

DOI: 10.21802/artm.2020.4.16.82.

УДК 611.656.018.73[611.656.018.73:615.212.7]

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ МАТКОВОЇ ТРУБИ ЗА УМОВ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ НОРМИ ТА ШЕСТИТИЖНЕВОГО ВВЕДЕННЯ ОПОЇДУ

М.В. Подолук, Л.Р. Матешук-Вацеба

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, медичний факультет, кафедра нормальної анатомії, м. Львів, Україна,
ORCID ID: 0000-0003-3490-8976, e-mail: mariapodolyk1979@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0002-3466-5276, e-mail: lvatseba@gmail.com*

Резюме. Розуміння впливу опіоїдів на жіночі статеві органи є важливим для практичної медицини, оскільки надмірне вживання наркотичних середників викликає патологічні зміни в органах і тканинах і можна передбачити негативну дію «налбуфіну» на репродуктивну систему.

Мета дослідження: дослідити особливості ультраструктурної організації слизової оболонки маткової труби самки лабораторного щура в нормі та за умов тривалого впливу «налбуфіну».

Матеріали і методи дослідження. Дослідження виконані на 29 статевозрілих білих щурах-самках, віком 4,5–6,0 місяців і масою тіла 180–220, яких утримували у стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Ультраструктурні особливості слизової оболонки маткової труби самки щура в нормі досліджували на 5 тваринах. Експериментальні тварини поділено на три групи: першій групі піддослідних тварин вводили внутрішньом'язово «налбуфін» впродовж 2 тижнів; другій групі піддослідних тварин – впродовж 4 тижнів; третій групі – впродовж 6 тижнів. Контролем слугували 9 щурів-самок, яким вводили фізіологічний розчин. Застосовано метод електронної мікроскопії.

Результати дослідження. Отримані дані свідчать, що через два тижні введення «налбуфіну» виникають вже перші зміни ультраструктурної організації слизової оболонки маткової труби, особливо виразними були прояви ангіопатії гемомікроциркуляторного русла. Шеститижнєве введення «налбуфіну» викликало деструктивні та дегенеративні зміни всіх популяцій клітин у слизовій оболонці маткової труби самки лабораторного щура.

Висновки. Тривале введення опіоїду зумовлює незворотні деструктивні зміни слизової оболонки маткової труби самки щура, що проявляється явищами дезорганізації як ендотеліальних, так і епітеліальних клітин.

Ключові слова: епітелій, маткова труба, «налбуфін», експеримент.

Вступ. Світове вживання опіоїдів залишається на істотно високому рівні, а відсоток загальної популяції, яка зазнала дії опіоїдів, що відпускаються за рецептом, різко зріс за останнє десятиліття [1]. Опіоїди є загальноприйнятим варіантом знеболюючого арсеналу для лікування хронічного болю від помірного до сильного. Використання препаратів групи опіоїдів в медицині, зокрема «налбуфіну», а також проблеми, що пов'язані з їх використанням, привертають постійну увагу науковців [2, 3], а наслідки та випадки зловживання «налбуфіном» є предметом багатьох досліджень та публікацій [4, 5]. У зарубіжній літературі зустрічається чимало даних про значну тенденцію до поступового зниження народжуваності у всьому світі, тому велика увага приділяється виявленню чинників ризику, які впливають на репродуктивну функцію [6, 7]. У багатьох літературних джерелах трапляються відомості щодо значного негативного впливу опіоїдів на репродукцію чоловіків: зменшується кількість тестостерону, порушуються стадії сперматогенезу та функції статевих залоз, у підлітковою віці затримується статеве дозрівання [8, 9]. Розуміння впливу зловживання опіоїдами на репродуктивну функцію, фолікулярне середовище яєчника, сам овоцит, ендометрій

матки та маткових труб є маловідомим [10], однак зустрічаються дані щодо порушення репродуктивних функцій, менструального циклу, розвитку менопауз, спричинених тривалим вживанням опіоїдів [11]. Вживання опіоїдів вагітними жінками демонструє масштабну епідемію. Остаточний зв'язок між зловживанням опіоїдів та тератогенними ефектами не встановлений; однак у контрольних дослідженнях виявлено зв'язок між внутрішньоутробним впливом опіоїдів та ризиком виникнення вад серця, дефектів нервової трубки [12]. Фетотоксичні ефекти опіоїдів включають внутрішньоутробне обмеження росту, передчасні пологи, низьку масу тіла та внутрішньоутробну загибель плода. Після народження у новонароджених, які зазнали дії опіоїдів, існує ризик розвитку синдрому абстиненції новонароджених [13]. Хоча і недостатньо досліджені, деякі факти свідчать про те, що зловживання наркотичними речовинами, що викликають залежність, може негативно вплинути на репродуктивну функцію жінки, а саме суттєво збільшується ризик первинного трубного безпліддя, порушуються статеві функції, знижується лібідо [14].

Обґрунтування дослідження. Маткова труба – частина жіночого репродуктивного тракту, яка відіграє вирішальну роль у взаємодії матері з гамета-

ми та ембріонами. Вважається, що структура маткової труби регулює доступ сперми до овоцитів для регульованого запліднення [15]. Як для людей, так і для самок лабораторних білих щурів, для проходження овоцитів через маткову трубу до матки потрібно майже чотири дні [16]. Дефекти, пов'язані з цими процесами, можуть спричинити безпліддя, що мотивувало широкий спектр досліджень, які вивчають причини виникнення та способи лікування патологічних станів маткової труби. Як у вітчизняній так, і в зарубіжній літературі відсутні дані про кількісні і якісні зміни клітинного складу та гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки маткової труби при застосуванні опіоїдів, а також її подальшу здатність до виконання репродуктивної функції, що і зумовило мету нашого дослідження.

Мета роботи: дослідити та описати особливості ультраструктури слизової оболонки маткової труби самки білого лабораторного щура в нормі та за умов дво-, чотири- та шеститижневого впливу «налбуфіну».

Матеріали і методи. Дослідження виконані на статевозрілих білих щурах-самках, віком 4,5–6,0 місяців і масою тіла 180–220 г. Для моделювання тривалого впливу опіоїду застосовували запатентовану методику фізичної опіоїдної залежності в щурів, модельовану шляхом щоденного (1 раз на добу в однаковий проміжок часу) застосування наркотичного анальгетика. Експериментальні тварини розподілено на три групи: першій групі піддослідних тварин (5 щурів) вводили внутрішньом'язово «налбуфін» впродовж 2 тижнів (I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг); другій групі піддослідних тварин (5 щурів) вводили внутрішньом'язово «налбуфін» впродовж 4 тижнів (I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг, IV тиждень – 25 мг/кг); третій групі піддослідних тварин (5 щурів) вводили внутрішньом'язово «налбуфін» впродовж 6 тижнів (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]. Контролем слугували 9 білих щурів, яким вводили фізіологічний розчин. При виконанні роботи використовували метод електронної мікроскопії. Тварин виводили з експерименту через 2, 4 та 6 тижнів з моменту введення опіоїду через етаназію шляхом передозування діетилового ефіру. Відразу після смерті тварини здійснювався збір матеріалу. Фіксацію зразків проводили 1,5% розчином OsO₄ (Osmium Tetroxide. SPI – CHEM USA) в 0,2 М розчині какодилату натрію (Cacodylic acid Sodium salt. Fluka) при рН 7,2 впродовж 2–2,5 год. на холоді. Обезводнення в зростаючих концентраціях етилового спирту (50°, 70°, 90° і абсолютному) по 30 хв. в кожному. Проведення через пропіленоксид (Fluka) – 10 хв. Заливка зразків в епоксидні смоли Ерон–812 (Fluka) і полімеризація 24 год. в термостаті при 60° С. Зрізи готували на ультрамікромомі УМТП–6М з допомогою алмазного ножа (DIATOM). Контрастування зрізів в 1% розчині уранілацетату та в контрастері по Рейнольдсу. Переглядали зрізи з допомогою електронного трансмісійного мікроскопа TEM–100, збільшення на екрані мікроскопа x1000–124000. Фотог-

рафували з допомогою цифрової камери SONY–H9. Усіх тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерименти проведені відповідно до положення 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.). Стаття є частиною планової науково-дослідної роботи кафедр нормальної анатомії та оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Морфо-функціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операцій та ожирінні» (номер держреєстрації 0120U002129), яка виконується впродовж 2020–2024 рр.

Результати дослідження. При електронно-мікроскопічному дослідженні слизова оболонка маткової труби самки лабораторного білого щура в нормі представлена секреторними та війчастими клітинами (рис.1А). Секреторні (мікрворсинчасті) клітини, що розташовані поодинокі або групами, мають овальну форму, містять електронно-щільні гранули, їх вільна поверхня вкрита дрібними цитоплазматичними відростками (мікрворсинками), які, як правило, мають однакову ширину, але різну довжину, розміщені відносно рівномірно. Плазматична мембрана, що покриває поверхню секреторних клітин, неперервно переходить у плазматичну мембрану, яка покриває мікрворсинки. На поперечних зрізах мікрворсинок візуалізується аксонема, утворена центральними мікрофібрилами, навколо яких у вигляді кільця розміщені периферичні мікрофібрили. В секреторних клітинах цитоплазма темнішого кольору порівняно з війчастими, спостерігаються гранулярна ендоплазматична сітка, чіткі контури мітохондрій (рис. 1Б), які мають округлу форму. Глибше від секреторних клітин розміщені війчасті клітини, які є ширшими. Війчасті епітеліоцити стовпчастої форми, ядро базофільне, округлої або овальної форми, з чіткими контурами ядерної оболонки, багате на хроматин, що рівномірно розподілений, дрібнодисперсний, гранульований, спостерігається одне центрально розташоване круглої форми ядро (рис.1Б). На апікальному кінці (поверхні) клітин розміщені війки, базальний кінець звужений, контактує з базальною мембраною. Цитоплазма війчастих клітин є помірно щільною, світла, наявна велика кількість рибосом та базальні тільця, тонкі овальні мітохондрії, розсіяні по всій цитоплазмі краплі ліпідів, частинки глікогену, чітко визначаються структури ендоплазматичної сітки та пластинчастого комплексу Гольджі. Клітини прилягають одна до одної, мають чіткі контури. Щільні пластинки з'єднують бічні поверхні клітин між собою. Як війчасті, так і секреторні клітини лежать на тонкій базальній мембрані, під якою залягає власна

пластинка слизової оболонки, утворена пухкою сполучною тканиною. У пухкій сполучній тканині власної пластинки спостерігали поодинокі нейтрофіли, лімфоцити, іноді групи з двох-трьох лімфоцитів, а також фібробласти, макрофаги. Колагенові волокна власної пластинки слизової оболонки межують з гладкими м'язами. Судини слизової оболонки маткової труби самки лабораторного білого щура розміщені у власній пластинці поряд з нервами, внаслідок чого формуються судинно-нервові пучки,

оточені сполучною тканиною власної пластинки. Стінка капілярів сформована ендотеліоцитами, які містяться на базальній мембрані. Ядра ендотеліоцитів овальної або округлої форми, навколо ядер містяться піноцитозні пухирці та значна кількість дрібних мітохондрій із поперечно розташованими відносно короткими кристами. Базальна мембрана у вигляді суцільної тонкої смужки фіксує ендотеліальні клітини. У розщепленні базальної мембрани розташовані перичити.

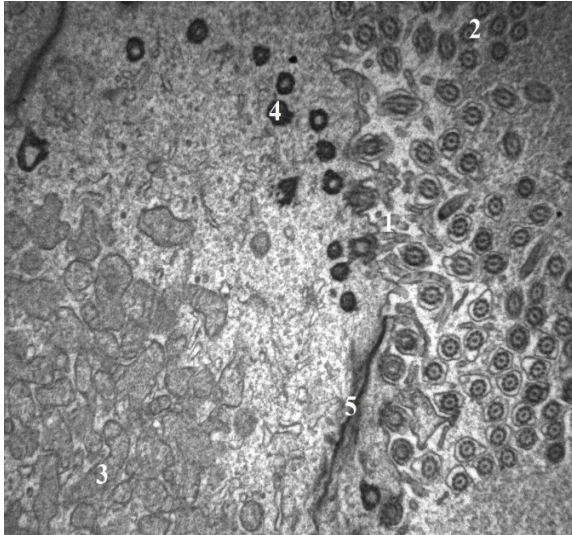


Рис. 1А. Фрагмент слизової оболонки маткової труби самки лабораторного білого щура в нормі. Електронна фотографія. Зб.: 4000

1 – війчаста клітина; 2 – секреторна клітина;
3 – мітохондрія, 4 – секреторна гранула,
5 – базальна мембрана.

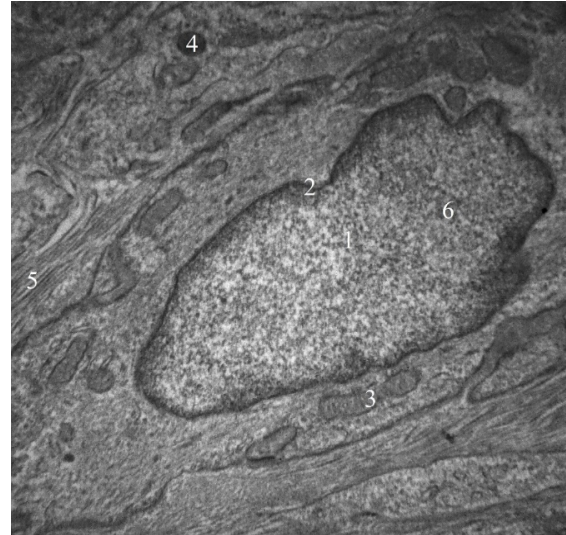


Рис. 1Б. Фрагмент слизової оболонки маткової труби самки лабораторного білого щура в нормі. Електронна фотографія. Зб.: 8000

1 – ядро епітеліоцита; 2 – ядерна оболонка;
3 – мітохондрія; 4 – рибосома; 5 – колагенові волокна;
6 – ядерце.

У самок лабораторних щурів, яким протягом двох тижнів вводили дом'язово опію «налбуфін» у дозі 15 мг/кг ваги тіла, при електронно-мікроскопічному дослідженні виявляли незначні зміни. У деяких секреторних клітинах ядра пікнотичні, хвилеподібної форми, спостерігали крайове розміщення ядерця. Ядерна оболонка деформована з інвагінаціями та випинами, переважає конденсований гетерохроматин з крайовим розташуванням, що є свідченням апоптозу (рис. 2А). Дещо менша кількість мікрворсинок, розміщені нерівномірно, різних розмірів і форм та порівняно з контролем є тоншими. В більшості з них аксонема збережена, а плазмолема не візуалізується. Трапляються ділянки дезорганізації та деструктуризації. Цитоплазма секреторних клітин є темнішою, війчастих – світлішою. Спостерігали великі секреторні гранули, округлої форми мітохондрії, структура яких не зазнала значних змін, проте трапляються й мітохондрії з частково зруйнованими кристами та просвітленим матриксом, що свідчить про розвиток їхнього набряку. Контури внутрішньоклітинних органел розмиті, нечітко виражені. У цитоплазмі виявлено також розширені піноцитозні пухирці та вакуолі. Цитоплазматична мембрана нерівна, потовщена. У цитоплазмі війчастих клітин багато вільних рибосом. Кількість та розміри каналців гладкої ендоплазма-

тичної сітки зменшується, форма їх змінюється, зустрічаються полігональної форми мітохондрії, розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі. Контакти між клітинами збережені. Власна пластинка слизової оболонки інфільтрована переважно лімфоцитами, поодинокими нейтрофілами та еозинофілами. Сполучнотканинні елементи власної пластинки розпушені, набряклі, дезорганізовані. У ланках гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки маткової труби виявляються ознаки ангіопатії, спостерігається виражений паравазальний набряк. Ендотеліоцити гемокapілярів незначно ущільнені (рис. 2Б). Морфологічним проявом цього стану є просвітлення матриксу їхньої цитоплазми. Ядра ендотеліальних клітин містять світлу нуклеоплазму. Гетерохроматин розташований ексцентрично вздовж внутрішньої перетинки ядерної оболонки, окремі зерна хроматину дифузно розміщені по всій нуклеоплазмі. У поодиноких ендотеліоцитах надмірно видовженої форми ядра виступають в просвіт судин. У великоядерній зоні цитоплазми характерною є поява великої кількості рибосом та полісом, наявні дещо розширені елементи гранулярної ендоплазматичної сітки. Виявлено деструктивно змінені полігональної форми мітохондрії. Кристи мітохондрій вкорочені, часто зруйновані. Без'ядерні ділянки ендотеліоцитів стоншені. Ба-

зальна мембрана більшості гемокапілярів збережена. Ядра перичитів значно збільшені. Просвіти частини капілярів звужені, щільноподібні внаслідок набряку та випинів цитоплазми ендотеліоцитів, заповнені скупченнями еритроцитів. У окремих судинах еритроцити розташовані у декілька рядів, склеєні, що вказує на

розвиток еритростазу. Просвіти артеріол розширені. Контакти між сусідніми ендотеліоцитами дещо розширені. Базальна мембрана зберігає свою цілісність, однак виявлено ділянки її потовщення та розпушення, контури втрачають чіткість. Спостерігається потовщення еластичної мембрани артеріоли.

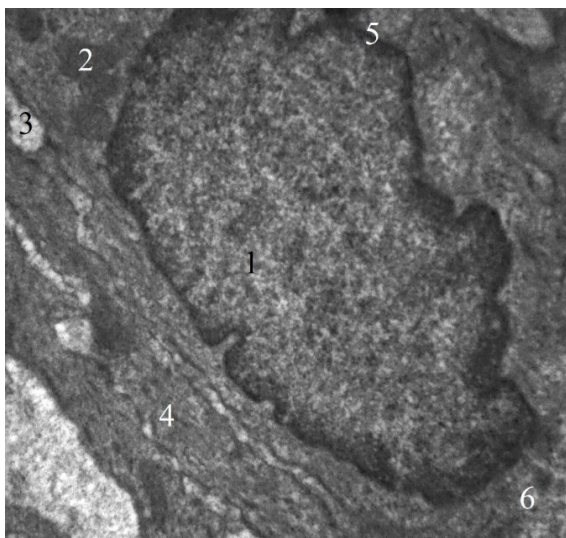


Рис. 2А. Фрагмент слизової оболонки маткової труби самки лабораторного білого щура через два тижні введення налбуфіну.

Електрона фотография. Зб.:8000

- 1 – ядро епітеліоцита в стані апоптозу;
- 2 – набрякла мітохондрія; 3 – вакуолізована мітохондрія;
- 4 – деструктурована базальна мембрана;
- 5 – ядерна оболонка з виразними множинними випинами;
- 6 – деструктуровані органели біля ядерної оболонки.

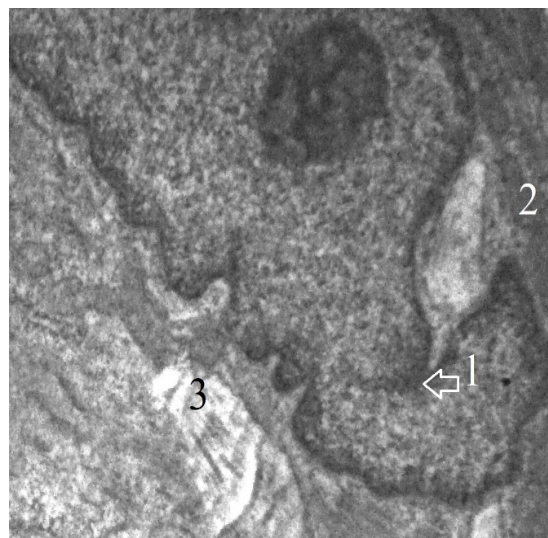


Рис. 2Б. Фрагмент слизової оболонки маткової труби самки лабораторного білого щура через два тижні введення налбуфіну. лектрона фотография. Зб.: 8000

- 1 – пошкоджена ядерна оболонка ендотеліоцита;
- 2 – набрякла мітохондрія, зі зруйнованими кристами;
- 3 – паравазальний набряк.

Через 4 тижні експерименту зміни ультраструктурної організації слизової оболонки маткової труби поглиблюються (рис. 3А). Багато епітеліоцитів слизової оболонки маткової труби перебувають у стані вакуольної дистрофії. Деякі з них зазнають некротичних змін. Кількість мікрворсинок та війок зменшується, вони різного розміру і форми, розміщені нерівномірно, спостерігається злипання (адгезія) мікрворсинок. У багатьох мікрворсинках секреторних клітин переважає гіперпластичні процеси. Збільшуються міжклітинні простори, руйнування органел, вакуолізація, наявні лізосоми та краплі ліпідів. Ядра секреторних клітин набувають неправильної форми, значно збільшені. Ядерна оболонка потовщена, розпушена, утворює інвагінації, що зумовлює нерівномірність її контурів. Більша частина гетерохроматину сконцентрована біля внутрішньої перетинки ядерної оболонки, проте наявні клітини, в яких електроннощільні, компактні грудки гетерохроматину розміщені по всьому ядрі. Більшість ядер втрачають свої ядерця. Цитоплазма війчастих клітин розширена в напрямку до просвіту, утворюються структури пінопод високої електронної щільності. Ядра війчастих клітин деформовані, перебували у стані апоптозу, а деякі – каріопікнозу, нуклеолема

утворює інвагінації. Навколоядерний простір розширений. Порушена характерна організація війчастих клітин, контури нерівні, виглядають зморщеними, електроннощільними. Виразні морфологічні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла, що підтверджують розвиток ангіопатії (рис. 3Б). Відзначали гіперемію судин та стази крові, прогресування альтеративних змін епітеліоцитів. Розвивається поліморфноклітинна інфільтрація. В інфільтратах переважають нейтрофіли, макрофаги, а також дещо рідше зустрічались еозинофіли та лімфоцити. Спостерігали значний паравазальний набряк. Ендотеліоцити гемокапілярів значно збільшені, утворюють випини в просвіт судин. Ядра неправильної форми, з інвагінаціями та випинами. Характерною ознакою є конденсація хроматину та накопичення його у вигляді суцільної стрічки під внутрішньою перетинкою ядерної оболонки. Відбувається локальне просвітлення та ущільнення цитоплазми ендотеліальних клітин. У цитоплазмі ендотеліоцитів гемокапілярів наявні піноцитозні пухирці та патологічно змінені органели. Мітохондрії гіпертрофовані, зі зруйнованими кристами. Базальна мембрана розволоknена та потовщена, у стані набряку. Просвіти окремих капілярів звужуються, набувають неправильної форми, як унаслідок

поодиноких випинів плазмолемі, так і через утворення різних за розмірами цитоплазматичних відростків, що свідчить про розвиток циркуляторної гіпоксії. В окремих випадках можна спостерігати явище мікроклазматозу, що проявляється стоншенням ніжки цитоплазматичних відростків аж до моменту відриву фрагмента цитоплазми в просвіт гемокапіляра.

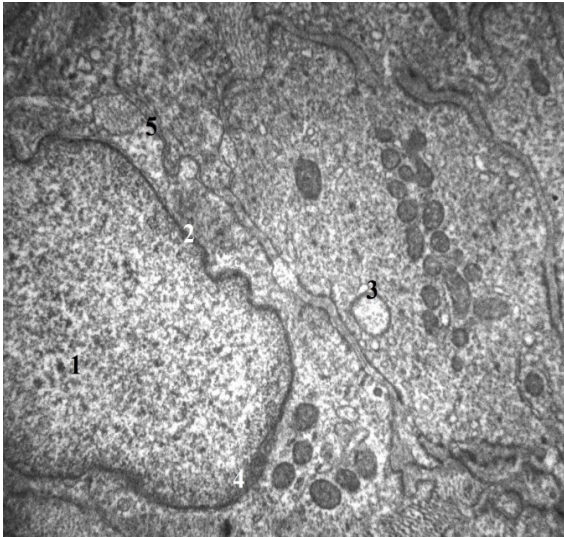


Рис. 3А. Деструктурований епітеліоцит слизової оболонки стінки матки білого лабораторного щура через 4 тижні експерименту.

Електронна мікрофотографія. Зб.: 8000.

- 1 – ядро епітеліоцита в стані апоптозу;
- 2 – ядерна оболонка з виразними множинними випинами;
- 3 – вакуолізована мітохондрія;
- 4 – крайове розміщення конденсованого хроматину;
- 5 – деструктуровані органели біля ядерної оболонки.

Через 6 тижнів експерименту на ультраструктурному рівні виявляли глибокі пошкодження структур слизової оболонки маткової труби. Секреторні та війчасті клітини деформовані, набувають веретеноподібної форми, їхня вільна поверхня вкрита мікрворсинками, війки практично відсутні. Мікрворсинки набувають різної форми, величини, нерівномірно розміщені. Ядро велике, з поодинокими інвагінаціями, займає велику частину внутрішньоклітинного простору, перебуває в стані апоптозу, каріопікнозу та каріорексису. Залишки хроматину нерівномірно розміщені по периферії ядра, під його оболонкою у вигляді обідка, невелика кількість накопичується в центрі ядра (рис. 4А). Ядерна оболонка часто без чітких контурів, розмита, з випинами. В нуклеоплазмі відсутні ядерця або виявляються ядерця округлої форми в процесі лізису. В міжклітинному просторі власної пластинки спостерігали набряк. Цитоплазма відносно низької електронної щільності, просвітлена, набрякла, переповнена вакуолями, містить багато лізосом. В апікальній частині клітин візуалізується невелика кількість розширених, часто вакуолізованих, округлої форми мітохондрій, з дифузно розсіяними рибосомами, кристи деструктуровані або майже повністю зруйновані, спостерігали розрив зовнішньої перетин-

Наявна дезорганізація стінок артеріол. Ендотеліоцити морфологічно змінені. Спостерігається вакуолізація цитоплазми ендотеліоцитів. Міжендотеліальні контакти розширені. Виявлено явища мікроклазматозу. Стінки венул стоншені, деструктуровані. У просвіті мікросудин наявні зміненої форми еритроцити.

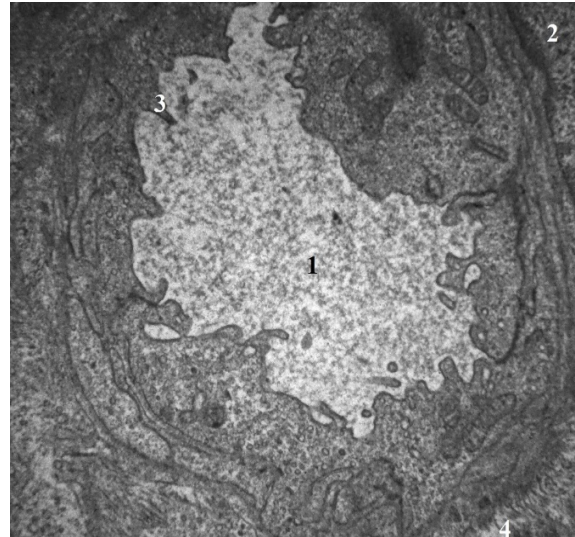


Рис. 3Б. Просвіт мікросудини слизової оболонки маткової труби самки білого лабораторного щура через чотири тижні введення налбуфіну.

Електронна фотографія. Зб.:8000.

- 1 – просвіт мікросудини;
- 2 – навколосудинний фіброз;
- 3 – випини цитоплазми ендотелію в просвіт мікросудини;
- 4 – ділянка відшарування базальної мембрани.

ки мітохондрій, деякі з них перетворюються у мікрокісти. Базальна мембрана чітко виражена, нерівномірно потовщена, розшарована, набрякла, з незначними інвагінаціями. Ретикулярні волокна мають вигляд світлих тонковолокнистих структур. У міжклітинному просторі власної пластинки слизової оболонки спостерігали набряк, лізис волокнистих структур колагенових волокон. Міжфібрилярні простори розпушені, розширені, фібрили набрякли. Подекуди міжклітинні контакти мають вигляд десмосом. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі значно розширені, частково зруйновані. У цитоплазмі клітин практично відсутні будь-які органели, за винятком поодиноких мітохондрій. Спостерігали вакуолізацію та розпад клітин з наступним потраплянням їх в просвіт маткової труби. В збережених елементах базальної мембрани виявлено нейтрофіли та лімфоцити. Зустрічаються вогнища клітин низького ступеня диференціації.

Прогресують зміни в гемомікроциркуляторному руслі (рис. 4Б). Виявляли різке розширення та стоншення стінки капілярів, просвіт набуває зірчастої форми. Базальна мембрана потовщена, ядро ендотеліальної клітини піктотичне та гіперхромне, навколо капілярів спостерігали набряк. Внутрішньоклітин-

ні мембранні структури, зокрема мітохондрії та ендоплазматична сітка, не мають чітких контурів. Люменальна поверхня ендотеліоцитів утворює значну кількість дрібних мікроворсинок, а цитоплазма містить вакуолізовані мітохондрії, у ній мало рибосом і полісом. Відзначали локалізацію гетерохроматину вздовж ядерної оболонки. Перицити набрякли, містять деструктуровані органели. У просвіті гемокапілярів виявлено гіперагрегацію еритроцитів, їх гемоліз, а

також еритроцити неправильної форми та злипання еритроцитів з ендотеліоцитами. У судинах мікроциркуляторного русла відзначали стаз крові, їхній просвіт переповнений форменими елементами крові та лапатими масами плазми крові, подекуди виявляли адгезовані еритроцити до люменальної поверхні ендотелію артеріоли. Характерними є випини цитоплазми ендотелію в просвіт венул. Відзначається дилатація та гіперемія судин.

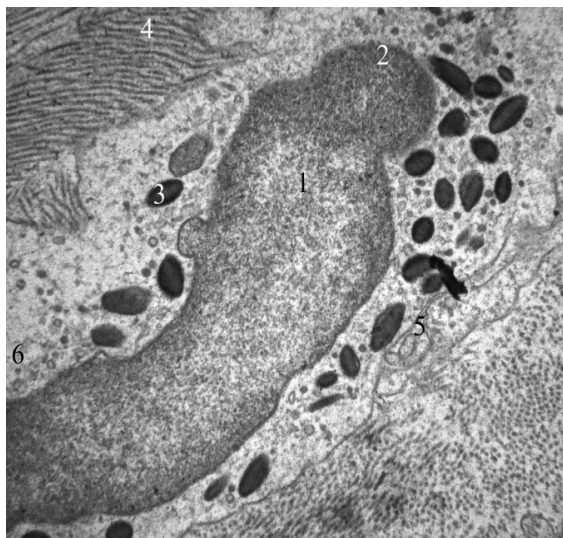


Рис. 4А. Гіперплазія секреторного епітеліоцита слизової оболонки маткової труби білого лабораторного щура через 6 тижнів експерименту.

Електронна мікрофотографія. Зб.: 8000.

- 1 – гіперплазія ядра секреторного епітеліоцита;
- 2 – крайове розміщення конденсованого хроматину;
- 3 – змінені секреторні гранули;
- 4 – ділянка колагенозу (деструктивно змінених колагенових волокон);
- 5 – деструктуровані (в стані розпаду) клітини власної пластинки слизової оболонки;
- 6 – ділянка некрозу.

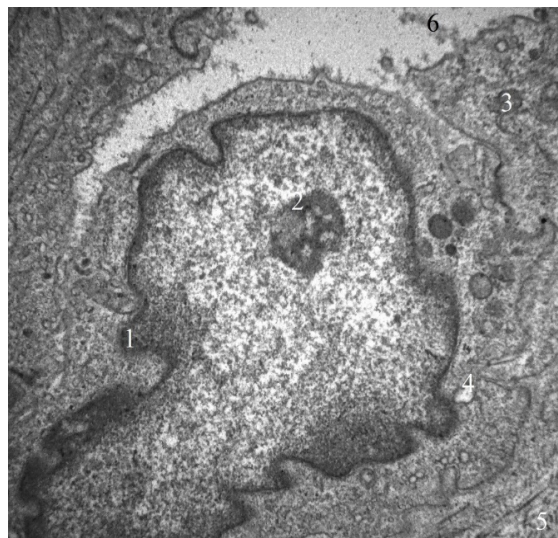


Рис. 4Б. Просвіт мікросудини слизової оболонки маткової труби самки лабораторного білого щура через шість тижнів введення налбуфіну.

Електронна мікрофотографія. Зб.: 8000.

- 1 – ядро з конденсованим хроматином вздовж ядерної оболонки;
- 2 – тромбоцити в просвіті капіляра (формування тромба);
- 3 – залишки мітохондрій; 4 – вакуолізована мітохондрія; 5 – навколосудинний фіброз;
- 6 – випини цитоплазми ендотеліоцита у вигляді мікроворсинок.

Обговорення результатів. Патологія репродуктивної системи є невід'ємною частиною клініки як опіатної наркоманії, так і інтоксикації фармацевтичними препаратами, зокрема і групи опіоїдів. Картина гістологічних та ультраструктурних змін у органах жіночої репродуктивної системи в осіб, що вживали опіоїди, є дуже варіабельною [6, 8]. Досліджено, що опіоїди сповільнюють преімплантаційний розвиток ембріона, порушують менструальний цикл [13]. При введенні метамфетаміну самкам лабораторних щурів (5 мг / кг, три рази на тиждень) протягом 8-ми тижнів спостерігали пошкодження мітохондрій, явища апоптозу, грануляцію клітин яєчника [19], морфін на ультраструктурному рівні спричиняє деформацію та руйнування ядерної мембрани епітеліальних клітин ендометрія, спостерігали порушення співвідношення об'єму ядра і гетерохроматину, чого не виявляли в контрольних групах [20]. «Налбуфін» здійснює цитотоксичний вплив на клітинний склад слизової оболонки маткових труб, в результаті чого спостерігається втрата війок та лізис переважно секре-

торних клітин. Схожі ультраструктурні зміни епітеліоцитів спостерігали при гідросальпінгіті, де при електронно-мікроскопічному дослідженні було виявлено руйнування поверхневого епітелію, гетерохроматинні та пікнотичні зміни у ядрах епітеліоцитів, зменшення кількості їхніх мікроворсинок [21]. При дослідженні впливу метилпаратіону спостерігали набряк цитоплазми, руйнування війок та мікроворсинок, вакуолізацію мітохондрій епітеліоцитів слизової оболонки маткової труби [22]. Подібні до виявлених нами зміни ультраструктурної організації судин гемомікроциркуляторного русла спостерігали при впливі «налбуфіну» в експерименті у війкових відростках очного яблука [23].

Висновки. Встановлено зв'язок між тривалістю введення «налбуфіну» і глибиною змін ультраструктурної організації слизової оболонки маткової труби в експерименті. Вже на ранніх термінах експерименту (2 тижні введення «налбуфіну») можна відслідкувати зміни в слизовій оболонці маткової труби піддослідної тварини. Шеститижневе введення

опіюду зумовлює незворотні деструктивні зміни слизової оболонки маткової труби, що проявляється явищами дезорганізації всіх популяцій її клітин. Пошкодження, які виникли, свідчать про здатність опіюду при тривалому застосуванні викликати незворотні зміни, що приводять до порушень структури та функцій на усіх рівнях, починаючи з ультраструктурного. Результати роботи можуть слугувати основою для подальшого пошуку оптимальних методів корекції змін ультраструктури органів, зумовлених тривалим застосуванням опіюдів.

References:

- Kolodny A, Courtwright D, Hwang C, Kreiner P, Eadie J, Clark T, Alexander G. The prescription opioid and heroin crisis: a public health approach to an epidemic of addiction. *Annu Rev Public Health*. 2015; 36:559-574. <https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-publhealth-031914-122957>.
- Yuanming X, Francesca E, Duncan, Min X, Teresa K, Woodruff. Use of an organotypic mammalian in vitro follicle growth (IVFG) assay to facilitate female reproductive toxicity screening. Author manuscript. 2016. P.1-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4540697/>.
- Gudin J, Laitman A, Nalamachu S. Opioid related endocrinopathy. *Pain Medicine*. 2015; 16(1):9-15.
- Seth P, Rudd R, Noonan R, Haegerich T. Quantifying the Epidemic of Prescription Opioid Overdose Deaths. *Am J Public Health*. 2018; 108(4):500-2. <https://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.2017.304265?journalCode=ajph>.
- Kiryakova T, Metodiev D, Ivanova V. Acute myocardial ischemia due to retrograde aortic dissection in a man with history of prolonged opioid drug abuse: A forensic case report. *Merit Research J. Med. Sci*. 2015; 3(3):111-115. https://www.researchgate.net/profile/Teodora_Kiryakova2/publication/304791676_Acute_myocardial_ischemia_due_to_retrograde_aortic_dissection_in_a_man_with_history_of_prolong_opioid_drug_abuse_A_forensic_case_report/links/577b7cab08ae213761ca7a13.pdf.
- ACOG Committee. Infertility workup for the women's health specialist. *ACOG Committee Opinion N.781. Obstet Gynecol*. 2019; 133:377-84.
- Walker M, Tobler J. Female Infertility. *StatPearls [Internet]*. 2020.
- Omaima I, Abdel H, Yara M, El-F, Amira E, Abdel-S. Toxic Effects of the Most Prevalent Addicting Drugs among Some Egyptian Secondary School Students on the Reproductive System: Clinical and Experimental Study. *Ain Shams Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*. 2017; 28:15-27. DOI: 10.21608/ajfm.2017.18275.
- Takzare N, Samizadeh E, Shoar S, Majidi Zolbin M, Naderan M, Lashkari A, Bakhtiarian A. Impacts of morphine addiction on spermatogenesis in rats. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2016; 14(5):303-308.
- Soltanineghad M, Roshan-Milani S, Saboory E, Kheradmand F, Pourheydar M, Pourheydar B, Motazaker M, Chodari L. Opioid-mediated Sertoli cells apoptosis is involved in testicular homeostasis and/or reproductive dysfunction. *Bratisl Lek Listy*. 2019; 120(4):277-283. doi: 10.4149/BLL.2019.041.
- Toorie, A, Vassoler, F, Qu, F, Schonhoff, C, Bradburn, S, Murgatroyd, C, Byrnes E. A history of opioid exposure in females increases the risk of metabolic disorders in their future male offspring. *Addiction Biology*. 2019. P.1-13. doi: 10.1111/adb.12856.
- Schlaff W. The specter of opiate addiction in reproductive medicine. *Fertil Steril*. 2017; 108(2):193-194. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.008.
- Richardson E, Bedson J, Chen Y, Lacey R, Dunn K. Increased risk of reproductive dysfunction in women prescribed long-term opioids for musculoskeletal pain: A matched cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. *Eur J Pain*. 2018; 22(9):1701-1708. doi: 10.1002/ejp.1256.
- Lind J, Interrante J, Ailes E. Maternal use of opioids during pregnancy and congenital malformations: a systematic review. *Pediatrics*. 2017; 139(6):1-25. DOI: 10.1542/peds.2016-4131.
- Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, Colao A. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2020; 18(1):1-26. doi: 10.1186/s12958-020-0567-7.
- Breivik H, Audun S. Endocrinopathies in women during opioid therapy cause loss of androgens, fatigue, listlessness, loss of libido and quality of life: stop prescribing opioids or follow the 2016 Centers for Disease Control and Prevention guidelines? 2017; 158(1):1-3. doi:10.1097/j.pain.0000000000000745.
- Burton J, Wang S, Stewart C, Behringer R, Larina, I. High-resolution three-dimensional in vivo imaging of mouse oviduct using optical coherence tomography. *Biomedical optics express*. 2015; 6(7):2713-2723. doi: 10.1364/BOE.6.00271321.
- Bylander A, Nutu M, Wellander R, Goksör M, Billig H, Larsson D. Rapid effects of progesterone on ciliary beat frequency in the mouse fallopian tube, *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2010; 8(48):1-8.
- Wang L, Qu G, Dong X, Huang K, Kumar, M, Ji L, Zhang H. Long-term effects of methamphetamine exposure in adolescent mice on the future ovarian reserve in adulthood. *Toxicology Letters*. 2016; 242:1-8.
- Dehghan M, Jafarpour M, Mahmoudian Al. The effect of morphine administration on structure and ultrastructure of uterus in pregnant mice. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2010; 8(3):111-118.
- Sapmaz T, Gündoğdu L, Çetin M, Ürünsak F, Polat S. The ultrastructural effects of surgical treatment of hydrosalpinx on the human endometrium: a light and electron microscopic study. *Ultrastructural pathology*. 2019; 43(2-3):99-109.
- Guney M, Oral B, Demirin H, Take G, Giray S, Altuntas I, Mungan T. Fallopian damage induced by organophosphate insecticide methyl parathion, and protective effect of vitamins E and C on ultrastructural changes in rats. *Toxicology and industrial health*. 2007. P.429-438.
- Matshuk-Vatseba L, Pidvalna U, Dmytriv G, Kyrk

H. Influence of opioid on ultrastructural organization of ciliary processes of eyeball in experiment. Scientific Bulletin of Uzhhorod University. Series: Medicine. 2017; 2:34-37.

УДК 611.656.018.73[611.656.018.73:615.212.7]
**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ
В УСЛОВИЯХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НОРМЫ
И ШЕСТИНЕДЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ
ОПИОИДОВ**

М.В. Подолук, Л.Р. Матешук-Вацеба

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, медицинский факультет, кафедра нормальной анатомии, г. Львов, Украина, ORCID ID: 0000-0003-3490-8976, e-mail: mariapodolyk1979@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-3466-5276, e-mail: lvatseba@gmail.com

Резюме. Понимание влияния опиоидов на женские половые органы важно для практической медицины, поскольку чрезмерное употребление наркотических средств вызывает патологические изменения в органах и тканях, и можно предположить негативное воздействие «налбуфина» на репродуктивную систему.

Цель исследования: исследовать особенности ультраструктурной организации слизистой оболочки маточной трубы самки лабораторной крысы в норме и в условиях длительного воздействия «налбуфина».

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на 29 половозрелых белых крысах-самках в возрасте 4,5-6,0 месяцев и массой тела 180-220, содержащихся в стандартных условиях вивария Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого. Ультраструктурные особенности слизистой оболочки маточной трубы самки крысы в норме исследовали на 5 животных. Экспериментальные животные разделены на три группы: первой группе подопытных животных вводили внутримышечно «налбуфин» в течение 2 недель; второй группе подопытных животных - в течение 4 недель; третьей группе - в течение 6 недель. Контролем служили 9 крыс-самок, которым вводили физиологический раствор. Применен метод электронной микроскопии.

Результаты исследования. Полученные данные свидетельствуют, что через две недели после введения «налбуфина» возникают уже первые изменения ультраструктурной организации слизистой оболочки маточной трубы, особенно выразительными были проявления ангиопатии гемомикроциркуляторного русла. Шестинедельное введение «налбуфина» вызвало деструктивные и дегенеративные изменения всех популяций клеток в слизистой оболочке маточной трубы самки лабораторной крысы.

Выводы. Длительное введение опиоидов приводит к необратимым деструктивным изменениям слизистой оболочки маточной трубы самки крысы, проявляется дезорганизацией как эндотелиальных, так и эпителиальных клеток.

Ключевые слова: эпителий, маточная труба, «налбуфин», эксперимент.

UDC 611.656.018.73[611.656.018.73:615.212.7]
**ULTRASTRUCTURAL PECULIARITIES OF
MUCOUS MEMBRANE OF THE UTERINE TUBE
UNDER THE CONDITIONS OF PHYSIOLOGICAL
NORM AND SIX-WEEK ADMINISTRATION
OF OPIOID**

M.V. Podolyuk, L. R. Mateshuk-Vatseba

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Medical faculty, Department of Normal Anatomy, Lviv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-3490-8976, e-mail: mariapodolyk1979@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-3466-5276, e-mail: lvatseba@gmail.com

Abstract. Opioids are a common version of analgesic arsenal for the treatment of chronic pain from moderate to severe. The opioid drugs usage in medicine, in particular «nalbuphine», and also the problems connected with its usage attract constant attention of the scientists, and consequences and cases of «nalbuphine» abuse are the subject of lots of studies and publications. Understanding the effects of opioids on the female genitals is important for practical medicine, because excessive usage of narcotic drugs causes pathological changes in organs and tissues and can predict the negative effect of «nalbuphine» on the reproductive system. Both in domestic and foreign literature there are no data about quantitative and qualitative changes in cell composition and hemomicrocirculatory tract of mucous membrane of the uterine tube when using opioids and also its further ability to perform a reproductive function.

Aim of the research: to study the peculiarities of the ultrastructural organization of the mucous membrane of the uterine tube of a female laboratory rat in normal and under prolonged exposure to «nalbuphine».

Materials and methods. The studies were performed on 29 adult white female rats, aged 4.5–6.0 months with body weight 180–220, which were kept in standard conditions at the vivarium of the Danylo Halytskyi Lviv National Medical University. Ultrastructural peculiarities of the mucous membrane of the uterine tube of female rats were normally studied in 5 animals. The experimental animals were divided into three groups: for the first group of experimental animals «nalbuphine» was injected intramuscularly for 2 weeks; the second group of experimental animals - for 4 weeks; the third group - for 6 weeks. The control group was 9 female rats, which were injected with saline. The method of electronic microscopy is applied.

Results. Lesions of the reproductive system damage is an integral part of clinic both opiate addiction and intoxication of pharmaceutical remedies in particular the group of opioids. The connection between duration of «nalbuphine» administration and depth of changes of ultrastructural organization of mucous membrane of the uterine tube was established in the experiment. The data obtained indicate that after two-week administration of «nalbuphine» there are already the first changes in the ultrastructural organization of the mucous membrane of the uterine tube and the manifestations of angiopathy of the hemomicrocirculatory tract were especially pronounced. The changes of ultrastructural organization of mucous membrane of the uterine tube were deepened in four weeks of the experiment. Six-week administration of «nalbuphine» caused destructive and degenerative chang-

es in all cell populations in the mucous membrane of the uterine tube of a female laboratory rat.

Conclusion. The connection between duration of «nalbuphine» administration and depth of changes of ultrastructural organization of the mucous membrane of the uterine tube was established in the experiment. Prolonged administration of opioids causes irreversible destructive changes in the mucous membrane of the uterine tube of the female rat, which is manifested by the phenomena of disorganization of both endothelial and epithelial cells. The damage that has occurred proves the ability of opioid in long-term use to cause irreversible changes and structure and function damages on all levels starting with ultrastructural.

Keywords: epithelium, uterine tubes, «Nalbuphine», experiment.

Стаття надійшла в редакцію 9.11.2020 р.