

УДК 611.611-918:615.212.7

**Abstract**

**Vilkhova I.V.**\*, **Paltov E.V.**,  
**Kryvko Y.Y.**, **Kyryk K.A.**,  
**<sup>1</sup>Demikhova N.V.**

*Danylo Halytsky Lviv National  
Medical University,  
69, Pekarska St, Lviv, 79010  
Ukraine*

*<sup>1</sup>Sumy State University,  
2, Rymkogo-Korsakova St., Sumy,  
40007, Ukraine*

## **PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF RENAL CORPUSCLE IN THE LATE STAGES OF CHRONIC OPIOID EFFECT**

The aim of conducted study was to identify the morphological changes of renal corpuscle as a result of chronic effect of low opioid doses. The research subjects consisted of 32 mature male albino (Wistar) rats, weighting 160 to 170 gm and 4.5 to 5.5 months of age. The chronic opioid effect model was created. Intramuscular injection of nalbuphine was made once daily between 10am and 11am for a period of 98 days with a 0.212 mg/kg of primary dose and its gradual increase within acceptable therapeutic range. Histological preparations were made by a universal method. All animals were kept in vivarium conditions and the work was done according to "Guide for the Use of Laboratory Animals". Structural changes of renal corpuscle were identified on eighth, tenth, twelfth and fourteenth week of chronic opioid use. As a result of long-termed exposure to low doses of nalbuphine intense alteration of renal corpuscles was discovered, such as segmental glomerulosclerosis and mesangial glomerular inflammation. The most intense changes were observed in renal corpuscles of subcapsular zone, where sclerosis of the majority of renal corpuscles, focal lymphohistiocytic infiltration and replacement of the necrotic area with the connective tissue were revealed.

Isolated sclerosed glomeruli, increased number of mesangial cells and proliferation of endotheliocytes were discovered in intercortical and juxtamedullary renal corpuscles. In some renal corpuscles, capillary loops were fused with outer capsular leaf, connective tissue fibers of Bowman's capsule outer leaf were proliferated, and swollen cubic epitheliocytes were observed. The most intense changes of animal renal corpuscles were revealed in the end of fourteenth week of the study.

**Keywords:** renal corpuscle, opioid analgesic, rat, morphology, histological research, segmental glomerulosclerosis.

**Corresponding author:** \*irinamedik75@gmail.com

**Резюме**

**Вільхова І.В.**, **Пальтов Є.В.**,  
**Кривко Ю.Я.**, **Кирик Х.А.**,  
**<sup>1</sup>Деміхова Н.В.**

*Львівський національний  
медичний університет імені  
Данила Галицького  
Пекарська, 69, Львів, 79010,  
Україна,*

*<sup>1</sup>Сумський державний  
університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2,  
Суми, 40007, Україна*

## **ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НИРКОВОГО ТІЛЬЦЯ НА ПІЗНІХ ТЕРМІНАХ ХРОНІЧНОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ**

Метою проведеного дослідження було встановлення морфологічних змін ниркового тільця при тривалому впливі малих доз опіоїду. Матеріалом дослідження були статевозрілі щури - самці лінії "Вістар" в кількості 32 тварин з початковою масою 160-170 г, віком 4,5-5,5 місяців. Тваринам проводили ін'єкції налбуфіну дом'язево, щоденно, 1 раз на добу, в одному проміжку часу (10-11 година ранку) протягом 98 днів у початковій дозі 0,212 мг/кг з поступовим її збільшенням у межах допустимої терапевтичної дози.

Таким чином створювали модель хронічного опіоїдного впливу. Гістологічні препарати готували за загальноприйнятою методикою. Всі тварини містились в умовах віварію і робота проводилась згідно «Правилам проведення робіт з використанням експериментальних тварин». У ході експериментального дослідження встановлені зміни структури ниркового тільця при восьми-, десяти-, дванадцяти- та чотирнадцятиденному введенні налбуфіну. При тривалому введенні малих доз опіоїдного анальгетика налбуфіну виявлено виражене ураження ниркових тілець, а саме ознаки сегментарного гломерулосклерозу та мезангіокапілярного гломерулиту. Найбільших змін зазнали ниркові тільця субкапсулярної зони, де виявлено склерозування більшості ниркових тілець, вогнищеву лімфогістіоцитарну інфільтрацію та заміщення некротизованих ділянок сполучною тканиною. У ниркових тільцях інтракортикальної та юкстамедулярної зони виявлено поодинокі склерозовані клубочки, збільшену кількість мезангіальних клітин та проліферацію ендотеліоцитів. У частини ниркових тілець виявлено адгезію капілярних петель із зовнішнім листком капсули, розростання сполучнотканинних волокон зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумана та набряклі, кубічної форми епітеліоцити. Найбільш вираженими зміни ниркових тілець спостерігали у тварин наприкінці 14 тижня експерименту.

Ключові слова: ниркове тільце, опіоїдний анальгетик, щур, морфологія, гістологічне дослідження, сегментарний гломерулосклероз.

#### Резюме

Вільхова І.В.\*, Пальтов Е.В.,  
Кривко Ю.Я., Кырык К.А.,  
Демихова Н.В.

Львовский национальный  
медицинский университет им. Д.  
Галицкого, ул. Пекарская, 69, г.  
Львов, 79010 Украина  
<sup>1</sup>Сумский государственный  
университет,  
ул. Римского-Корсакова, 2,  
Сумы, 40007, Украина

#### ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТЕЛЬЦА НА ПОЗДНИХ СРОКАХ ХРОНИЧЕСКОГО ОПИОИДНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Целью проведенного исследования было установление морфологических изменений почечного тельца при длительном воздействии малых доз налбуфина. Материалом исследования были половозрелые крысы - самцы линии " Вистар " в количестве 32 животных с начальной массой 160-170 г, в возрасте 4,5-5,5 месяцев. Животным проводили инъекции налбуфина внутримышечно, ежедневно, 1 раз в сутки, в одном промежутке времени (10-11 часов утра) в течение 98 суток в начальной дозе 0,212 мг / кг с постепенным ее увеличением в пределах допустимой терапевтической дозы. Таким образом, создавали модель хронического опииоидного воздействия. Гистологические препараты готовили по общепринятой методике. Все животные содержались в условиях вивария и работа проводилась согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных». В ходе экспериментального исследования установлены изменения структуры почечного тельца при восьми-, десяти-, двенадцати- и четырнадцатинедельном введении налбуфина. При длительном введении малых доз опииоидного анальгетика налбуфина установлено выраженное поражение почечных телец, а именно признаки сегментарного гломерулосклероза и мезангиокапиллярного гломерулита. Наибольшие изменения определены в почечных тельцах субкапсулярной зоны, где большинство почечных телец склерозированы, а также наблюдаются признаки очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрации и замещение некро

тизированных участков соединительной тканью. В почечных телецах интракортикальной и юкстамедулярной зон обнаружены единичные склерозированные клубочки, увеличенное количество мезангиальных клеток и пролиферацию эндотелиоцитов. В части почечных телец обнаружено адгезию капиллярных петель с наружным листком капсулы, разрастание соединительнотканых волокон наружного листка капсулы Шумлянського - Боумена и набухшие, кубической формы эпителиоциты. Наиболее выраженными изменения почечных телец наблюдали у животных в конце 14 недели эксперимента.

**Ключевые слова:** почечное тельце, опиоидный анальгетик, крыса, морфология, гистологическое исследование, сегментарный гломерулосклероз.

**Автор, відповідальний за листування:** \* irinamedik75@gmail.com

### Вступ

Однією з чи не найбільш важливих соціальних, економічних та медичних проблем багатьох країн світу на сьогодні є проблеми наркоманії [1;2;3;4]. Відомо, що вплив наркотичних середників на організм не обмежується змінами психіки. Безпосередня дія наркотиків на тканини і органи є одним з механізмів розвитку різноманітної соматичної патології, характерної для наркоманів [5;6]. Причиною смертності серед наркоманів у 50,9% випадків є різні соматичні захворювання [7;8]. Особливе місце в структурі патології внутрішніх органів при опійній наркоманії займають ураження печінки та нирок [9;10;11]. Прогресуючі ураження нирок призводить до ранньої інвалідизації хворих опійною наркоманією, а у 3,78% випадків причиною смерті хронічних наркоманів є гостра ниркова недостатність [12]. Наявні окремі роботи, у котрих висвітлено деякі клінічні критерії ранньої діагностики нефропатій при хронічній наркоманії [13;14].

**Метою дослідження** є встановлення морфологічних змін ниркового тільца при тривалому впливі малих доз налбуфіну. Результати дослідження морфофункціональних змін нирок при тривалому впливі опіоїдів можуть бути використані для діагностики як опіоїдних нефропатій при хронічній наркоманії, так і при тривалому використанні налбуфіну у медичній практиці при синдромі хронічного болю.

### Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження були статеві зрілі щури - самці лінії "Вістар" в кількості 32 тварини з початковою масою 160-170 г, віком 4,5-5,5 місяців. Тваринам проводили ін'єкції опіоїдного анальгетика налбуфіну дом'язево, щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу (10-11 го-

дина ранку) протягом 98 діб. Початкова доза налбуфіну складала 0,212 мг/кг. Кожні наступні два тижні експерименту дозу налбуфіну поступово збільшували у межах допустимої терапевтичної дози. З 14 доби тваринам вводили налбуфін у дозі 0,225 мг/кг, з 28 доби - 0,252 мг/кг, з 42 доби - 0,260 мг/кг, з 56 доби - 0,283 мг/кг, з 70 доби - 0,3 мг/кг, з 84 доби до кінця експерименту (до 98 доби) - 0,45 мг/кг. Таким чином створювали модель хронічного опіоїдного впливу, що включає введення експериментальним тваринам опіоїдного наркотичного анальгетика у зростаючих дозах [15].

Тварини поділені на 5 груп. 1-а група тварин отримувала налбуфін протягом 56 діб з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 8-го тижня експерименту); 2-а група тварин отримувала налбуфін протягом 70 діб з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 10-го тижня експерименту); 3-я група тварин отримувала налбуфін протягом 84 діб з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 12-го тижня експерименту); 4-а група тварин отримувала налбуфін протягом 98 діб з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 14-го тижня експерименту); 5-а група – контрольна, яка протягом 56, 70, 84, 98 діб отримувала ін'єкції фізіологічного розчину дом'язево в одному проміжку часу (10-11 година ранку). Всі тварини містились в умовах віварію і робота проводилась згідно "Правилам 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. Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановлено, що про-



ведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01. 11. 2000 року ( протокол №2 від 20 лютого 2012 року). Перед проведенням забору матеріалу тварин присипляли внутрішньо-очеревинним введенням тіопенталу (з розрахунку 25 мг/кг), після чого проводився розтин передньої черевної стінки з наступним видаленням досліджуваного органу (нирок). Гістологічні препарати готували за загальноприйнятою методикою [16;17;18]. Матеріал промивали у теплому фізіологічному розчині, фіксацію здійснювали у 10% розчині формаліну протягом 24 годин, після чого матеріал промивали у проточній воді. Зневоднення проводили у етилових спиртах зростаючої концентрації впродовж 20 годин. Просвітлення та видалення спирту проводили в органічних розчинниках. Заливку матеріалу здійснювали у парафінові блоки. Залитий у блоки матеріал фіксували і проводили нарізку на санному мікроскопі, модель – МС – 1, товщина зрізів 5-7 мкм. Зафарбування проводили гематоксиліном та еозинном за загальноприйнятим методом, а також азаном за Гейденгайном.

#### Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження у 1-ї групи тварин (кінець восьмого тижня експерименту) виявлено виражене ураження ниркових тілець субкапсулярної зони. Зокрема, деякі судинні клубочки та оточуючі їх канальці майже повністю втрачають свою будову. В таких клубочках нагромаджується еозинофільна маса, кількість клітинних елементів незначна, клубочки зменшені в об'ємі. Такі ділянки рясно інфільтровані макрофагами, фібробластами та лімфоцитами. Ниркові тільця інтракортикальних нефронів менш уражені, їх структура в основному є збережена. Судинні клубочки юкстамедулярної зони подекуди лапчаті унаслідок злиття їх капілярних петель. Ендотелій їх набряклий, спостерігається проліферація ендотеліоцитів. Мезангіальний матрикс розширений, нерідко спостерігається збільшення кількості мезангіальних клітин. В деяких клубочках спостерігається адгезія капілярних петель з зовнішнім листком капсули Шумлянського-Боумена. Сполучнотканинна основа зовнішнього листка капсули деяких клубочків потовщена, епітеліоцити зовнішнього листка набрякли, набувають низької кубічної форми. В сечовому просторі окремих клубочків нагромаджується білкова маса зі злущеними подоцитами, а в деяких наявні еритро-

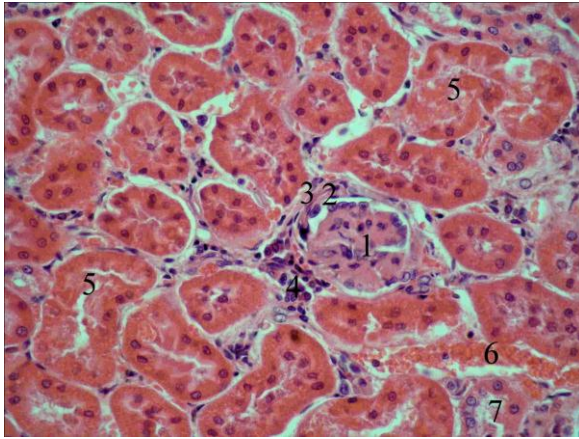
цити, капілярні петлі в таких клубочках дещо здавлені.

При гістологічному дослідженні у 2-ї групи тварин (кінець десятого тижня експерименту) виявлені такі ж зміни, як і у тварин 1-ї групи. Зокрема, частина ниркових клубочків втрачає свою будову і заміщується сполучнотканинними елементами та макрофагами. Нагромадження клітинних елементів - макрофагів, лімфоцитів, молодих клітин сполучної тканини спостерігається також у навколочубочковій, а також в міжканальцевій стромі. У багатьох ниркових тільцях субкапсулярних нефронів спостерігається злиття капілярних петель та розширення мезангіального матриксу. У деяких ниркових тільцях спостерігається адгезія капілярних петель із зовнішнім листком капсули Шумлянського-Боумена та потовщення сполучнотканинних елементів зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумена, як це видно з рис.1. В окремих ниркових тільцях в сечовому просторі нагромаджується незначна кількість білкової маси. Більшість ниркових клубочків інтракортикальних нефронів здебільшого зберігають свою будову, в цитоплазмі окремих подоцитів утворюються вакуолі.

При гістологічному дослідженні у 3-ї групи тварин (кінець дванадцятого тижня експерименту) найбільш виражені зміни спостерігаються у ниркових тільцях субкапсулярної зони кіркової речовини. Зміни ниркових тілець більш виражені, ніж у тварин попередніх груп. Виявлено зморщені судинні клубочки, у яких зменшена кількість клітинних елементів, а кількість сполучної тканини збільшена. Частина ниркових тілець заміщуються макрофагами та фібробластами. У значній кількості ниркових тілець спостерігається злиття капілярних петель, унаслідок цього такі клубочки стають лапчастими, а також зрощення капілярних петель із зовнішнім листком капсули Шумлянського-Боумена. Навколочубочкова та міжканальцева строма інфільтрована клітинними елементами. Більшість ниркових клубочків інтракортикальних нефронів здебільшого зберігають свою будову, в цитоплазмі окремих подоцитів утворюються вакуолі. У сечовому просторі ниркових тілець юкстамедулярних нефронів нагромаджується білкова маса, злущені епітеліоцити та поодинокі еритроцити. В окремих ниркових тільцях спостерігається збільшення кількості клітинних елементів в ділянці щільної плями. Навколо таких ділянок нагромаджуються клітинні елементи (ма-



крофаги, лімфоцити, фібробласти) та спостері-



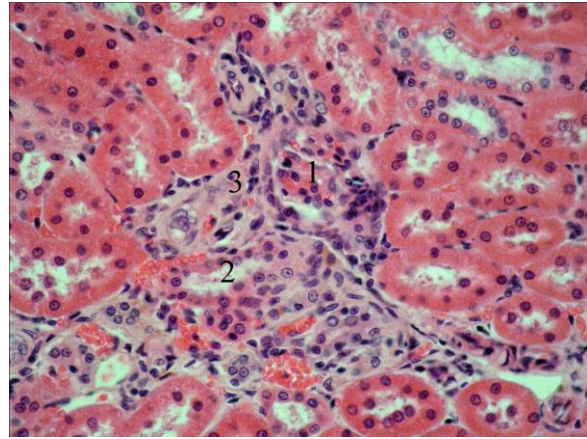
**Рис.1.**

Мікроморфологічне зображення кіркової речовини нирки наприкінці десятого тижня експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Об.40, ок.12.

**1** – склерозований судинний клубочок; **2** – потовщений зовнішній листок капсули Шумлянського-Боумена; **3** – розростання сполучної тканини навколо ниркового тільця; **4** – інфільтрація клітинними елементами наколоклубочкової стромы; **5** – напівзруйновані проксимальні звивисті каналці; **6** – міжчасточкова вена; **7** – дистальний звивистий каналець.

При гістологічному дослідженні у 4-ї групи тварин (кінець чотирнадцятого тижня експерименту) зміни ниркових тілець є найбільш вираженими серед тварин інших груп. Зокрема, у субкапсулярній зоні кіркової речовини значна кількість зморщених ниркових клубочків. Деякі ниркові тільця заміщуються макрофагами та фібробластими. Виявлено розширені та переповнені еритроцитами капілярні петлі деяких ниркових клубочків субкапсулярної зони кіркової речовини. В окремих ниркових клубочках кількість ендотеліальних та мезангіальних клітин зменшена. В епітелії внутрішнього листка капсули Шумлянського-Боумена цитоплазма про-світлена, нерідко з формуванням напівпрозорих вакуоль. Подекуди в сечовому просторі трапляються еритроцити. У дещо менш уражених ниркових тільцях спостерігається злиття капілярних петель та адгезія з зовнішнім листком капсули Шумлянського-Боумена. У навколоклубочковій, а також у міжканалцевій стромі нагромаджуються клітинні елементи. Навколо клубочків субкапсулярних відділів кіркової речовини трапляються зруйновані ниркові каналці. Ці ділянки заповнені здебільшого некротизованими клітинами та молодими сполучнотканинними

гається розростання сполучної тканини.



**Рис.2.**

Мікроморфологічне зображення кіркової речовини нирки наприкінці чотирнадцятого тижня експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Об.40, ок.12.

**1** – зруйнований судинний клубочок; **2** – зруйнований проксимальний звивистий каналець; **3** – розростання сполучнотканинних елементів та інфільтрація клітинними елементами наколоклубочкової та навколочанальцевої стромы.

елементами, як це видно з рис.2. У ниркових тільцях інтракорткальних нефронів структурні зміни менш виражені. Більшість ниркових клубочків інтракорткальних нефронів здебільшого зберігають свою будову. Зокрема, в деяких ниркових тільцях капілярні петлі розширені, дещо переповнені еритроцитами. В окремих ниркових тільцях відбувається потовщення сполучнотканинних елементів зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумена. В окремих ниркових тільцях юкстамедулярної зони кіркової речовини у сечовому просторі нагромаджується незначна кількість білкової маси.

Таким чином, в ході експерименту встановлено, що при тривалому введенні малих доз налбуфіну мають місце ураження ниркових тілець, що виявляється прогресуючим сегментарним гломерулосклерозом та мезангіокапілярним гломерулітом. Ступінь ураження корелює з тривалістю дії опіоїдного анальгетика. Найбільш виражені зміни зафіксовані наприкінці 14-ого тижня експерименту. Визначається різна ступінь ураження ниркових тілець в залежності від зони їх розташування. Зокрема, найбільш виражені спостерігаються ураження ниркових тілець субкапсулярної зони, а саме, склерозування бі-

льшості ниркових тілець, вогнищева лімфогісті-оцитарна інфільтрація та заміщення некротизованих ділянок сполучною тканиною. Ниркові тільця інтракортикальної та юкстамедулярної зон зазнають мінімальних змін - поодинокі склерозовані клубочки, у частини ниркових тілець – збільшена кількість мезангіальних клітин та проліферація ендотеліоцитів. При тривалій дії малих доз опіоїдного анальгетика налбуфіну

характерним є розростання сполучнотканинних елементів та набряк епітеліоцитів зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумена частини ниркових тілець. З 10 тижня експерименту виявлено в окремих ниркових тільцях вакуолізацію подоцитів та просвітлення їх цитоплазми, а з 12 тижня – збільшення клітинних елементів у ділянці щільної плями.

### Висновки

1. При тривалому введенні малих доз опіоїдного анальгетика налбуфіну спостерігається виражене ураження ниркових тілець у формі сегментарного гломерулосклерозу та мезангіокапілярного гломерулиту. Найбільших змін зазнають ниркові тільця субкапсулярної зони наприкінці 14 тижня експерименту.

2. Ниркові тільця інтракортикальної та юкстамедулярної зони при тривалому введенні малих доз опіоїдного анальгетика налбуфіну зазнають менших змін у порівнянні з нирковими тільцями субкапсулярної зони. У цих зонах виявлено поодинокі склерозовані клубочки, а у частини клубочків - збільшену кількість мезангіальних клітин та проліферацію ендотеліоцитів.

3. Для частини ниркових тілець при тривалому введенні малих доз опіоїдного анальге-

тика налбуфіну характерним є розростання сполучнотканинних волокон та набряк епітеліоцитів зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумена, адгезія капілярних петель із зовнішнім листком капсули.

**Перспективи подальшого дослідження:** встановлені у ході експериментального дослідження дані про зміни структури ниркового тільця при тривалому впливі малих доз опіоїдів можуть слугувати морфологічним підґрунтям для подальшого вивчення опіоїдних нефропатій в експерименті. Результати проведеного дослідження можуть бути використані для порівняльної характеристики змін ниркового тільця при короткотривалій та довготривалій дії малих доз опіоїдів.

### References (список літератури)

1. Syvolap YuP, Savchenkov VA [Abuse of opioids and opioid dependence] *M.6 «Medicine»*, 2005. – 304 p. (In Russian).
2. Pyatnitskaya IN [Addiction as a social and general medical problem]. *Rosiiskiy Medicinskiy Zhurnal [Russian Medical Journal]*. 1996:№ 4:5-10. (In Russian).
3. Sudakov SK [Individual predisposition to opiate addiction. Experimental studies] *M.: «Narconet»*. 2002:96. (In Ukrainian).
4. Linsky IV, Goludchikov IV, Minko OI [Recent trends of dependence on psychoactive substances in Ukraine. Analytical Review]. *Issue 3. Kharkiv*. 2006: 46. (In Russian).
5. Pigolkin YuI, Bogomolov DV [Morphological changes of the internal organs in opium addiction]. *Archiv patologii [Archives of Pathology]*. 2002:1:3-5. (In Russian).
6. Pigolkin YuI, Gasanov AV [Comparative morphological characteristics of immune deficiency in opiate addiction and chronic alcohol intoxication]. *Sudebnaya meditsinskaya ekspertisa [Forensic Medical Expertise]*. 2010:53(1):26-29. (In Russian).
7. Shabanov PD, Shtakelberg OYu [Drug addiction: pathopsychology, clinic, rehabilitation]. St.Peterburg: Lan. 2000:368. (In Russian).
8. Vrublevsky AH, Anokhina IP, Nuzhniy VP. [Somatic consequences of the use of psychoactive substances]. *Toksikologicheskii vestnik [Poison News]*.1995:4: 2-5. (In Russian).
9. Masevich TsG, Yermolayeva LG. [Clinical, biochemical and morphological features of chronic hepatitis of different etiology]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archives]*. 2002: 2: 35-37. (In Russian).
10. Anon C, del Olmo J, Llovet F. The hepatitis C virus among the prison population of Valencia. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 1995: 87(7): 505-508.
11. Charles M, Masihi EJ, Siddiqui HY [et al.] Culture, drug abuse and some reflections on the family. *Bull. Narc.* 1994: 46(1): 67-86.
12. Sorokina VV [Forensic medical assessment of the causes of death in patients with chronic drug addiction]. *Aktualniye voprosi sudebnoy mediciny i ekspertnoy praktiki. Kemerovo [Top-*



- ical issues of forensic medicine and forensic practice. Kemerovo*]. 2003: 1: 247-252. (In Russian).
13. Galyutin SG, Golevtsova ZSh, Vorozhtsov MG. [Nephropathy in people who use opiates]. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2004: 2: 105-106. (In Russian).
  14. Rybakova MG, Kapitul'skaya TB. [Comparative characteristics of renal disease in infective endocarditis in drug addicts and people who do not use intravenous drugs]. *Publisher "Chelyabinsk State Medical Academy."* Chelyabinsk. 2008: 125-126. (In Russian).
  15. Patent №76565 Ukraine. Sposib modelyuvannya hronichnogo opioidnogo vplivu / Paltov YeV, Fik VB, Vilkhova IV, Onisko RM, Fitkalo OS, Kryvko YuYa; Lvivsky natsionalny medichny universitet imeni Danila Galitsky. - Publ. 10.01.2013, Byul.№1. (In Ukrainian)
  16. Korzhevskiy DE, Gilarov AV [Fundamentals of histological techniques] *St.Peterburg: Special Lit.* 2010: 95. (In Russian).
  17. Merkulov GA. [Course of pathological histological technology]. L., 1969: 406. (In Russian).
  18. Romeys B. [Microscopic technique]. M.: Medicine, 1953: 71-72. (In Russian).
- (received 20.12.2014, published online 30.03.2015)**
- (отримано 20.12.2014, опубліковано 30.03.2015)**

