

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI 10.31718/2077-1096.20.3.258

УДК 615.212.7

Гресько Н. І., Бекесевич А. М., Вільхова І. В.

МОРФОЛОГІЧНА ПЕРЕБУДОВА ОРГАНІВ ЗА ВПЛИВУ ОПІОЇДНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

На сьогоднішній день спостерігається тенденція до зростання кількості хворих залежних від офіційних опіоїдів, які через порушення рецептурного режиму відносно вільно доступні в аптеках. Тривале їх застосування викликає суттєві метаболічні зміни, призводить до ранньої інвалідизації і смертності хворих з опіоїдною залежністю, що потребує вивчення патогенетичних механізмів прогресування множинних поліорганних коморбідних станів. Проаналізовано дані фахової літератури, що стосуються структурної реорганізації тканин організму при застосуванні психоактивних речовин, зокрема опіоїдних анальгетиків. Показано, що зміни в органах та тканинах залежать від тривалості впливу та дози опіоїдного анальгетика. Згідно з літературними даними, перші порушення виникають уже на початкових етапах експериментального дослідження. Тривалий вплив опіоїдних анальгетиків призводить до наростаючих за ступенем виразності дистрофічних змін, які згодом переходять у деструктивні. Тому проблематика впливу опіоїдних речовин на морфологічну перебудову органів і систем є актуальною та важливою для сучасної медицини. Багато питань, що стосуються структурної перебудови органів за тривалого впливу наркотичних анальгетиків залишаються незавершеними. Тому вивчення структури органів за впливу опіоїдів має суттєве значення для подальших досліджень морфологів і клініцистів щодо розробки методів профілактики та лікування патології, зумовленої тривалим застосуванням опіоїдних анальгетиків.

Ключові слова: структура, орган, опіоїд.

З року в рік відбувається зростання кількості осіб, які допускають немедичне вживання психоактивних речовин, що може бути небезпечним для здоров'я. Серед причин, які сприяють цьому є широке їх використання в клінічній практиці з метою отримання знеболювального та протизапального ефектів [9, 33]. Серед таких агентів є препарати опіоїдного ряду, адже неможливо недооцінювати їх ефективність при лікуванні хронічного болю в онкохворих, знеболення в післяопераційний період [46, 48]. Експериментальні дослідження свідчать, що тривале вживання препаратів, які використовуються для пригнічення болю, веде до морфофункціональних змін органів та систем організму, розвитку медикаментозної, а у випадку вживання препаратів опіоїдної групи і наркотичної залежності [1, 13]. Також тривале застосування наркотичних анальгетиків викликає глибоку загальмованість загальної реактивності організму відносно різноманітних інфекційних процесів, формує хронічну ендогенну інтоксикацію із закономірним розвитком фізичної залежності [16, 40]. У людей, які тривалий час застосовують психоактивні речовини, переважає ймовірність летальних випадків через ниркову або печінкову недостатність, підвищена смертність від серцево-судинних захворювань, окрім цього, регулярне вживання наркотичних середників руйнує імунну систему організму [10, 15, 41]. Одним із механізмів розвитку різної соматичної патології, зумовленої наркотичними препаратами, є їх деструктивний вплив [39]. Тому важливим для сучасної фармакології та медичної науки загалом є вивчення структурної перебудови органів за впливу психоактивних речовин.

Хронічне вживання опіоїдних анальгетиків, відомо з літературних джерел, призводить до виражених структурних та функціональних змін нервової системи, які є неспецифічною відповіддю на токсичний вплив опіоїдів і проявляються у вигляді судинних і метаболічних порушень, та ведуть до загибелі нейронів, нейрогліальних клітин і демієлінізації [24, 42]. При електронно-мікроскопічному дослідженні встановлено, що за 6 тижневого впливу налбуфіну на променистий вінець спостерігається дезорганізація його структур та зміни в ланках гемомікроциркуляторного русла. Зокрема, нервові волокна набувають неправильної форми, страждають гліальні клітини променистого вінця, спостерігається вакуольна дистрофія їхньої цитоплазми, набряк мітохондрій, виявляли периаksonальний набряк та пошкодження аксоплазми [51]. Встановили, що більшість капілярів зруйновані, а в збережених – звуження просвітів [52]. На макро-, мікро- та електронно-мікроскопічному рівнях дослідження кори мозочка за тривалого впливу опіоїду виявили патологічні зміни як ангіоархітектоніки, так і структури нейронів усіх шарів кори мозочка

[3]. Спостерігали глибокі деструктивні зміни з боку нейроцитів, зокрема їх органел, цитоплазма просвітлена, формувалися вакуолі, а також відмітили розвиток мікроангіопатій [2]. Морфометричний аналіз дозволив оцінити ступінь васкуляризації кори мозочка за умов введення опіоїдного анальгетика налбуфіну, що свідчить про зв'язок між глибиною структурних перетворень ланок мікроциркуляторного русла і морфометричними показниками. Встановлено, що артеріоли та капіляри кори мозочка вже через 2 тижні експерименту були помітно розширеними порівняно з контролем, діаметр їх становив $23,6 \pm 0,1$ мкм при контролі – $20,5 \pm 0,2$ мкм. Діаметр венул незначно дилатований та становив $31,8 \pm 1,0$ мкм при контролі – $29,0 \pm 3,0$ мкм, відповідно збільшувався артеріоло-венулярний коефіцієнт, який становив $0,742 \pm 0,005$ (контроль – $0,706 \pm 0,003$). На 4 тижні введення налбуфіну діаметр петлі становив $6,20 \pm 0,27$ мкм (контроль – $5,81 \pm 0,21$ мкм), щільність сітки обмінних судин – $54,0 \pm 0,7$ (контроль – $60,8 \pm 5,4$), показник трофічної активності тканини – $44,1 \pm 3,5$ мкм (контроль – $46,3 \pm 3,4$ мкм) [4].

Оскільки ін'єкційний наркотичний середник найчастіше потрапляє в організм внаслідок внутрішньовенного або внутрішньом'язового його введення, органом, який найперше реагує на його вплив, є шкіра [7, 20]. В місцях ін'єкції спостерігали гіперпигментацію, що виникала внаслідок пошкодження та наслідкового склерозу нижче розміщених вен, мікроскопічно спостерігали фіброз дерми та інфільтрати з еозинофільними лейкоцитами [11]. Виявляли набряк та інфільтрацію гіподерми та сітчастого шару дерми, деструктуризацію сальних та потових залоз, епідермісу [12]. При тривалому впливі опіоїду ультрамікроскопічно спостерігали прогресування змін епідермоцитів і структурних компонентів дерми. В зернистому шарі клітини були набрякні, їх плазмолема розпушена, в цитоплазмі виявляли на різних етапах розпаду каналці ендоплазматичної сітки, мітохондрії вакуолізовані, спостерігали каріолізис. В остистому шарі епідермісу виявляли клітини гіпертрофовані, ядра неправильної форми, збільшені, їх нуклеолема утворювала численні куполоподібні випини. В дермі розвивався склероз [26].

З літературних джерел відомо, що морфологічної перебудови за впливу опіоїду зазнають структури нирки [5]. Зокрема, за двотижневого введення опіоїдного анальгетика виявляли збільшення ниркових тілець, гіперцелюлярність, розширення петель капілярних клубочків та мезангіального матриксу, звуження сечового простору, що торкались ниркових тілець субкапсулярної зони. В подальшому аналогічних змін зазнавали ниркові тільця юкстамедулярної зони та виявляли проліферацію мезангіоцитів. Нарос-

тання значних структурних змін спостерігали за шеститижневого введення опіоїдного анальгетика в ході експерименту, а саме злиття капілярних петель судинних клубочків, розширення мезангіального матриксу, нагромадження еозинофільної речовини в міжкапілярних просторах, подекуди зрощення капілярних петель з зовнішнім листком капсули Шумлянського-Боумена, лімфогістіоцитарну інфільтрацію навколочубочкової строми. В окремих ниркових тільцях в сечовому просторі нагромаджувалася білкова маса [45]. В каналцях нефрона, зокрема, перші зміни спостерігали в проксимальних звивистих каналцях та петлях нефрона, у формі зернистої дистрофії епітелію. У епітеліоцитах проксимальних звивистих каналців виявлено ознаки зернистої, гіаліново-крапельної дистрофії та виражені некротичні зміни, а в епітеліоцитах петель нефрона – ознаки зернистої дистрофії та незначні некротичні зміни, щодо дистальних звивистих каналців то патологічних змін не виявлено [44].

Особливо чутливими до впливу різних лікарських засобів внаслідок своєї морфофункціональної особливості є органи травної системи. А саме, ознаками порушення структурної організації піднижньощелепної слинної залози внаслідок впливу опіоїду були набряк і лімфоцитарна інфільтрація сполучнотканинної строми, дезорганізація білкових та змішаних ацинусів [28]. В стінці ободової кишки на мікроструктурному рівні виявляли збільшення кількості активних келихоподібних клітин, просвіти кишкових крипт були розширені, окремі кишкові залози дезорганізовані та хаотично розміщені [21]. Деструктивні зміни на субмікроскопічному рівні виражалися в осередковому лізисі ядерної мембрани, зовнішніх мембран і крист мітохондрій та каналців ендоплазматичної сітки стовпчастих епітеліоцитів та келихоподібних клітин. У гладких міоцитах міофіламенти були деструктуровані, розташовані неупорядковано, порушений їх зв'язок з плазмолемою [22]. Цікавими є роботи щодо впливу опіоїдних анальгетиків на печінку [35]. Дослідили зміни даного органа, при хронічній інтоксикації опіоїдами, де виявлено гіпертрофію, а згодом дистрофію гепатоцитів, лімфогістіоцитарну інфільтрацію, фокальні некрози та збільшення кількості апоптозно змінених клітин. В субкапсулярних та перипортальних ділянках формувалися порто-портальні містки та розвивався перипортальний фіброз [25]. Методом "нуклеатор" дослідили зміни об'єму двоядерних гепатоцитів та встановили, що найбільшого розміру гепатоцити набувають на другому тижні експерименту, а найменшого – на третьому тижні [47]. Важкість ушкодження гепатоцитів печінки об'єктивно оцінити дозволило ультрамікроскопічне дослідження, при якому за опіоїдної залежності та низької гістологічної активності хронічного гепатиту С

виявляли наступні структурні зміни в порталній зоні печінкових часточок: помірна лімфомоноцитарна інфільтрація порталних трактів, збільшення кількості та активності клітин Купфера, дегрануляція клітин ІТО. В централобулярній зоні гепатоцитів встановили виражені відкладення ліпідних гранул, переважно значної щільності із зміщенням органел, зниження площі гранулярної ендоплазматичної сітки та розширення гладкої ендоплазматичної сітки, появу вільних рибосом в цитоплазмі, збіднення вмісту глікогену. При такій залежності в перипортальній зоні мала місце висока активність механізмів деградації ліпідних гранул, що обумовлює значне переважання відкладення їх в централобулярній зоні у співставленні з перипортальною [31]. Встановлено, що характерною морфологічною ознакою присутності опіатів є фіброз центральних вен [6].

Щодо впливу наркотичних анальгетиків на структуру органів ендокринної системи то встановлено, що структурним еквівалентом посилення продукції кортикостероїдів та їх секреції за умов стрес-реакції при алкогольно-морфіновій інтоксикації наднирникових залоз на ультраструктурному рівні є зменшення ліпідних включень, посилення гетерогенності клітинного пулу, виражене повнокров'я капілярів. Та з'ясовано, що найбільш схильна до патологічних змін є клубочкова зона кіркової речовини надниркової залози [8]. У щитоподібній залозі найчастіше макроскопічно помітна появи колоїдних вузлів та рубців. Мікроскопічно спостерігається тенденція до зменшення розмірів фолікулів, подекуди вони знаходилися в стані, що нагадує процес ділення: звуження фолікула по діаметру. Про низьку функціональну активність органа свідчить стан фолікулярного епітелію і колоїду, а саме епітелій потовщений, колоїд розтріскується, інтенсивно сприймаючи кислі барвники, явища формування макро- та мікрофолікулярного зоба [36]. Структурну перебудову ендокринної частини підшлункової залози досліджували при тривалому впливі опію [38]. На електронно-мікроскопічному рівні виявили значні дистрофічні зміни інсулоцитів, зокрема втрату правильної форми, каріопікноз та каріорексис ядер, просвітлення та набряк цитоплазми, розвиток мікрокістозної дегенерації клітин, розпушення та дезорганізацію базальної мембрани [37].

Чутливими щодо впливу опію є структури органа зору, зокрема, судинна оболонка очного яблука. За умов довготривалого опію впливу виявлено глибокі деструктивні зміни усіх структур її відділів. Товщина судинної оболонки змінювалася за рахунок пухкого розміщення колагенових та еластичних волокон в сполучній тканині. Між ними виявляли зменшену кількість клітинних елементів, поодинокі фібробласти,

макрофаги. У війковому тілі шари райдужки чітко не диференціювали [34]. Переважали тонкостінні, розтягнені венули, артеріоли були потовщені, склерозовані, в капілярах спостерігали агрегацію еритроцитів. Характерним був виражений паравазальний набряк [19]. На ультраструктурному рівні встановлено, що найглибші зміни відбуваються у війкових відростках судинної оболонки очного яблука, зокрема розширення капілярів, стоншення їх стінок, в них переважали середньої електронної щільності "проміжні" в стані інтерфази і електронної щільності "темні" в стані розпаду клітини. В "проміжних" ендотеліоцитах спостерігали велику кількість лізосом, комплекс Гольджі гіпертрофований, виявлено гігантські мітохондрії. "Темні" ендотеліоцити виступали в просвіт судин, їх цитоплазма містила багато преципітатів і коагулятів, система внутрішніх мембран була розпушена і зруйнована [29]. Внаслідок тривалого введення опію наростали незворотні деструктивні зміни, що характеризувалися явищами набряку та поліморфноклітинної інфільтрації райдужки, війкового тіла та власне судинної оболонки [27]. При впливі опію анальгетика змінюється й будова структур райдужно-рогівкового кута, а саме порушується структура епітеліального шару та сполучної тканини. Спостерігаються виражені зміни в мікроциркуляторному руслі, що проявляються розширенням просвітів судин та повнокров'ям, десквамацією ендотеліоцитів, появою тромбоцитів, агранулярних та гранулярних лейкоцитів у просвітах, порушення цілісності судинних стінок артеріол та венул [49]. В шарах сітківки опію анальгетик зумовлює вакуольну дистрофію та некротичні зміни пігментного епітелію, руйнування фотосенсорних клітин, мікрокістозну дегенерацію зовнішнього сітчастого шару, вогнищеві некротичні зміни гангліонарних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару, деструктуризацію гемомікроциркуляторного русла сітківки [32].

Вживання психотропних речовин негативно впливає й на органи імунної системи, що проявляється зниженням реактивності організму [23]. При опіатній наркоманії імунні порушення відрізняються стадійністю розвитку та характеризуються інверсією індексу Т-хелпери / Т-супресори, зниженням проліферативної активності лімфоцитів і продукції імуноглобулінів, атрофією Т-зон та персистуючою фолікулярною гіперплазією В-зон периферичних лімфоїдних органів та є причиною розвитку генералізованої лімфаденопатії [50]. Структурні зміни мозкової речовини часточок тимуса при дії опію вивчено за допомогою морфометричного методу, зокрема збільшення відносної площі кіркової речовини часточок тимуса від 60,69 % - контрольна група до 70,25 % - експериментальна група та зменшення відносної площі мозкової речовини

часточок тимуса від 39,31 % - контрольна група до 29,75 % - експериментальна група. Встановили також зростання кірково-мозкового індексу часточок тимуса від 1,54 - контрольна група до 2,36 - експериментальна група [18]. Мікроскопічно виявляли глибокі зміни стінки гемокапілярів, що вели до навколо судинного набряку та крововиливів [17]. На думку авторів, критеріями діагностики хронічної інтоксикації опіоїдами селезінки, що вживаються внутрішньовенно є гіперплазія фолікулів та збільшення кількості плазмоцитів і еозинофілів в білій пульпі [14]. При макроскопічному дослідженні селезінка збільшена з напруженою капсулою, щільна, на розрізі темно-вишнева з підкресленим фолікулярним малюнком [30]. Збільшення відносної площі кіркової речовини і зменшення відносної площі мозкової речовини та достовірно максимально зростає кірково-мозковий індекс за впливу опіоїдів в лімфатичних вузлах [43].

Проведений аналіз фахової літератури щодо структурної дезорганізації органів за впливу опіоїдних анальгетиків, без сумніву, відіграє важливу роль в патогенезі цілого ряду захворювань. Морфологічні зміни в органах зумовлені вживанням опіоїдів мають морфофункціональну основу, що проявляється локалізованою або генералізованою запальною інфільтрацією.

Література

- Bailey CP, Connor M. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(1):60-8. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.08.012>
- Bekesevych AM, Mateshuk-Vaceba LM. Strukturna organizaciya kory mozochka shchura za umov 6-tyzhnevogo vvedennya opioyidu [Structural organization of rat cerebellar cortex under conditions of 6-week introduction of opioids]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya.* 2015;14(2):68-71. (Ukrainian).
- Bekesevych AM. Morfoloichni osoblyvosti struktury kory mozochka shchura v normi ta za umov tryvalogo vplyvu opioyidu [Morphological features of the structure of the cerebellar cortex of rats in the norm and under prolonged exposure to the opioid]. *Zaporozhskiy medycynskiy zhurnal.* 2015;3(90):82-5. (Ukrainian).
- Bekesevych AM. Osoblyvosti strukturoi organizacii lanok gemomikrocyrkulyatornogo rusla kory mozochka shchura za umov 2- ta 4-tyzhnevogo vvedennya opioyidu [Structural organization features of hemomicrocirculation links in the cerebellar cortex of rats under conditions of 2- and 4-week injection of opioids]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya.* 2016;15(1):24-7. (Ukrainian).
- Bellini L, Vadori M, De Benedictis GM, Busetto R. Effects of opioids on proximal renal tubular cells undergoing ATP depletion. *J Pharmacol Sci.* 2016 Aug;131(4):288-91. doi: 10.1016/j.jphs.2016.08.002.
- Beloborodova YeV, Podgornova DV, Purlik IL, Beloborodova EI, Petrova LA, Volchanovskaya MM i dr. Porazheniye pecheni pri khronicheskom virusnom gepatite C na fone opiynoy narkomanii: morfologicheskiye aspekty [Liver injury under chronic viral hepatitis C against the background of opiomania: morphological characters]. *Byulleten sibirskoy meditsiny.* 2011;10(1):7-11. (Russian).
- Bigliardi PL, Dancik Y, Neumann C, Bigliardi-Qi M. Opioids and skin homeostasis, regeneration and ageing—What's the evidence? *Experimental dermatology.* 2016;25(8):586-91. doi: 10.1111/exd.13021
- Bilovyczkij OV. Ultrastrukturni zminy nadnyrkovykh zaloz pry eksperymentalnij alkogolno-morfinnij intoksykaciyi [Ultrastructural changes of the adrenal glands in experimental alcohol-morphine intoxication]. *Galyczkij likarskij visnyk.* 2010;2(2):29-32. (Ukrainian).
- Davydovych OV, Kopcha VS, Masliy KO. Farmakoterapiya bolovoho syndromu [The pharmacotherapy of pain syndrome]. *Ratsyonalnaya farmakoterapiya.* 2011;4(21):66-8. (Ukrainian).
- Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(5):497-504.
- Del Giudice P. Cutaneous complications of intravenous drug abuse. *Br J Dermatol.* 2004;150:1-10. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05607.x.
- Diskovskyy IS. Osoblyvosti mikrostruktury shkiry shchura za umov vplyvu opioyidu [Peculiarities of rat skin microstructure under influence of opioid]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna.* 2014;3:61-4. (Ukrainian).
- Friedman H, Pross S, Klein TW. Addictive drugs and their relationship with infectious diseases. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006;47(3):330-42. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00097.x>
- Gasanov AB. Funktsionalnaya morfologiya organov immunoj sistemy pri opiatnoj narkomanii [Functional morphology of immune system organs at opiate narcomania]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2009;6(26(3)):47-51. (Russian).
- Gelot S, Nakhla E. Opioid dosing in renal and hepatic impairment. *US Pharm.* 2014;39(8):34-8.
- Ghelardini C, Cesare Mannelli Di L, Bianchi E. The pharmacological basis of opioids. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* 2015;12(3):219-21. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.3.219
- Harapko TV, Holovatskyy AS, Volkov KS, Nebesna ZM, Kramar CB. Strukturna reorhanizatsiya mozkovoyi rechovyny chastochoch tymusa shchuriv pry diyi nalbufinu [Restructuring medulla of the thymus lobes rats in action opioids]. *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya Medytsyna.* 2016;2(54):5-13. (Ukrainian).
- Harapko TV. Strukturni zminy mozkovoyi rechovyny chastochoch tymusa bilykh shchuriv pry shestytyzhnevij diyi opioyidu nalbufinu [Structural changes medulla of the thymus lobes white rat in action six weeks opioid nalbuphine]. *Problemy klinichnoyi pediatriji.* 2016;1-2(31-32):19-25. (Ukrainian).
- Holovatskyy AS, Pidvalna UYe. Strukturna orhanizatsiya sudynnoyi obolonky ochnoho yabluka za umov vplyvu opioyidu v eksperymenti [Structural organization of vascular tunic of the eyeball under the effect of opioid in the experiment]. *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya: Medytsyna.* 2015;2:7-11. (Ukrainian).
- Irish C, Maxwell R, Dancox M, Brown P, Trotter C, Verne J, et al. Skin and soft tissue infections and vascular disease among drug users, England. *Emerging infectious diseases.* 2007;13(10):1510-1511. doi: 10.3201/eid1310.061196
- Kryvko YuYa, Hresko NI. Mikrostrukturni zminy stinky obodovoyi kysky za umov tryvaloho vplyvu opioyidu v eksperymenti [Microstructural changes of the colon wall under prolonged opioids exposure in experiment]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya.* 2017;16.1(59):111-4. (Ukrainian).
- Kryvko YuYa, Hresko NI. Ultrastrukturna perebudova stinky obodovoyi kysky za khronichnoho vplyvu opioyidu (nalbufinu) v eksperymenti [Ultrastructural changes of the colon's wall caused by chronic opioid (nalbuphine) effect during experiment]. *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu.* 2017;2(56):29-33. (Ukrainian).
- Liang X, Liu R, Chen C, Ji F, Li T. Opioid system modulates the immune function: a review. *Translational perioperative and pain medicine.* 2016;1(1):5-13.
- Litvintsev BS. Strukturno-funktsionalnyye izmeneniya nervnoj sistemy pri khronicheskom otravlenii opioyidami [Structural and functional changes in the nervous system in chronic opioid poisoning] [avtoref. disertatsii]. Moskva, RF: Voenno-meditsinskaya akademiya im. S.M. Kirova; 2003, 23 s. (Russian).
- Lohash MV. Patomorfologichni zminy pechinky shchura pid vplyvom opioyidu na mikrostrukturnomu rivni [Pathomorphological changes of rats' liver microstructure under the effect of opioid]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2016;2.2(129):177-84. (Ukrainian).
- Mateshchuk-Vatseba LR, Diskovskyy IS. Ultrastrukturni zminy shkiry shchuriv pry dovhotryvalomu vplyvi opioyidu [Ultrastructural changes in the skin of rats under opioids exposure]. *Aktualni problemy sushasnoyi medytsyny. Visnyk ukrayinskoyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi.* 2014;4(48):205-8. (Ukrainian).
- Mateshchuk-Vatseba L, Pidvalna U, Kost A. Peculiarities of vascular tunic microstructure of the white rat eyeball under the effect of opioid. *Romanian Journal of Morphology and Embryology.* 2015;56(3):1057-62.
- Mateshchuk-Vatseba LR, Mykhalevych MM. Mikrostrukturni zminy pidnyzhn'oshchelepnoyi slynnoyi zalozy za umov vplyvu opioyidu v eksperymenti [Microstructural changes of submandibular salivary gland under opioid influence in experiment]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2016;1(1):305-8. (Ukrainian).
- Mateshchuk-Vatseba LR, Pidvalna UYe, Kovalyshyn VI, Kyryk KhA. Ultrastrukturna orhanizatsiya vykovykh vidostktiv ochnoho yabluka shchura pry zastosuvanni opioyidu vprodovzh riznykh terminiv [Ultrastructural organisation of eyeball ciliary process of rats caused by opioid having been used in different time-periods]. *Visnyk morfologiyi,* 2015;21(1):30-4. (Ukrainian).
- Orlovskaya AV, Bogomolova IN, Pigolkina YeYu, Chernov NV. Sudebno-meditsinskoye znacheniye morfometrii selezenki pri narkomanii i khronicheskoy alkogol'noy intoksykatsii [The forensic

- medical significance of morphometry of the spleen in drug addiction and chronic alcoholic intoxication]. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2004;(3):27-8. (Russian).
31. Ovcharenko MO, Sosin IK, Pinsky LL, Reshetnikova OS, Zinchenko OV, Ovcharenko TM. Elektronno-mikroskopichni oznaky zmin v tkanyni pechinky u khvorykh na opioyidnu zalezhnist, yaka poyednana iz khronichnym hepatytom C [Elektronno-microscopic signs of changes in liver tissue at patients with opioyid dependence, complicated by chronic hepatitis C]. *Ukrayinsky morfolohichnyy almanakh*. 2009;4:87-92. (Ukrainian).
 32. Paltov EV, Kovalyshyn OA, Fik VB, Kryvko YuYa, Pankevych LV. Proyavy patomorfolohichnykh zmin u sharakh sitkivky cherez desyat tyzhniv opioyidnoho vplyvu v eksperymenty [Manifestations of pathomorphological changes in retinal layers after ten weeks of opioyid exposure in the experiment]. *Svit Medytsyny ta Biolohiyi*. 2018;4(66):185-7. (Ukrainian).
 33. Pidvalna UYe. Strukturna orhanizatsiya orhaniv i system pid vplyvom opioyidiv [Structural organization of organs and systems under the influence of opioyids]. *Eksperymentalna ta klinichna fiziolohiya i biokhimiya*. 2014;(1):71-8. (Ukrainian).
 34. Pidvalna UYe. Strukturni osoblyvosti sudynnoyi obolonky ochnoho yabluka za umov dovhotryvaloho opioyidnoho vplyvu v eksperymenty [Structural organization of vascular tunic of the eyeball under the effect of opioyid in the experiment]. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk ukrayinskoyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2014;14-4(48):209-12. (Ukrainian).
 35. Pigolkin Yul, Bogomolov DV, Bogomolova IN. Sudebno-meditsinskaya otsenka morfolohicheskikh izmeneniy pecheni pri narkomanii [Forensic Medical Evaluation of the Morphological Alterations of the Liver in Drug Abuse]. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2002;45(5):33-5. (Russian).
 36. Pigolkin Yul, Bogomolov DV. Morfolohicheskiye izmeneniya vnutrennikh organov pri opiyonoy narkomanii [Morphological changes of internal organs opium addiction]. *Arkhiv patologii*. 2002;1:3-5. (Russian).
 37. Popyk PM, Mateshuk-Vatseba LR. Ultrastrukturna orhanizatsiya endokrynnoyi chastyny ta hemomikrotsyrkulyatornoho rusla pidshlunkovoyi zalozy za umov dovhotryvaloho vplyvu opioyidu v eksperymenty [Ultrastructural organization of the endocrine part and hemomicrocirculatory bed of the pancreas with prolonged exposure to opioyids in the experiment]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya*. 2015;14(2(52)):72-6. (Ukrainian).
 38. Popyk PM. Osoblyvosti mikrostrukturny pidshlunkovoyi zalozy biloho shchura za umov vplyvu opioyidu [Microstructure characteristics of pancreas white rat under influence opioyid]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2014;3(2):310-3. (Ukrainian).
 39. Shabanov PD, Shtakelberg OYu. Narkomanii: patopsikhologiya, klinika, reabilitatsiya [Addictions: pathopsychology, clinic, rehabilitation]. SPb.: Lan; 2000. 368 p. (Russian).
 40. Trigub MM, Bogdanova NG, Kolpakov AA, Bashkatova VG, Sudakov SK. Effect of peripheral opioyid receptor agonists on depressive activity of ethanol. *Bull Exp Biol Med*. 2014;156(6):778-780. doi: 10.1007/s10517-014-2448-6.
 41. Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nature Reviews Immunology*. 2007;7(3):179-90. doi: 10.1038/nri2038.
 42. Upadhyay J, Maleki N, Potter J, Elman I, Rudrauf D, Knudsen J, et al. Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioyid-dependent patients. *Brain*. 2010;133:2098-114. doi: 10.1093/brain/awq138
 43. Valko OO. Zminy parenkhymy klubovykh limfatychnykh vuzlyk bilykh shchuriv pry tryvalomu opioyidnomu vplyvi ta cherez odyn tyzhden pislya jogo vidminy [The changes of white rats' parenchyma lymphatic nodes with prolonged opioyid influence and one week after its cancellation]. *Naukovy visnyk Uzhgorodskogo universytetu. Seriya Medycyna*. 2017;1(55):5-10. (Ukrainian).
 44. Vilkhova IV. Morfolohichni zminy kanaltsiv nefrona pry khronichnomu opioyidnomu vplyvi [Morphological changes of nephron tubules as a result of the chronic opioyid effect]. *Mir medytsyny i biolohii*. 2015;11(2-1(49)):84-7. (Ukrainian).
 45. Vilkhova IV. Zminy struktury nyrkovoho tiltsya na ryznykh terminakh khronichnoho opioyidnoho vplyvu [Structural changes of renal corpuscle in the late stages of chronic opioyid effect]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2014;4(46):78-81. (Ukrainian).
 46. Volkov ND, McLellan AT. Opioyid abuse in chronic pain – misconceptions and mitigation strategies. *N Engl J Med*. 2016;374:1253-63. doi: 10.1056/NEJMr1507771
 47. Vovk SO, Lohash MV, Kryvko YuYa. Doslidzhennya zminy ob'yemu dvoyadernykh hepatotsytiv pechinky shchura pid vplyvom opioyidiv v dynamitsi trytyzhnevoho eksperymentu [Analysis of the rats' liver binucleate hepatocytes volume change under the influence of opioyids during the three weeks experiment]. *Acta Medica Leopoliensia*. 2015;21(2):69-72. (Ukrainian).
 48. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD011056. doi: 10.1002/14651858
 49. Yakymiv NYa, Kryvko YuYa. 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 opioyid]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2013;(4):120-4. (Ukrainian).
 50. Zayratyants OV, Gasanov AB. Morfolohiya immunnyy systemy pri opiatnoy, kannabinoidnoy i polinarkomanii [Morphology of immune system in opiate, cannabinoid and polydrug addiction]. *Arkhiv patologii*, 2009;71(5):35-9. (Russian).
 51. Zinko AV, Mateshuk-Vatseba LR. Vplyv opioyidu na ultrastrukturnu promenyistoho vintsya kintsevoho mozku v eksperymenty [Influence of opioyid on the ultrastructure of radiate crown of telencephalon in the experiment]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2014;4(47):127-30. (Ukrainian).
 52. Zinko AV. Krovonosne ruslo promenyistoho vintsya shchura v normi ta za umov dovhotryvaloho vplyvu opioyidu [Blood supply of the telencephalon radiate crown of the rat in norm and under the long-term opioyid use]. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal*. 2015;3(90):78-81. (Ukrainian).

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ОРГАНОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ.

Гресько Н. И., Бекесевич А. М., Вильхова И.В.

Ключевые слова: структура, орган, опиоид.

На сегодняшний день наблюдается тенденция к росту числа больных, зависимых от официальных опиоидов, которые из-за нарушения рецептурного режима относительно свободно доступны в аптеках. Длительное их применение вызывает существенные метаболические изменения, приводит к ранней инвалидизации и смертности больных с опиоидной зависимостью, потребует изучения патогенетических механизмов прогрессирования множественных полиорганных коморбидных состояний. Проанализированы данные специальной литературы, касающиеся структурной реорганизации тканей органа при применении психоактивных веществ, в частности опиоидных анальгетиков. Показано, что изменения в органах и тканях зависят от длительности воздействия и дозы опиоидного анальгетика. Согласно литературным данным, первые нарушения возникают уже на начальных этапах экспериментального исследования. Длительное воздействие опиоидных анальгетиков приводит к нарастающим по степени выраженности дистрофическим изменениям, которые впоследствии переходят в деструктивные. Поэтому проблематика влияния опиоидных веществ на морфологическую перестройку органов и систем является актуальной и важной для современной медицины. Многие вопросы, касающиеся структурной перестройки органов при длительном влиянии наркотических анальгетиков, остаются незавершенными. Поэтому изучение структуры органов при воздействии опиоидов имеет существенное значение для дальнейших исследований морфологов и клиницистов по разработке методов профилактики и лечения патологии, обусловленной длительным применением опиоидных анальгетиков.

Summary

MORPHOLOGICAL ORGAN REMODELLING CAUSED BY OPIOID ANALGESICS

Hresko N. I., Bekeseych A. M., Vilkhova I. V.

Key words: structure, organ, opioid.

Nowadays, there is an increasing tendency towards the number of patients addicted to opioid-related drugs, which are relatively freely available in pharmacies due to due to violations of the prescription regulations. Few analgesics have a competitive advantage compared to opioid analgesics, but their prolong taking can result in marked metabolic changes leading to the disability and mortality among opioid-addicted patients. This situation requires in-depth study of pathogenetic mechanisms underlying the development of multiple organ comorbidities. Our study presents the analysis of data in special literature on structural remodelling of body tissues over the period of psychoactive substance intake, and in particular opioid analgesics. It has been found out that that there is a direct correlation between the changes in organs and tissues and the duration of exposure and the dosage of opioid analgesics. According to the literature, the first changes occurred in the initial stages of experimental research. Prolonged exposure to opioid analgesics led to serious dystrophic changes, which then turned into destructive ones and manifested by cell destruction. Therefore, the problem of the impact produced by opioid substances on the morphological remodelling of organs and systems is of great medical and social irrelevance. Prolonged use of opioids contributes to the development of a chronic endogenous intoxication that results in chronic multiple organ failure. This severe condition results from morphological alterations, which play an important role in the pathogenesis of a number of diseases. A lot of issues concerning to organ remodelling due to long-term use of narcotic analgesics remain are still unclear. Therefore, studying the structure of organs under the impact of opioids is essential for medical researchers and clinicians in terms of the elaboration of the preventive measure and effective approaches in treating prolonged opioid addiction.