

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУБМІКРОСКОПІЧНИХ ЗМІН ПАРЕНХІМИ ТИМУСУ ТА КЛУБОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ОПІОЇДНОМУ ВПЛИВІ

Порівняльна характеристика субмікроскопічних змін паренхіми тимусу та клубових лімфатичних вузлів при довготривалому опіоїдному впливі

О. О. Валько, Т. В. Гарапко, А. С. Головацький, М. Ю. Кочмарь

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

**Резюме.** Важливою медико-соціальною проблемою, яка впливає на якість, тривалість, стан і здоров'я людини, є наркоманія. Проте наркотичні речовини вживають не лише наркозалежні, ці препарати широко застосовуються в медичній практиці, тому дослідження їх впливу на організм людини має велике значення.

**Мета дослідження** – вивчити та порівняти субмікроскопічні зміни лімфоцитів у тимусі та клубових лімфатичних вузлах при довготривалій дії на організм щура налбуфін.

**Матеріали і методи.** Модель фізичної опіоїдної залежності створювали на 52 безпородних білих щурах-самцях згідно з патентом № 76564 U «Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів». Тварин поділили на 8 груп, в кожній по 5 тварин, яким щоденно внутрішньом'язово вводили налбуфін за схемою: перша група – 5 інтактних щурів, друга–сьома групи, в яких щурам вводили препарат (1-й тиждень – 8 мг/кг, 2 тиждень – 15 мг/кг, 3 тиждень – 20 мг/кг, 4 тиждень – 25 мг/кг, 5 тиждень – 30 мг/кг, 6 тиждень – 35 мг/кг), восьма група – відміна препарату. Контроль – 12 щурів. Клубові лімфатичні вузли та тимус забирали щотижня шляхом знеболювання щурів внутрішньочеревним наркозом тіопенталом натрію – 25 мг/кг. Зрізи виготовляли на ультрамікромомі УМТП-6М за допомогою алмазного ножа (ДІАТОМ) та проводили подвійне контрастування за Рейнольдсом та уранілацетатом. Досліджували зрізи на електронному трансмісійному мікроскопі TEM-100 та фотодокументували їх за допомогою цифрової камери SONY-H9.

**Результати.** Шеститижневе введення препарату призводить до тяжких деструктивно-дегенеративних змін паренхіми як тимусу, так і клубових лімфатичних вузлів. Більшість лімфоцитів у паренхімі обох органів мають пікнотично змінені ядра, контури ядерної оболонки нечіткі, місцями вона ушкоджена, в ядрі переважає конденсований хроматин; подекуди глибока інвагінація ядерної оболонки призводить до фрагментації ядра та

©О. О. Валько та ін., 2020

Comparative characteristics of submicroscopic changes of thymus parenchyma and iliac lymph nodes in long-term opioid effects

O. O. Valko, T. V. Harapko, A. S. Holovatskyi, M. Yu. Kochmar

Uzhhorod National University

e-mail: anatomolesya@ukr.net

**Summary.** Drug addiction is an important medical and social problem that affects the quality, duration, condition and health of a person. However, drugs are used not only by drug addicts, these drugs are widely used in medical practice, so the study of their effects on the human body is of great importance.

**The aim of the study** – to learn and compare submicroscopic changes of lymphocytes in the thymus and iliac lymph nodes with long-term effects on the body of rats nalbuphine.

**Materials and Methods.** A model of physical opioid dependence was created on 52 outbred white male rats according to patent No. 76564 U "Method for modeling physical opioid dependence in rats". Animals were divided into 8 groups, each with 5 animals, which were daily injected intravenously with nalbuphine according to the scheme: group 1 – 5 intact rats, groups 2–7, in which rats were administered the drug (1st week – 8 mg/kg, 2nd week – 15 mg/kg, 3rd week – 20 mg/kg, 4th week – 25 mg/kg, 5th week – 30 mg/kg, 6th week – 35 mg/kg), group 8 – drug withdrawal, control – 12 rats. Iliac lymph nodes and thymus were removed weekly by anesthesia of rats by intraperitoneal anesthesia with sodium thiopental – 25 mg/kg. Sections were made on a UMTP-6M ultramicrotome using a diamond knife (DIATOM) and double-contrast with Reynolds and uranyl acetate was performed. Sections were examined on a TEM-100 electron transmission microscope and photo-documented using a SONY-H9 digital camera.

**Results.** Six-week administration of the drug leads to severe destructive-degenerative changes in the parenchyma of both the thymus and iliac lymph nodes. Most lymphocytes in the parenchyma of both organs have pyknotically altered nuclei, the contours of the nuclear envelope are blurred, in places it is damaged, the nucleus is dominated by condensed chromatin; in some places deep intussusception of the nuclear envelope leads to fragmentation of the nucleus and the formation of osmophilic fragments. Often

утворення осміофільних фрагментів. Часто трапляються у клітині в стані апоптозу. Міжклітинні простори в обох органах розширені, відмічається навколосудинний набряк. Відміна препарату «Налбуфін» не призводить до відновлення клітин у досліджуваних органах.

**Висновки.** Шеститижневе введення препарату викликає глибокі деструктивно-дегенеративні зміни в лімфоцитах тимусу та клубових лімфатичних вузлах, що свідчить про декомпенсаторні процеси у досліджуваних органах.

**Ключові слова:** тимус; лімфатичний вузол; лімфоцит; налбуфін; вплив; щур.

## ВСТУП

Стан імунітету людини залежить від багатьох факторів: це і генетичний фактор, умови в яких росте і розвивається людина, їжа, загартовування, а ще екологічний фактор, дія фізичних та хімічних чинників на організм та багато іншого. Проте про які б фактори не йшла мова, від них залежить імунітет, а від нього якість та тривалість життя, відсутність хвороб і т. д. Тому дослідженням органів імунної (лімфоїдної) системи завжди приділяють велику увагу [1, 2]. У даній роботі ми хочемо звернути увагу на такий негативний фактор як наркотичні препарати, що призводять до звикання, наркозалежності та тяжких патологічних процесів в організмі людини. Наркотичний анальгетик «Налбуфін» («Нубаїн») – напівсинтетичний опіоїд, похідний фенантрени, є частковим агоністом к-рецепторів та антагоністом μ-рецепторів [3]. Налбуфін широко використовується в медичній практиці для зменшення болю, є легко доступним, бо не потребує спеціального обліку, тому часто використовується і наркозалежними [4, 5]. Вже вивчено вплив даного препарату на ряд органів: шкіру [6], око [7], нирки [8], ободову кишку [9] тощо. Ми також дослідили його вплив на клубові лімфатичні вузли [10, 11], вивчили вплив на первинний лімфоїдний орган – тимус [12]. Проте беручи до уваги, що тимус – первинний лімфоїдний орган, ми провели порівняння патологічних процесів, які виникають у вторинному лімфоїдному органі й у тимусі, для встановлення можливого патологічного процесу в двох споріднених за функцією та походженням органів. Це дасть можливість керувати дозу препарату та тривалість її введення пацієнтам, які змушені тривалий час приймати наркотичні анальгетики, та запобігти ускладненням, які вони викликають як в первинному, так і у вторинному лімфоїдних органах.

**Метою дослідження** було вивчити та порівняти субмікроскопічні зміни лімфоцитів у тимусі та клубових лімфатичних вузлах при довготривалій дії на організм щура налбуфіну.

occur in cells in a state of apoptosis. Intercellular spaces in both organs are expanded, perivascular hypostasis is noted. Withdrawal of nalbuphine does not lead to cell regeneration in the studied organs.

**Conclusions.** Six-week administration of the drug causes profound destructive-degenerative changes in thymic lymphocytes and iliac lymph nodes, indicating the decompensatory processes in the studied organs.

**Key words:** thymus; lymph node; lymphocyte; nalbuphine; effect; rat.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальне дослідження виконано на 52 безпородних білих щурах-самцях репродуктивного віку – 1,5-місячних, з початковою масою 140–150 г. Для проведення експерименту, всіх тварин поділено на 8 груп, для формування моделі фізичної опіоїдної залежності згідно з патентом № 76 564 У «Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів» [13]. Для цього налбуфін тваринам вводили щоденно в праву сідничну ділянку внутрішньом'язово упродовж 6 тижнів за наступною схемою: перша група – 5 інтактних щурів; друга група – 5 особин, яким вводили налбуфін щоденно протягом 1 тижня у дозі 8 мг/кг; третя група – 5 щурів, яким налбуфін вводили впродовж 2 тижнів, збільшивши дозу до 15 мг/кг протягом другого тижня; четверта група – 5 тварин, яким налбуфін вводили впродовж 3 тижнів, збільшивши дозу налбуфіну до 20 мг/кг протягом третього тижня; п'ята група – 5 особин, яким вводили налбуфін 4 тижні, збільшивши дозу до 25 мг/кг протягом четвертого тижня; шоста група – 5 тварин, яким вводили налбуфін протягом 5 тижнів, збільшивши дозу до 30 мг/кг протягом п'ятого тижня; сьома група – 5 щурів, яким вводили налбуфін протягом 6 тижнів, підвищивши дозу до 35 мг/кг протягом шостого тижня; восьма група – 5 особин, яким упродовж сьомого тижня не вводили опіоїд. Дозу налбуфіну обрано згідно з патентом № 76 564 У «Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів».

Експеримент над тваринами 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).

Тимус та клубові лімфатичні вузли забирали під час знеболювання дослідних тварин внутрішньочеревним наркозом тіопенталом натрію (з розрахун-

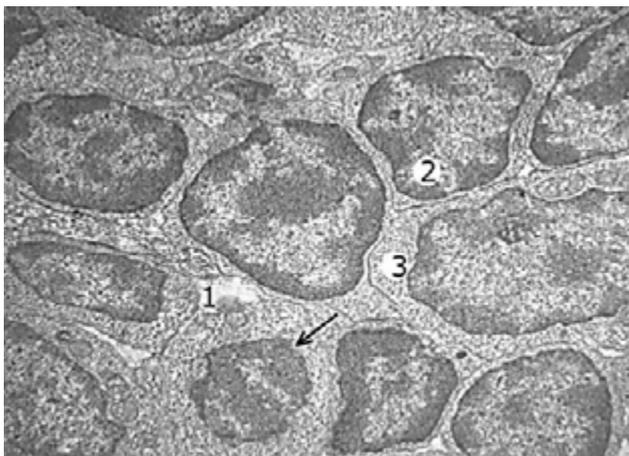
ку 25 мг/кг). Шматочки органів об'ємом 1–1,5 мм<sup>3</sup> фіксували 1,5 % розчином чотириоксиду осмію в 0,2 М розчині какодилату натрію при рН 7,2 протягом 2–2,5 год на холоді. Після цього зразки органа зневоднювали в зростаючих концентраціях етилового спирту (50°, 70°, 90°, 100°) по 30 хв у кожному та пропіленоксиді 10 хв, заливали у суміш епоксидних смол та полімеризували 24 год 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 TEM-100 досліджували зрізи клубових лімфатичних вузлів та фотодокументували їх за допомогою цифрової камери SONY-H9. На ультрамікротомі LKB-3 (Швеція) виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 1–2 мкм та забарвлювали їх метиленовим синім.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

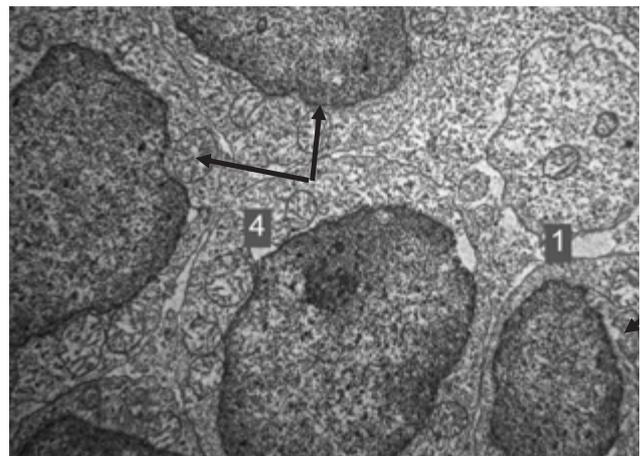
Відомо, що паренхіма як тимусу, так і лімфатичного вузла побудована з різних субпопуляцій лімфоцитів. Проте для тимусу, як для первинного лімфоїдного органа, в якому відбувається антигенезалежна проліферація та диференціація субпопуляцій Т-лімфоцитів, паренхіма представлена саме Т-лімфоцитами (тимоцитами), а паренхіма лімфатичного вузла, представлена як Т-, так і В-лімфоцитами, залежно від зон, на які поділений орган: Т-залежна зона представлена Т-лімфоцитами, В-залежна зона – В-лімфоцитами. Проте в даній роботі ми не намагалися дослідити особливості змін між субпопуляціями Т- і В-лімфоцитів даних органів, а намагалися виявити схожість чи відмінність патологічного впливу налбуфіну на лімфоцит, як клітину лімфоїдного ряду, в споріднених за походженням та функцією органах.

Короткотривале введення препарату «Налбуфін» (упродовж 1–2 тижнів) показало, що тимоцити часточки тимусу мають типову для них форму, межі плазмолемми чіткі, у цитоплазмі диференціюються всі притаманні їм органели. Проте серед незмінених тимоцитів трапляються поодинокі клітини, у яких відмічаються нечіткі та розмиті контури ядра, а у цитоплазмі небагато органел, частина з яких патологічно змінена. Спостерігається помірне розширення міжклітинних просторів. Щодо лімфоцитів клубових лімфатичних вузлів можна сказати, що на даному етапі експерименту більшість клітин також має притаманну їм будову, проте так само трапляються поодинокі клітини з ознаками деструкції, як і в тимусі: лімфоцити з пікнотично зміненими ядрами, в яких гетерохроматин займає більшу частину, в цитоплазмі ушкоджені набряклі органели зі світлим матриксом, а окремі мітохондрії мають вигляд крупних вакуолей, а також наявні безструктурні ділянки цитоплазми лімфоцитів з незначною кількістю рибосом (рис. 1).

Через 3–4 тижні дії налбуфіну відмічаються деструктивно-дегенеративні зміни лімфоцитів в обох органах: у часточках тимусу виявлені тимоцити з пікнотичними ядрами, нечітко контурованою ядерною оболонкою та набряклою цитоплазмою, трапляються клітини з ушкодженою ядерною оболонкою. Більшість лімфоцитів паренхіми лімфатичного вузла має неправильної форми ядро внаслідок глибоких інвагінацій ядерної оболонки, ядерця в них відсутні, подекуди простежується каріопікноз; цитоплазма містить вакуолеподібні включення. З'являється і поступово збільшується кількість лімфоцитів у стані апоптозу. Межі між клітинами в обох органах нечіткі, розмиті, міжклітинні простори значно розширені, відмічається навколосудинний набряк (рис. 2).



А



Б

Рис. 1. Електронна фотографія ділянки кіркової речовини часточки тимусу (А – зб. ×4000) та клубового лімфатичного вузла (Б – зб.: ×6000) білого щура-самця через два тижні дії налбуфіну: 1 – розширений міжклітинний простір, ядро (2) і цитоплазма (3) тимоцита, нерівні контури ядер (стрілки), 4 – вакуолізована цитоплазма лімфоцита.

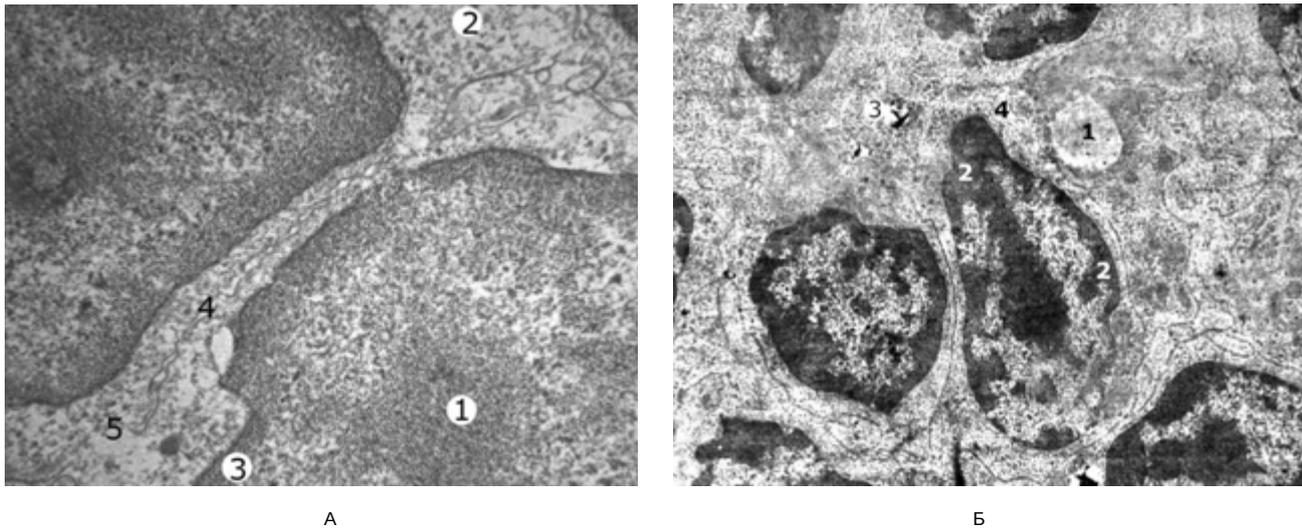


Рис. 2. Електронна фотографія кіркової речовини часточки тимусу (А – зб.:  $\times 8000$ ) та клубового лімфатичного вузла (Б – зб.:  $\times 6000$ ) білого щура-самця через чотири тижні дії налбуфін: А. 1 – ядро тимоцита; 2 – цитоплазма тимоцита; 3 – звивиста і «розмита» ядерна оболонка тимоцита; 4 – розширені міжклітинні простори; 5 – нечіткі межі між клітинами. Б. 1 – вакуолеподібне утворення у цитоплазмі лімфоцита; 2 – електронно-щільні ділянки гетерохроматину на периферії ядра лімфоцита; 3 – осміофільне включення; 4 – просвітлена і набрякла цитоплазма лімфоцита.

Довготривале п'яти-шеститижневе введення препарату призводить до наростання патологічних змін: більшість лімфоцитів у паренхімі обох органів має пікнотично змінені ядра, контури ядерної оболонки нечіткі, місцями вона ушкоджена, в ядрі переважає конденсований хроматин; подекуди глибока інвагінація ядерної оболонки призводить до фрагментації ядра та утворення осміофільних фрагментів. Міжклітинні простори і первинного, і вторинного лімфоїдного органа значно розширені, а у них формуються вакуолеподібні структури. У цитоплазмі багатьох лімфоцитів наявні деструктуризовані просвітлені та вакуолізовані мітохондрії. Кількість деструктив-

но змінених тимоцитів та лімфоцитів у лімфатичному вузлі значно зростає. Спостерігаються окремі тимоцити з ознаками як апоптозної трансформації, так і гідропічної дистрофії з глибокою деструкцією органел та утворенням електронно-щільних і вакуолеподібних структур.

Відміна препарату «Налбуфін» не зупиняє патологічні процеси, які вже на глибокому деструктивному рівні й не призводить до відновлення клітин у досліджуваних органах. Субмікроскопічно стан паренхіми обох органів майже ідентичний попередній групі тварин, тобто довготривалому шеститижневому опіоїдному впливові (рис. 3).

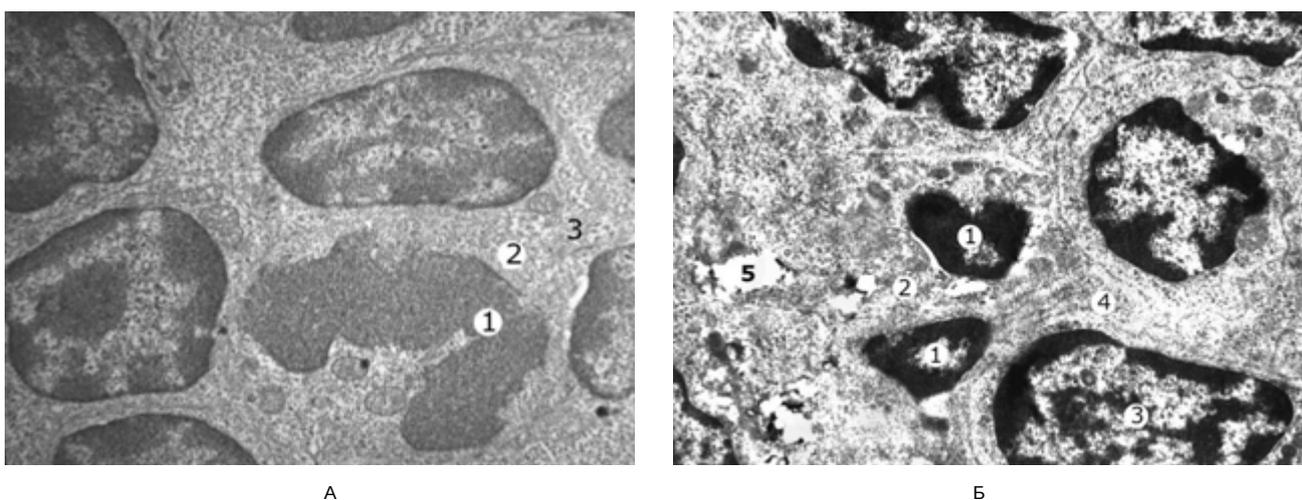


Рис. 3. Електронна фотографія мозкової речовини часточки тимусу (А – зб.:  $\times 4000$ ) та кіркової речовини клубового лімфатичного вузла (Б – зб.:  $\times 7000$ ) білого щура через один тиждень після відміни налбуфін: А. 1 – ядро ушкодженого тимоцита; 2 – просвітлена цитоплазма тимоцита; 3 – нечіткі межі між клітинами. Б. мікроядра (1) в цитоплазмі (2) апоптозно зміненого лімфоцита; ядро (3) та цитоплазма (4) середнього лімфоцита; 5 – розширений міжклітинний простір.

## ВИСНОВКИ

1. Довготривале шеститижневе введення дослідним тваринам налбуфіну, призводить до тяжких деструктивно-дегенеративних патологічних змін лімфоцитів як в первинному лімфоїдному органі – тимусі, так і у вторинних – клубових лімфатичних вузлах. Глибина патологічних процесів має чітку залежність від тривалості та дози введення налбуфіну.

2. Порівнявши субмікроскопічні зміни, які виникають у лімфоцитах при дії на організм налбуфіну в обох досліджуваних органах, можна сказати, що препарат має схожий вплив на лімфоцити: короткотривалий вплив препарату (1–2 тижні) ви-

кликає незначні структурні зміни, що пов'язані з первинною реакцією органа на дію препарату. При дії налбуфіну впродовж 3–4 тижнів виникають деструктивно-дегенеративні зміни клітин-лімфоцитів тимусу та клубових лімфатичних вузлів, викликані компенсаторно-приспосувальною реакцією органів. При тривалій дії налбуфіну протягом 5–6 тижнів настають глибокі деструктивно-дегенеративні зміни, що свідчить про суб- та декомпенсацію досліджуваних органів, що викликана довготривалим впливом налбуфіну. Через тиждень після відміни препарату зворотних змін в клітинах, які б свідчили про регенерацію клітин, не виявлено.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Джума К. А. Ультраструктура мезентеріальних лімфатичних вузлів та селезінки у щурів з допечінковою формою портальної гіпертензії після лікування вобензином та поліоксидонієм / К. А. Джума // Вісник морфології. – 2015. – Т. 1, № 21. — С. 26–30. [https://www.vnm.edu.ua/downloads/other/visnik\\_morf\\_21.pdf](https://www.vnm.edu.ua/downloads/other/visnik_morf_21.pdf)

2. Куц О. Г. Морфологічне дослідження впливу антигенів різного генезу на проліферативну активність клітин медіастінального лімфатичного вузла у щурів на ранніх етапах післянатального розвитку / О. Г. Куц, Н. Г. Васильчук, І. В. Павленко // Науковий вісник МДІ імені В. О. Сухомлинського. – 2014. – Вип. 6.3 (113). – С. 55–58.

3. Lee M. C. Imaging opioid analgesia in the human brain and its potential relevance for understanding opioid use in chronic pain / M. C. Lee, V. Wanigasekera, I. Tracey // *J. Neuropharmacology*. – 2014. – Vol. 84, № 100. – P. 123–130.

4. Радченко Т. М. Гендерні особливості поширеності та клініко-психопато логічних проявів опіоїдної залежності у жінок / Т. М. Радченко // Український вісник психоневрології. – 2016. – Т. 24, вип. 2. – С. 78–81. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp\\_2016\\_24\\_2\\_21](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2016_24_2_21)

5. Рудавка С. І. Соціально-економічні проблеми наркоманії в Україні та її вплив на здоров'я людини / С. І. Рудавка // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 752–759. Doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-31

6. Матешук-Вацеба Л. Р. Ультраструктурні зміни шкіри щурів при довготривалому впливі опіоїду / Л. Р. Матешук-Вацеба, І. С. Дісковський // Вісник української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2014. – № 4 (48). – С. 205–208.

7. Підвальна У. Є. Морфологічне підґрунтя безпечного застосування налбуфіну на прикладі судинної оболонки очного яблука / У. Є. Підвальна // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 3(64). – С. 117–120.

8. Вільхова І. В. Морфологічні зміни каналців нефрона на пізніх термінах хронічного опіоїдного впливу / І. В. Вільхова // Світ медицини та біології. – 2018. – № 2(64). – С. 131–134. Doi: 10.26724/2079-8334-2018-264-131-134

9. Кривко Ю. Я. Мікроструктурні зміни стінки ободової кишки за умов тривалого впливу опіоїду в експерименті / Ю. Я. Кривко, Н. І. Гресько // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 111–114. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.1.2017.24>

10. Субмікроскопічні зміни лімфоїдних вузликів клубових лімфатичних вузлів в динаміці хронічного опіоїдного впливу / О. О. Валько, А. С. Головацький, К. С. Волков, С. Б. Крамар // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2018. – № 17(1). – С. 35–42. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.17.1.2018.6>

11. Валько О. О. Ультраструктурні зміни судин гоміокроциркуляторного русла клубових лімфатичних вузлів білих щурів при тривалій дії опіоїду налбуфіну / О. О. Валько, А. С. Головацький // Галицький лікарський вісник. – 2018. – № 25(1). – С. 10–14. DOI: 10.21802/gmj.2018.1.10

12. Гарапко Т. В. Мікроскопічні зміни тимуса щурів за довготривалим впливом опіоїду / Т. В. Гарапко, А. С. Головацький // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2016. – № 2 (56). – С. 55–59. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/13573>

13. Пат. 76564 У Україна, МПК Ф 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.; патенто-власник; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № u201207124; заявл. 12.06.2012; опубл. 10.01.2013. Бюл. № 1.

## REFERENCES

1. Dzhuska KA. [Ultrastructure of mesenterial lymphatic nodes and spleen in rats with extrahepatic portalhypertension after treatment with vobenzym and polyoxydonium]. *Visnyk morfolohii*. 2015;21(1): 26-30. Ukrainian. Available from: [https://www.vnm.edu.ua/downloads/other/visnik\\_morf\\_21.pdf](https://www.vnm.edu.ua/downloads/other/visnik_morf_21.pdf)

2. Kushch OH, Vasylychuk NH, Pavlenko IV. [Morpho-

logical study of theantigens effect of various origins on proliferative activity cells of mediastinal lymph node in rats at early stages of postnatal development]. *Naukovyi visnyk MDI imeni V.O. Sukhomlynskooho*. 2014;6.3(113): 55-8. Available from: [http://mdu.edu.ua/wp-content/uploads/files/15\\_12.pdf](http://mdu.edu.ua/wp-content/uploads/files/15_12.pdf). Ukrainian.

3. Lee MC, Wanigasekera V, Tracey I. Imaging opioid analgesia in the human brain and its potential relevance for understanding opioid use in chronic pain. *J Neuropharmacology*. 2014;84(100): 123-30. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.06.035

4. Radchenko TM. [Gender peculiarities and prevalence clinical and psychopathology of women's opioid dependence]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*. 2016;24(2): 78-81. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp\\_2016\\_24\\_2\\_21](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2016_24_2_21). Ukrainian.

5. Rudavka SI. [Socio-economic problems of drug addiction in Ukraine and impact of it on health of human]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universitetu*. 2018;22(4): 752-59. Ukrainian. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-31. Ukrainian.

6. Mateshuk-Vaceba LR, Diskovskij IS. [Ultrastructural changes in the skin of rats under opioids exposure]. *Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii "Aktualni problemy suchasnoi medytsyny"*. 2014;4(48): 205-8. Ukrainian.

7. Pidvalna UYe. [Morphological matrices for safe use of nalbuphine on the example of vascular membrane of the eyeball]. *Ekspyrymentalna i klinichna medytsyna*. 2014;3(64): 117-20. Ukrainian.

8. Vilhova IV. [Morphological changes in the tubules of the nephron in the late stages of chronic opioid

influences]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2015;2(49): 84-7. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-2-64-131-134. Ukrainian.

9. Kryvko YuYa, Hresko NI. [Microstructural changes of the colon wall under prolonged opi-oids exposure in experiment]. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia*. 2017;16(1): 111-14. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.1.2017.2410>. Ukrainian.

10. Valko OO, Holovatskyi AS, Volkov KS, Kramar SB. [Submicroscopic changes of the lymphoid nodules in the iliac lymph nodes in the dynamics of chronic opioid exposure]. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia*. 2018;17(1): 35-42. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.17.1.2018.611>. Ukrainian.

11. Valko OO, Holovackij AS. [Ultrastructural changes in the vessels of hemomicrocirculatory bed of the iliac lymph nodes of white rats in the durable action of the opioid nalbuphine]. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2018;25(1): 10-14. DOI: 10.21802/gmj.2018.1.10. Ukrainian.

12. Harapko TV, Holovackij AS. [Microscopic changes thymus of rats under long term effects of opioids]. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia*. 2016;2 (56): 55-9. Available from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/13573>. Ukrainian.

13. Onysko RM, Paltov YeV, Fik VB, Vilkhova IV, Kryvko YuYa, Yakymiv NYa, Fitkalo OS, Patent No. 76564 U Ukraine, IPC F 61 K 31/00 Method of modeling physical opioid dependence in rats. Danylo Halytskyi Lviv National Medical University. Ukrainian.

Отримано 03.10.20