and clinicians with the objective of elaboration in the future of the new methods of prevention and treatment of pathology of the white matter caused by prolonged application of Nalbuphine.

**Keywords:** telencephalon, corpus callosum, microstructure, opioid, experiment.

*Рецензент – проф. Проніна О. М.  
Стаття надійшла 15.03.2016 року*