

## Субмікроскопічні зміни структурних компонентів тимуса при дії на організм налбуфіну

Т. В. Гарапко, А. С. Головацький

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

У медицині вже давно використовуються наркотичні анальгетики з лікувальною метою, але їхній вплив на органи імунної системи вивчений недостатньо.

**Мета роботи** – дослідити закономірність субмікроскопічних змін структурних компонентів тимуса білих щурів-самців у динаміці шеститижневого впливу на організм опіюду налбуфіну, а також через один тиждень після його відміни.

**Матеріали та методи.** Дослідження здійснили на 52 білих щурах-самцях репродуктивного віку з початковою масою тіла 140–150 г. Препарат «Налбуфін» вводили внутрішньом'язово 1 раз на добу о 10–11 годині протягом 42 діб, підвищуючи дозу кожні 7 діб. Експериментальних тварин поділили на 8 груп: перша – інтактні тварини; друга група, яким упродовж 1 тижня щоденно вводили внутрішньом'язово опіюд налбуфін у дозі 8 мг/кг; третя група, яким протягом 2 тижня дозу налбуфіну збільшили до 15 мг/кг; четверта група, яким упродовж 3 тижня дозу налбуфіну збільшили до 20 мг/кг; п'ята група, яким упродовж 4 тижня дозу налбуфіну збільшили до 25 мг/кг; шоста група, яким протягом 5 тижня дозу налбуфіну збільшили до 30 мг/кг; сьома група, яким упродовж 6 тижня дозу налбуфіну збільшили до 35 мг/кг; восьма група, у яких забирали матеріал через один тиждень після відміни препарату. Забір матеріалу виконували згідно з загальноприйнятими правилами. Зрізи виготовляли на ультрамікромомі УМТП-6М за допомогою алмазного ножа (DIATOM) і здійснювали подвійне контрастування – за Рейнольдсом та уранілацетатом. Досліджували зрізи тимуса за допомогою електронного трансмісійного мікроскопа TEM-100. Фотодокументували досліджуваний матеріал за допомогою цифрової камери SONY-H9.

**Результати.** Через один тиждень експерименту розширюється міжклітинний простір. Через два тижні контури ядер тимоцитів нерівні, розмиті. Через три – чотири тижні виникають деструктивно-дегенеративні зміни тимоцитів та епітеліоретикулоцитів. Через п'ять – шість тижнів частина тимоцитів та епітеліоретикулоцитів мають пікнотичні електронно-щільні ядра, збільшується кількість деструктивно змінених тимоцитів, епітеліоретикулоцитів і макрофагів із пікнотичними ядрами та у стані апоптозу. Через один тиждень після відміни налбуфіну наявні численні деструктивно змінені тимоцити та епітеліоретикулоцити й клітини у стані апоптозу, ядерна мембрана та плазмолема місцями пошкоджені.

**Висновки.** При нетривалому впливі налбуфіну на організм протягом 2 тижнів не відбувається значущих структурних змін у тимусі. При дії налбуфіну впродовж 3–4 тижнів виникають деструктивно-дегенеративні зміни структурних компонентів тимуса. При тривалій дії налбуфіну протягом 5–6 тижнів настають глибокі деструктивно-дегенеративні зміни, що навіть через тиждень після відміни препарату не відновлюються.

### Ключові слова:

тимус, налбуфін, тимоцити, епітеліоретикулоцити, апоптоз.

**Патологія.** – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 353–357

**DOI:**  
10.14739/2310-1237.2017.3.118760

**E-mail:**  
garaipotv@gmail.com

## Субмикроскопические изменения структурных компонентов тимуса при воздействии на организм налбуфина

Т. В. Гарапко, А. С. Головацкий

В медицине уже давно используются наркотические анальгетики с лечебной целью, однако их влияние на органы иммунной системы изучено недостаточно.

**Цель работы** – изучить закономерность субмикроскопических изменений структурных компонентов тимуса белых крыс-самцов в динамике шестинедельного воздействия на организм опиоида налбуфина, а также через одну неделю после его отмены.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 52 белых крысах-самцах репродуктивного возраста с начальной массой тела 140–150 г. Препарат «Налбуфин» вводили внутримышечно 1 раз в сутки в 10–11 часов в течение 42 суток, повышая дозу каждые 7 дней. Экспериментальные животные разделены на 8 групп: первая группа – интактные животные; вторая группа, которым на протяжении 1 недели ежедневно вводили внутримышечно опиоид налбуфин в дозе 8 мг/кг; третья группа, которым на протяжении 2 недели дозу налбуфина увеличили до 15 мг/кг; четвертая группа, которым на протяжении 3 недели дозу налбуфина увеличили до 20 мг/кг; пятая группа, которым на протяжении 4 недели дозу налбуфина увеличили до 25 мг/кг; шестая группа, которым на протяжении 5 недель дозу налбуфина увеличили до 30 мг/кг; седьмая группа, которым на протяжении 6 недель дозу налбуфина увеличили до 35 мг/кг; восьмая группа, у которых забирали материал через одну неделю после отмены препарата. Забор материала проводили согласно общепринятым правилам. Срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП-6М с помощью алмазного ножа (DIATOM) и проводили двойное контрастирование – по Рейнольдсу и уранилацетатом. Исследовали срезы тимуса с помощью электронного трансмиссионного микроскопа ТЭМ-100. Фотодокументировали исследуемый материал с помощью цифровой камеры SONY-H9.

**Результаты.** Через одну неделю эксперимента расширяется межклеточное пространство. Через две недели контуры ядер тимоцитов неровные, размыты. Через три – четыре недели появляются деструктивно-дегенеративные изменения тимоцитов и эпителиоретикулоцитов. Через пять – шесть недель часть тимоцитов и эпителиоретикулоцитов имеют пикнотические электронно-плотные ядра, увеличивается количество деструктивно измененных тимоцитов, эпителио-

### Ключевые слова:

тимус, налбуфин, тимоциты, эпителиоретикулоциты, апоптоз.

**Патология.** – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 353–357

ретикулоцитів і макрофагов с пикнотическими ядрами и в состоянии апоптоза. Через одну неделю после отмены налбуфина имеются многочисленные деструктивно измененные тимоциты и эпителиоретикулоциты и клетки в состоянии апоптоза, ядерная мембрана и плазмолемма местами повреждены.

**Выводы.** При непродолжительном воздействии налбуфина на организм в течение 2 недель не происходит значительных структурных изменений в тимусе. При действии налбуфина в течение 3 – 4 недель возникают деструктивно-дегенеративные изменения структурных компонентов тимуса. При длительном воздействии налбуфина в течение 5 – 6 недель наступают глубокие деструктивно-дегенеративные изменения, которые даже через неделю после отмены препарата не восстанавливаются.

## Key words:

thymus, nalbuphine, thymocytes, epithelial cells, apoptosis.

## Pathologia

2017; 14 (3), 353–357

## Submicroscopic changes in the structural components of thymus under the action of nalbuphine on the body

T. V. Harapko, A. S. Holovatskyi

In medicine narcotic analgesics have long been used for therapeutic purposes, but their influence on the organs of the immune system is insufficiently studied.

**Aim of the work** was the investigation of submicroscopic changes in the structural components of the thymus of white male rats in the dynamics of six weeks exposure of the nalbuphine to the body and one week after its abolition.

**Materials and methods.** The study was conducted on 52 white male rats of reproductive age with an initial body weight of 140–150 g. The drug «Nalbuphine» was injected intramuscularly 1 time per day at 10–11 o'clock during 42 days, increasing the dose every 7 days. Experimental animals are divided into 8 groups: the first group – intact animals; opioid nalbuphine was daily injected intramuscularly at a dose of 8 mg/kg in the second group within 1 week; in the third group twithin 2 weeks nalbuphine dose increased to 15 mg/kg; in the fourth group within 3 weeks nalbuphine dose increased to 20 mg/kg; in the fifth group within 4 weeks nalbuphine dose increased to 25 mg/kg; in the sixth group within 5 weeks nalbuphine dose increased to 30 mg/kg; in the seventh group within 6 weeks nalbuphine dose increased to 35 mg/kg; in the eighth group material was taken one week after discontinuation of therapy. The material was collected in accordance with generally accepted rules. The slices were made on UMTP–6M ultramicrotome using diamond knife (DIATOM) and double-contrasted according to Reynolds and with uranyl acetate. The thymus sections were investigated using an electronic TEM–100 transmissive microscope. The photo documentation of studied material was carried out using SONY–H9 digital camera.

**Results.** After one week of experiment, the intercellular space is expanded. Two weeks later, the contours of thymocyte nuclei are uneven, blurred. Three to four weeks there are destructive degenerative changes of thymocytes and epithelial reticular cells. Five to six weeks later, part of thymocytes and epithelial reticular cells have picnotic osmiofilic nuclei, an increase in the number of destructively altered thymocytes, epithelial reticular cells and macrophages with picnotial nuclei and in the state of apoptosis. One week after the discontinuation of nalbuphine, there are numerous destructively altered thymocytes and epithelial reticular cells and cells in the state of apoptosis, the nuclear membrane and plasmalemma have been damaged in some places.

**Conclusions.** With a short-term effect of nalbuphine on the body for 2 weeks, there are no significant structural changes in the thymus. Under the action of nalbuphine for 3–4 weeks there are destructive-degenerative changes of the structural components of the thymus. With prolonged action of nalbuphine within 5–6 weeks, deep destructive degenerative changes occur, which are not restored even a week after discontinuation of the drug.

Наркоманія – одна з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасного суспільства [1]. У медицині вже давно використовують наркотичні анальгетики з лікувальною метою, зокрема опіоїдні анальгетики, котрі належать до препаратів центральної дії, оскільки впливають на опіоїдні рецептори центральної нервової системи [2].

Налбуфін (нубаїн) – наркотичний анальгетик, напівсинтетичний опіоїд, похідне фенантрена, є частковим агоністом κ-рецепторів та антагоністом μ-рецепторів. Опіоїдні рецептори виконують дві основні функції, що пов'язані з різними ділянками рецепторного комплексу: хімічну регуляцію та біологічну дію [3].

У науковій літературі є дані щодо дії опіоїдів на різні органи та системи – на шкіру, очне яблуко, язик, підшлункову залозу, мозочок [2–6]. Довготривалий вплив опіоїду зумовлює значні дистрофічні зміни як епідермісу, так і структурних компонентів дерми, що може сприяти виникненню шкірних захворювань [3,5]. При 42-денному впливі налбуфіну на статевозрілих щурів-самців виявлені значущі альтернативні зміни проксимальних звивистих каналців нефронів – від

зернистої дистрофії епітеліоцитів (через 2 тижні) до некротичних змін (через 4 тижні) [4]. Однак ще недостатньо вивчений вплив опіоїдних анальгетиків, зокрема налбуфіну, на лімфоїдні (імунні) органи. Особливий інтерес викликають первинні лімфоїдні органи, до яких належать тимус і червоний кістковий мозок. У загрузинній залозі щурів з опіковою травмою шкіри, яким вводили 0,9 % розчин хлориду натрію, через 1, 3, 7, 14 діб експерименту виявлено набряк ендотеліоцитів, їхній парціальний і тотальний некроз у стінці гемокapілярів і венул, що призводить до трансмуральних дефектів, набряку та крововиливів [7].

У тимусі відбувається антигеннезалежна проліферація та диференціація субпопуляцій Т-лімфоцитів, що з мозкової речовини потрапляють у кровоносне річище та розносяться до вторинних лімфоїдних органів, де формується імунна відповідь [8]. Оскільки тимус забезпечує адекватну відповідь організму на чужорідні екзо- та ендоеантигени, актуальним є вивчення особливостей впливу опіоїдних анальгетиків на структурні компоненти часточок цього органа.

## Мета роботи

Дослідити закономірність субмікроскопічних змін структурних компонентів тимуса білих щурів-самців репродуктивного віку в динаміці шеститижневого впливу на організм опіюду налбуфіну, а також через один тиждень після його відміни.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження здійснили на 52 білих щурах-самцях репродуктивного віку з початковою масою 140–150 г.

Ін'єкції препарату «Налбуфін» робили внутрішньом'язово щоденно 1 раз на добу в однаковий проміжок часу (10–11 година) протягом 42 діб, підвищуючи дозу кожні 7 діб. Експериментальних тварин поділили на 8 груп: перша (5 особин) – інтактні тварини; друга група – 5 особин, яким упродовж 1 тижня щоденно вводили внутрішньом'язово опіюд налбуфіну в дозі 8 мг/кг; третя група – 5 особин, яким протягом 2 тижня дозу налбуфіну збільшили до 15 мг/кг; четверта група – 5 особин, яким упродовж 3 тижня дозу налбуфіну збільшили до 20 мг/кг; п'ята група – 5 особин, яким упродовж 4 тижня дозу налбуфіну збільшили до 25 мг/кг; шоста група – 5 особин, яким протягом 5 тижня дозу налбуфіну збільшили до 30 мг/кг; сьома група – 5 особин, яким упродовж 6 тижня дозу налбуфіну збільшили до 35 мг/кг; восьма група – 5 особин, у яких забирали матеріал через один тиждень після відміни препарату з попереднім шеститижневим впливом препарату. Контролем слугували 12 білих щурів-самців, яким вводили 0,9 % розчин хлориду натрію.

Препарат налбуфін вводили згідно з патентом № 76564 У Україна «Спосіб моделювання фізичної опіюдної залежності у щурів» [9].

Збір матеріалу здійснили згідно з загальноприйнятими правилами. Зрізи виготовляли на ультрамікромомі УМТП-6М за допомогою алмазного ножа (DIATOM) і виконували подвійне контрастування – за Рейнольдсом та ураніацетатом [10]. Досліджували зрізи тимуса за допомогою електронного трансмісійного мікроскопа TEM-100. Фотодокументували досліджуваний матеріал за допомогою цифрової камери SONY-H9.

## Результати та їх обговорення

Досліджуючи тимус інтактних тварин, виявили тимоцити типової форми з чіткими границями плазмолемі.

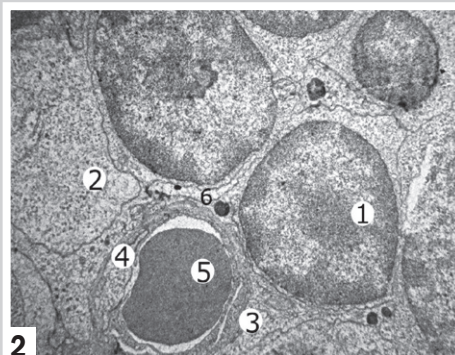
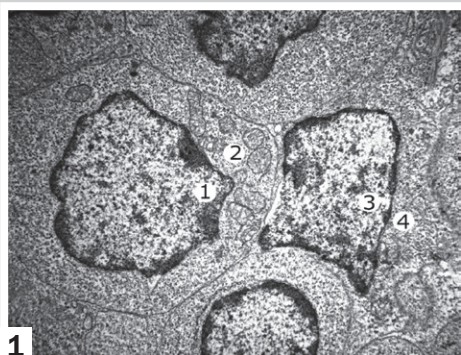
Ядерна оболонка – рівна, без випинів. У цитоплазмі чітко диференціюються органели (мітохондрії, комплекс Гольджі, ендоплазматична сітка, рибосоми). Між тимоцитами розміщені епітеліоретикулоцити, які своїми відростками утворюють «каркас» органа (рис. 1).

Через один тиждень дії налбуфіну структура тимоцитів та епітеліоретикулоцитів не змінилась. Вони мають типову форму, границі плазмолемі чіткі, у цитоплазмі диференціюються органели: мітохондрії, комплекс Гольджі, ендоплазматична сітка, рибосоми без змін. У частини тимоцитів ядра гіпертрофовані, нечисленні органели мало змінені. Контури ядерної оболонки не розмиті. Дещо розширений міжклітинний простір (рис. 2).

Через два тижні щоденного введення налбуфіну в тимусі білих щурів-самців репродуктивного віку виявлені такі субмікроскопічні зміни: міжклітинні простори розширені, контури ядер тимоцитів нерівні, дещо розмиті. Тимоцити та епітеліоретикулоцити зберігають призматичну їм форму, контури ядерної оболонки тимоцитів нерівні (рис. 3). У цитоплазмі спостерігається небагато органел, а окремі з них змінені. Отже, встановили: при нетривалому впливі налбуфіну на організм протягом 2 тижнів не відбувається значущих структурних змін у тимусі, ці процеси є компенсаторними.

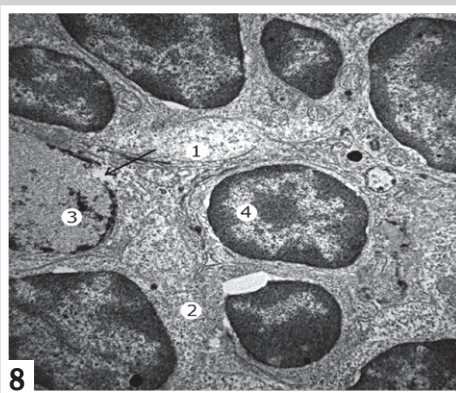
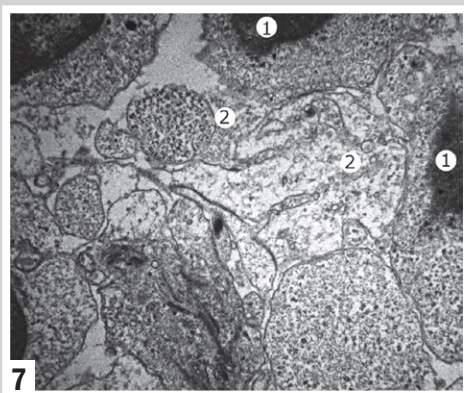
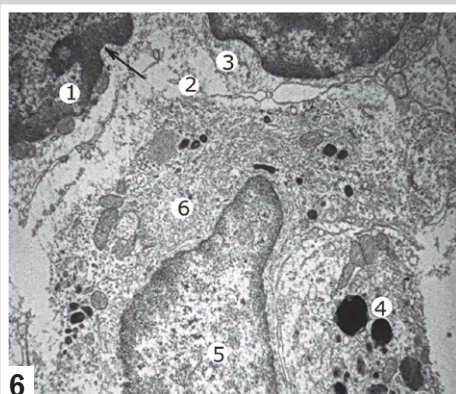
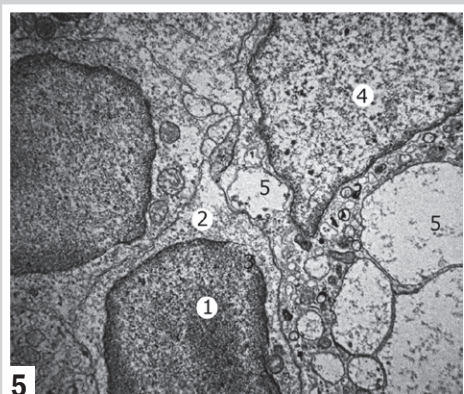
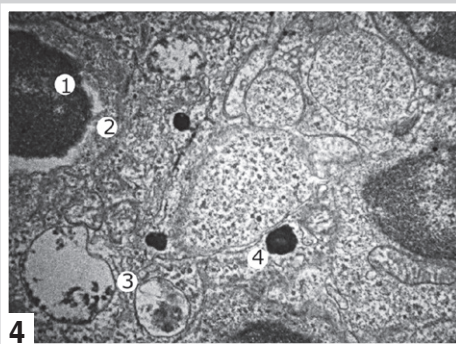
Через три тижні щоденного введення налбуфіну виявлені тимоцити з пікнотичними ядрами, у каріоплазмі яких міститься нерівномірно розподілений гетерохроматин, ядерна оболонка нечітко контурована, цитоплазма тимоцита просвітлена та набрякла, міжклітинні простори розширені. Трапляються апоптично змінені тимоцити, які оточені клітинним детритом. У цитоплазмі наявні великі вакуолеподібні структури та електроннощільні вclusions (рис. 4). Збільшується кількість макрофагів.

Через чотири тижні дослідження в тимусі експериментальних тварин виявлені розширення міжклітинних просторів, нечіткі границі між тимоцитами, розмиті контури ядер тимоцитів із пошкодженням цілісності, цитоплазма стоншена, просвітлена. Мітохондрії просвітлені, збільшені. Комплекс Гольджі деструктуризований. Є ознаки пікнозу ядер епітеліоретикулоцитів, органели в цитоплазмі змінені, деструктуризовані, утворюються вакуолеподібні вclusions (рис. 5). Ядра дещо набрякли, частка цитоплазми зменшена. Отже, при дії налбуфіну протягом 3–4 тижнів виникають деструктивно-дегенеративні зміни структурних компонентів.



**Рис. 1.** Субмікроскопічна організація часточки тимуса інтактного білого щура-самця. 1: ядро тимоцита; 2: цитоплазма тимоцита; 3: ядро епітеліоретикулоцита; 4: цитоплазма епітеліоретикулоцита. Електронна мікрофотографія. Зб.:  $\times 4000$ .

**Рис. 2.** Щільно розміщені тимоцити (1) в часточці загруднинної залози білого щура-самця через один тиждень дії налбуфіну; 2: епітеліоретикулоцит; 3: базальна мембрана гемокапіляра; 4: мікрроворсинки плазмолемі ендотеліоцита; 5: еритроцит у просвіті гемокапіляра; 6: розширений міжклітинний простір. Електронна мікрофотографія. Зб.:  $\times 4000$ .



**Рис. 3.** Розширений міжклітинний простір (1), ядро (2) та цитоплазма (3) тимоцита в кірковій речовині часточки за грудничної залози білого щура-самця через два тижні введення налбуфіну. Нерівні контури ядер (стрілка). Електронна мікрофотографія. 36.: ×4000.

**Рис. 4.** Електронно-щільне ядро (1) і просвітлена цитоплазма (2) тимоцита в мозковій речовині часточки тимуса білого щура-самця через три тижні дії налбуфіну; 3: вакуолеподібні утворення; 4: електронно-щільне включення. Електронна мікрофотографія. 36.: ×6000.

**Рис. 5.** Ядро (1) та цитоплазма (2) тимоцита, дефект ядерної оболонки (3), ядро (4) та вакуолізована цитоплазма (5) епітеліоретикулоцита в мозковій речовині часточки тимуса білого щура-самця через чотири тижні впливу налбуфіну. Електронна мікрофотографія. 36.: ×6000.

**Рис. 6.** Ядро тимоцита (1) із нерівними та нечіткими контурами (стрілка), пошкоджена ділянка плазмолема (2), просвітлена цитоплазма тимоцита (3), електронно-щільна структура (4), ядро епітеліоретикулоцита (5), цитоплазма епітеліоретикулоцита (6) у мозковій речовині часточки тимуса білого щура через п'ять тижнів введення налбуфіну. Електронна мікрофотографія. 36.: ×6000.

**Рис. 7.** Каріопізіс тимоцита (1) і клітинна деструктуризація (2) у кірковій речовині часточки тимуса білого щура-самця через шість тижнів введення налбуфіну. Електронна мікрофотографія. 36.: ×6000.

**Рис. 8.** Просвітлена цитоплазма тимоцита (1) у мозковій речовині часточки тимуса білого щура-самця через один тиждень після відміни налбуфіну; 2: нечіткі границі між клітинами; 3: пікнотично змінене ядро епітеліоретикулоцита, ядерна оболонка пошкоджена (стрілка); 4: ядро тимоцита. Електронна мікрофотографія. 36.: ×4000.

Через п'ять тижнів експерименту патологічні зміни нарастають: тимоцити з пікнотично зміненими електронно-щільними ядрами, ядерна мембрана місцями пошкоджена, контури ядерної оболонки тимоцитів нечіткі, в ядрі переважає конденсований хроматин (рис. 6). Міжклітинні простори значно розширені з формуванням вакуолеподібних структур. У цитоплазмі багатьох тимоцитів наявні деструктуризовані просвітлені та вакуолізовані мітохондрії. Відзначається збільшення кількості деструктивно змінених тимоцитів, епітеліоретикулоцитів і макрофагів. Спостерігаються окремі тимоцити з ознаками як апоптозної трансформації, так і гідропічної дистрофії з глибокою деструкцією органел та утворенням електронно-щільних і вакуолеподібних структур.

Через шість тижнів експерименту виявили, що контури ядер тимоцитів та епітеліоретикулоцитів нечіткі, гетерохроматин, каріо- та гіалоплазма просвітлені. Тимоцити з пікнотично зміненими електронно-щільними ядрами. Відзначається збільшення кількості деструк-

тивно змінених епітеліоретикулоцитів. У цитоплазмі багатьох тимоцитів та епітеліоретикулоцитів наявні деструктуризовані просвітлені та вакуолізовані мітохондрії, пошкоджені мембрани ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі. Тимоцити з ознаками каріопікнозу та каріопізісу. Збільшується кількість деструктивно змінених клітин (рис. 7). Міжклітинні простори розширені, плазмолема та ядерна оболонка частково зруйновані. Усі патологічні зміни поглиблені.

Через один тиждень після відміни налбуфіну в тимусі експериментальних тварин структурні зміни подібні до змін у тварин попередньої групи. У частини тимоцитів відзначається каріопікноз і каріопізіс. У їхній цитоплазмі спостерігалась значуща деструкція органел. Клітинна та ядерна оболонки на багатьох ділянках втрачають чіткість, частково зруйновані, численні ділянки міжклітинних просторів розширені (рис. 8). Мітохондрії деструктуризовані, зі світлим матриксом. Відзначається пошкодження мембран

комплексу Гольджі та ендоплазматичної сітки. Кількість деструктивно змінених клітин не зменшується. Ядра деяких епітеліоретикулоцитів пікнотичні, з нечіткими контурами ядерної оболонки. Цитоплазма просвітлена, з ознаками пошкодження органел. Отже, при тривалій дії налбуфіну впродовж 5–6 тижнів настають глибокі деструктивно-дегенеративні зміни, що навіть через тиждень після відміни препарату не відновлюються.

Клітинні зміни у структурі тимуса при дії налбуфіну подібні до змін при інших патологічних впливах на організм, тобто мають неспецифічний характер [7,8]. Однак підтвержено та доповнено закономірності динаміки змін при дії наркотичних препаратів.

## Висновки

1. Внаслідок шеститижневого впливу на організм налбуфіну, а також через один тиждень після його відміни в тимусі білих щурів-самців репродуктивного віку виявлено чітку залежність глибини та закономірності динаміки змін структурних компонентів клітинного складу від тривалості та дози введення налбуфіну.

2. При короткотривалій дії (1–2 тижні) виникають незначні структурні зміни, що пов'язані з первинною реакцією органа на дію препарату. При дії налбуфіну впродовж 3–4 тижнів виникають деструктивно-дегенеративні зміни структурних компонентів тимуса, викликані компенсаторно-приспосовальною реакцією органа. При тривалій дії налбуфіну протягом 5–6 тижнів настають глибокі деструктивно-дегенеративні зміни. Це свідчить про суб- та декомпенсацію залози, що викликана довготривалим впливом налбуфіну. Через тиждень після відміни препарату з попереднім шеститижневим впливом зворотних змін не виявили.

## Список літератури

- [1] Рощина І.О. Наркоманія: стан і проблеми боротьби з нею (сучасна парадигма) / І.О. Рощина // Вісник кримінального судочинства. – 2015. – № 2. – С. 175–180.
- [2] Бекесевич А.М. Морфологічні особливості структури кори мозочка щура в нормі та за умов тривалого впливу опію / А.М. Бекесевич // Запорозький медичний журнал. – 2015. – № 3 (90). – С. 82–85.
- [3] Матешук-Вацеба Л.Р. Ультраструктурні зміни шкіри щурів при довготривалому впливі опію / Л.Р. Матешук-Вацеба, І.С. Дісковський // Вісник української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2014. – Т.14. – Вып. 4 (48). – С. 205–208.
- [4] Вільхова І.В. Зміни структури ниркового тільця на різних термінах хронічного опію впливу / І.В. Вільхова // Світ медицини та біології. – 2014. – Т. 4. – № 46. – С. 78–81.
- [5] Дісковський І.С. Особливості мікроструктури шкіри щура за умов впливу опію / І.С. Дісковський // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – №3. – С. 61–64.
- [6] Якимів Н.Я. Мікроструктурна характеристика райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів при опію впливі / Н.Я. Якимів, Ю.Я. Кривко // Світ медицини та біології. – 2013. – № 4. – С. 120–124.
- [7] Черкасов Е.В. Структурні зміни тимуса при експериментальній опію хворобі у щурів за умов лікування шляхом внутрішньовенної інфузії лактопротеїну-С / Е.В. Черкасов // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10. – № 2. – С. 165–168.
- [8] Волошин В.М. Морфологічні зміни тимуса білих щурів після інгаляційного впливу епіхлоргідрину та можливість їх корекції / В.М. Волошин // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вып. 2. Т. 1(92). – С. 131–135.
- [9] Пат. 76564 У Україна, МПК Ф 61 К 31/00 Спосіб моделювання фізичної опію 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. – №U201207124; заявл. 12.06.2012; опубл. 10.01.2013. Бюлетень. №1.
- [10] Саркисов Д.С. Микроскопическая техника / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перова. – М.: Медицина. – 1996. – С. 362.

## References

- [1] Roshchina, I. (2015). Narkomaniya: stan i problemy borotby z neiu (suchasna paradyhma) [Addiction: state and problems of struggle against it (the modern paradigm)]. *Visnyk kryminalnoho sudochynstva*, 2, 175–180. [in Ukrainian].
- [2] Bekesevych, A. M. (2015). Morfolohichni osoblyvosti struktury kory mozochka shchura v normi ta za umov tryvaloho vplyvu opioidu [Morphological features of the structure of the cerebellar cortex of rats in the norm and under prolonged exposure to the opiod]. *Zaporozhye medical journal*, 3(90), 82–85. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2015.3.44505.
- [3] Mateshuk-Vatseba, L. R., & Diskovskiy, I. S. (2014). Ultrastrukturni zminy shkiry shchuriv pry dovgotryvalomu vplyvi opioidu [Ultrastructural changes in the skin of rats under opiods exposure]. *Visnyk ukraïnskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii «Aktualni problemy suchasnoi medytsyny»*, 14, 4(48), 205–208. [in Ukrainian].
- [4] Vilkhova, I. V. (2014). Zminy struktury nyrkovoho tilsia na riznykh terminakh khronichnoho opioidnoho vplyvu [Structural changes of renal corpuscle in the late stages of chronic opiod effect]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*, 4(46), 78–81. [in Ukrainian].
- [5] Diskovskiy, I. S. (2014). Osoblyvosti mikrostruktury shkiry shchura za umov vplyvu opioidu [Peculiarities of rat skin microstructure under influence of opiod]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*, 3, 61–64. [in Ukrainian].
- [6] Yakymiv, N. Y., & Kryvko, Y. Y. (2013). Mikrostrukturna kharakterystyka rayduzhno-rohivkovoho kuta ochnoho yabluka shchuriv pry opioyidnomu vplyvi [Microstructural characteristics of iridocorneal angle of the eye of rats under the influence of opiod]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*, 4, 120–124. [in Ukrainian].
- [7] Cherkasov, E. V. (2012). Strukturni zminy tymusa pry eksperymentalni opikovii khvorobi u shchuriv za umov yii likuvannya shliakhom vnutrish-novennoi infuzii laktoproteinu-S [Changes of thymic structure during experimental burn disease in rat under the condition of its treatment by the intravenosus infusion of lactoproteinum-S]. *Ukrayinskyi morfolohichnyi almanakh*, 10(2), 165–168. [in Ukrainian].
- [8] Voloshin, V. M. (2012). Morfolohichni zminy tymusa bilykh shchuriv pislia inhalatsiinoho vplyvu epikhlorhidrynu ta mozhlyvist yikh korektsii [Morphological Changes In Thymus Of White Rats After Inhalation Of Epichlorhydrin And The Possibility Of Their Correction]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 2, 1(92), 131–135. [in Ukrainian].
- [9] Onysko, R. M., Paltov, Ye. V., Fik, V. B., Vilkhova, I. V., Kryvko, Yu. Ya., Yakymiv, N. Ya., & Fitkalo, O. S. (patentee) (2013) Patent 76564 U Ukrayina, MPK F 61 K 31/00 Sposib modeliuвання fizychnoi opioidnoi zalezhnosti u shchuriv [Patent 76564 U Ukraine, IPC F 61 K 31/00 Method for modeling physical opiod dependence in rats]. *Biuletyn*, 1. [in Ukrainian].
- [10] Sarkisov, D. S., & Perova, Yu. L. (1996). *Mikroskopicheskaya tehnika [Microscopic technology]*. Moscow: Medicina. [in Russian].

## Відомості про авторів:

Гарапко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. анатомії людини та гістології, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.  
Головацький А. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анатомії людини та гістології, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

## Сведения об авторах:

Гарапко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. анатомии человека и гистологии, медицинский факультет, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина.  
Головацкий А. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. анатомии человека и гистологии, медицинский факультет, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина.

## Information about authors:

Harapko T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, Ukraine.  
Holovatskyi A. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, Ukraine.

## Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 17.07.2017

Після доопрацювання / Revised: 22.09.2017

Прийнято до друку / Accepted: 28.09.2017