

І.В. Вільхова
М.В. Подоліук

ДНП «Львівський національний
медичний університет імені Да-
нила Галицького»
Львів, Україна

Надійшла: 12.05.2025
Прийнята: 14.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.12-15>

УДК: 611.61.018:615.212.7

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ КОРИ НИР- КОВОГО ТІЛЬЦЯ ПІСЛЯ ДВОТИЖ- НЕВОГО ВВЕДЕННЯ НАЛБУФІНУ ТА ПІСЛЯ ЙОГО ВІДМІНИ

Vilkhova I.V.  , Podolyuk M.V.   Morphological changes in the renal corpuscle cortex after two-week administration of nalbuphine and after its withdrawal.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Dental clinic 1, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. Narcotic analgesics (opioids) are widely used in medicine for pain relief in severe injuries, cancer, and the postoperative period. At the same time, their strong effect on the central nervous system and high risk of addiction pose difficult challenges for science and society. The use of opioids, both for medical reasons and in individuals who abuse narcotic drugs, is one of the causes of acute and chronic kidney damage, since most narcotic analgesics or their metabolites are excreted through the kidneys and lead to damage to their structure and function. **The aim** of our study was to determine changes in the renal corpuscle four weeks after discontinuation of nalbuphine after two weeks of its use. **Methods.** Histological preparations were prepared according to the generally accepted method. Staining was performed with hematoxylin and eosin. The experimental study was conducted on sexually mature male rats of the “Wistar” line divided into two experimental groups. **Results.** At the end of the second week of the experiment, with daily administration of nalbuphine, the following changes in the structural organization of the kidneys were observed: overflow with erythrocytes and expansion of the capillary loops of the glomeruli, their hypercellularity, expansion and edema of the mesangial matrix of the renal corpuscles. Four weeks after drug withdrawal, it was found that the renal glomeruli of the subcapsular nephrons were more affected than the renal corpuscles located in the intracortical and juxtamedullary regions of the cortex. The capillary loops of most renal glomeruli of the cortex were dilated and crowded with erythrocytes. The connective tissue of the outer leaf of the Shumlyansky-Bowman capsule of individual renal corpuscles is thickened in some places. The mesangial matrix is expanded in some places, the number of mesangial and sometimes endothelial cells in individual renal corpuscles is slightly increased. **Conclusion.** Two weeks of nalbuphine use leads to changes in the renal corpuscle, which are still evident four weeks after drug withdrawal.

Key words: kidneys, renal glomerulus, nalbuphine, rats.

Vilkhova IV, Podolyuk MV. [Morphological changes in the renal corpuscle cortex after two-week administration of nalbuphine and after its withdrawal]. Morphologia. 2025;19(2):12-5. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.12-15>

 Vilkhova I.V. 0000-0003-1173-6008

 Podolyuk M.V. 0000-0003-3490-8976

 irinamedik75@gmail.com; mariapodolyk1979@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Гостре пошкодження нирок (ГПН) є причиною смерті близько 2 мільйонів людей за рік у всьому світі та може призводити до розвитку хронічної хвороби нирок [1-3]. Однією з причин гострого та хронічного пошкодження нирок є використання опіоїдів як за медичними показаннями, так і у осіб, що зловживають наркотичними препаратами, оскільки більшість наркотиків або їх метаболітів виводяться через нирки та призводять до уражень структури і функції нирок. Причинами ГПК при використанні опіоїдів можуть рабдоміоліз, гостра затримка сечі, зміни в роботі вегетатив-

ної нервової системи, ренін – ангіотензин – альдостероновій системі (РААС) та вироблення антидіуретичного гормону, а також зниження швидкості клубочкової фільтрації і як наслідок ішемія нирки [4-7]. Зменшення швидкості клубочкової фільтрації та виділення сечі може бути викликане тривалим зниженням артеріального тиску при стимуляції опіоїдних периферійних рецепторів [8]. Активізація центрального опіоїдного пептидного рецептора призводить до звуження судин та ішемії нирок, що виникає при застосуванні морфіну та зменшується при застосуванні налоксону [9, 10].

Морфологічні зміни компонентів нефрона

при вживанні опіоїдів вивчалися як у експериментальних, так і у клінічних дослідженнях. Досліджено зміни біохімічних показників функціонального стану нирок після відміни налбуфіну [11, 12]. Проте, морфологічна картина структур нирки після відміни налбуфіну не є вивчена.

Мета

Визначити зміни ниркового тільця через чотири тижні після відміни налбуфіну при його двотижневому застосуванні.

Матеріали та методи

Матеріал дослідження: статеві зрілі щури-самці лінії "Вістар". Тварини містились в умовах віварію і робота проводилась згідно "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин", що відповідає положенню Гельсінської декларації. Експерименти над тваринами проводилися згідно положень Директиви Європейського співтовариства від 24 листопада 1986 р. [13, 14].

Першій експериментальній групі піддослідних тварин проводили ін'єкції налбуфіну щоденно, дом'язово, впродовж 14 діб у дозі 0,212 мг/кг. Другій експериментальній групі піддослідних тварин проводили ін'єкції налбуфіну щоденно, дом'язово, впродовж 14 діб у дозі 0,212 мг/кг, з подальшою чотиритижневою відміною препарату. Контрольна група отримувала дом'язово ін'єкції фізіологічного розчину впродовж 42 діб. З метою проведення забору матеріалу дослідження, тварин присипляли внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу (з розрахунку 25 мг/кг).

Гістологічні препарати готували за загальноприйнятою методикою. Зафарбування проводили гематоксиліном та еозином [15].

Результати та їх обговорення

Наприкінці другого тижня експерименту при щоденному введенні щурам експериментальної групи налбуфіну у дозі 0,212 мг/кг спостерігали наступні зміни структурної організації нирок. Судинні клубочки субкапсулярної зони збільшені, гіперцелюлярні, капілярні петлі їх розширені, переповнені еритроцитами. Сечовий простір більшості ниркових тілець звужений, мезангіальний матрикс розширений, набухлий. В окремих ниркових тільцях у сечовому просторі виявлено білкову масу, десквамовані подоцити, поодинокі еритроцити (рис.1).

Отже, через два тижні прийому налбуфіну у терапевтичній дозі виникає виражена судинна реакція ниркових тілець у вигляді переповнення еритроцитами та розширення капілярних петель судинних клубочків, їх гіперцелюлярності, розширення та набряк мезангіального матриксу ниркових тілець.

При двотижневому щоденному введенні щурам експериментальної групи налбуфіну у дозі 0,212 мг/кг з наступною чотиритижневою відміною препарату спостерігали наступні зміни структурної організації нирок.

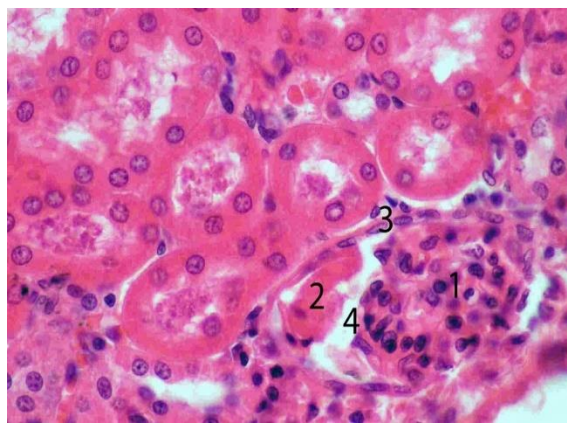


Рис. 1. Мікроморфологічне зображення ниркового тільця наприкінці другого тижня експерименту. 1 – судинний клубочок; 2 – білкова маса у сечовому просторі з десквамованими подоцитами; 3 – зовнішній листок капсули Шумлянського-Боумана; 4 – сечовий простір. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 420$.

Звертає увагу те, що ниркові клубочки субкапсулярних нефронів уражаються більше, ніж ниркові тільця, що розміщені в інтракортикальних та юкстамедулярних відділах кіркової речовини. Капілярні петлі більшості ниркових клубочків кіркової речовини розширені, переповнені еритроцитами. Мезангіальний матрикс подекуди розширений, кількість мезангіальних, а інколи ендотеліальних клітин в окремих ниркових тільцях незначно збільшена. В сечовому просторі окремих ниркових тілець подекуди нагромаджується незначна кількість зернистої еозинофільної маси, подекуди поодинокі еритроцити, інколи десквамовані подоцити. Сполучна тканина зовнішнього листка капсули окремих ниркових тілець подекуди потовщена. В окремих ниркових клубочках інтракортикальних та юкстамедулярних відділів кіркової речовини епітелій зовнішнього листка набухлий, набуває кубічної форми, інколи спостерігається проліферація епітеліоцитів зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумана. Ядро таких клітин збільшене в об'ємі, світло зафарбоване гематоксиліном, округлої або овальної форми, цитоплазма переважно кубічної форми, іноді інтенсивно ацидофільна. (рис. 2).

Капілярні петлі деяких клубочків зливаються (особливо субкапсулярної зони та інтракортикальних відділів кіркової речовини), унаслідок цього клубочки стають лапчастими. Інтерстицій навколо ниркових клубочків подекуди інфільтрований макрофагами, фібробластами та лімфоцитами. Сполучна тканина зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумана окремих ниркових тілець подекуди потовщена (рис.3).

В окремих ниркових тільцях, що розташовані переважно в субкапсулярних відділах кіркової речовини виявлено адгезію капілярних петель із зовнішнім листком капсули Шумлянського-Боумана, а подекуди синехії. Деякі ниркові тільця

зменшені в об'ємі, кількість клітин таких ниркових тілець зменшена, капіляри спалі, міжкапілярні проміжки розширені.

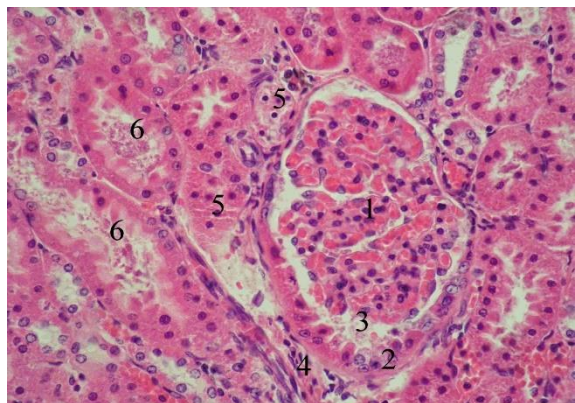


Рис. 2. Мікроморфологічне зображення кіркової речовини нирки наприкінці шостого тижня експерименту при двотижневому щоденному введенні щурам експериментальної групи налбуфіну у дозі 0,212 мг/кг з наступною чотиритижневою відміною препарату. 1 – капілярні петлі судинного клубочка розширені, переповнені еритроцитами; 2 – проліферація та набухання епітелію зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумена; 3 – еозинофільна маса у сечовому просторі; 4 – набряк стромы та інфільтрація клітинними елементами; 5 – пікнотичні ядра епітеліоцитів звивистих канальців; 6 – зерниста маса в просвіті проксимальних звивистих канальців. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 400$.

Висновки

1. Введення налбуфіну в терапевтичних дозах впродовж 14 діб викликає виражену судинну реакцію ниркових тілець та розширення і набряк мезангіального матриксу.

2. Через чотири тижні відміни препарату виявлено мезангіокапілярні (мембранопротрофікативні) ураження ниркових тілець та слабо виражені сегментарні склеротичні зміни ниркових тілець. Патологічні зміни ниркових тілець після

відміни препарату найбільш виражені у субкапсулярних нефронах.

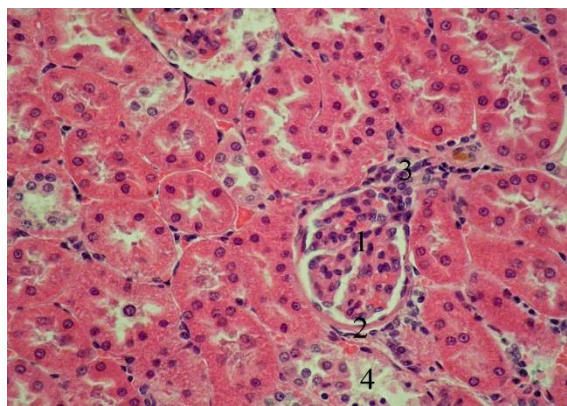


Рис. 3. Мікроморфологічне зображення кіркової речовини нирки наприкінці шостого тижня експерименту при двотижневому щоденному введенні щурам експериментальної групи налбуфіну у дозі 0,212 мг/кг з наступною чотиритижневою відміною препарату. 1 – злиття капілярних петель ниркового клубочка; 2 – потовщення сполучної тканини зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумена; 3 – інфільтрація клітинними елементами навколоклубочкової стромы; 4 – некротичні зміни проксимального звивистого канальця. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 400$.

3. Двотижнєве застосування налбуфіну призводить до змін ниркового тільця, що виявляється і через чотири тижні після відміни препарату.

Перспективи подальших розробок пов'язані з дослідженням та вивченням залежності між дозою, тривалістю застосування і ступенем ураження нирок, з метою розробки безпечніших протоколів лікування.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):209-217. doi: 10.1038/nrneph.2011.13.
2. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, et al. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79:1361-1369. doi: 10.1038/ki.2011.42
3. Kondakov II, Topchiy II, Kiriienko OM. Vplyv hlitserolu na funktsional'no-morfologichni pokaznyky nyrok pry modelyuvanni hostroyi ta khronichnoyi nyrkovoyi nedostatnosti u shchuriv. *Ukrayins'kyi zhurnal nefrologiyi ta dializu.* 2013;3:14-20. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzhn_2013_3_3
4. MallappallilM, Sabu J, Friedman EA, Salifu M. What Do We Know about Opioids and the Kidney? *Int J Mol Sci.* 2017;18(1): 223.doi: 10.3390/ijms18010223.
5. Feng G, Luo Q, Guo E, Yao Y, Yang F, Zhang B, Li L. Multiple organ dysfunction syndrome, an unusual complication of heroin intoxication: A case report and review of literature. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(9):11826–11830.
6. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta δ -opioid receptor in the intact rat heart. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1997;29:2187–2195. doi: 10.1006/jmcc.1997.0454.
7. Pepe S, van den Brink OW, Lakatta EG, Xiao RP. Cross-talk of opioid peptide receptor and β -

adrenergic receptor signalling in the heart. Cardio-vasc. Res. 2004;63:414–422. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.04.022.

8. Kuczeriszka M, Lipkowski AW, Sadowski J, Kompanowska-Jezierska E. An endomorphine analog ([D-Ala (2)]-Endomorphin 2, TAPP) lowers blood pressure and enhances tissue nitric oxide in anesthetized rats. Pharmacol. Rep. 2016;68:616-619. doi: 10.1016/j.pharep.2016.01.007.

9. Mutoh J, Ohsawa M, Hisa H. Effect of naloxone on ischemic acute kidney injury in the mouse. Neuropharmacology. 2013;51:10-18. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.001.

10. Priano LL, Vatner SF. Morphine effects on cardiac output and regional blood flow distribution in conscious dogs. Anesthesiology. 1981;55:236-243. doi: 10.1097/0000542-198109000-00009.

11. Vilkhova IV. Biochemical parameters of blood serum during long-term opioid use and after its withdrawal. Bulletin of Problems of Biology and Medicine. 2022;2(164):126-134 doi: 10.29254/2077–

4214–2022–2–1–164-126-134

12. Vilkhova IV, Matashuk-Vatseba LR, Logash MV. Changes in some biochemical parameters of blood serum in the case of two- and six-week use of therapeutic doses of opioid and in the early stages of drug withdrawal. Scientific Bulletin of Uzhgorod University. 2022;1(65):97-102. doi: 10.32782/2415-8127.2022.65.17

13. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986;123:52.

14. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. Off J Eur Union. 2010;53(L276):33–79.

15. Suvarna SK, Layton C, Bancroft GD. (Eds.). Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques, 8th Edition. Elsevier; 2019. 558 p. doi: 10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6

Вільхова І.В., Подоліук М.В. Морфологічні зміни кори ниркового тільця після двотижневого введення налбуфіну та після його відміни.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Наркотичні анальгетики (опіоїди) широко використовуються в медицині для знеболення при тяжких травмах, онкологічних захворюваннях, післяопераційному періоді. Водночас їхній сильний вплив на центральну нервову систему і високий ризик формування залежності ставить перед наукою й суспільством складні завдання. Використання опіоїдів як за медичними показаннями, так і у осіб, що зловживають наркотичними препаратами є однією з причин гострого та хронічного пошкодження нирок, оскільки більшість наркотичних анальгетиків або їх метаболітів виводяться через нирки та призводять до уражень їх структури і функції. **Метою** нашого дослідження було визначення зміни ниркового тільця через чотири тижні після відміни налбуфіну при його двотижневому застосуванні. **Методи.** Гістологічні препарати готували за загальноприйнятою методикою. Зафарбування проводили гематоксиліном та еозинном. Експериментальне дослідження проведено на статеві зрілих щурах-самцях лінії “Вістар” розділених на дві експериментальні групи. **Результати.** Наприкінці другого тижня експерименту при щоденному введенні налбуфіну спостерігали наступні зміни структурної організації нирок: переповнення еритроцитами та розширення капілярних петель судинних клубочків, їх гіперцелюлярності, розширення та набряк мезангіального матриксу ниркових тілець. Через чотири тижні відміни препарату виявлено ниркові клубочки субкапсулярних нефронів уражаються більше, ніж ниркові тільця, що розміщені в інтракортикальних та юкстамедулярних відділах кіркової речовини. Капілярні петлі більшості ниркових клубочків кіркової речовини розширені, переповнені еритроцитами. Сполучна тканина зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумена окремих ниркових тілець подекуди потовщена. Мезангіальний матрикс подекуди розширений, кількість мезангіальних, а інколи ендотеліальних клітин в окремих ниркових тільцях незначно збільшена. **Підсумок.** Двотижнєве застосування налбуфіну призводить до змін ниркового тільця, що виявляється і через чотири тижні після відміни препарату.

Ключові слова: нирки, нирковий клубочок, налбуфін, щури.