

М.В. Паньків
Є.В. Пальтов
З.З. Масна
І.В. Челпанова

Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького, Львів,
Україна

Надійшла: 22.04.2021

Прийнята: 25.05.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.39-52>

УДК:611.711.018.3/4:615.214.24.035.8

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ МІЖХРЕБЦЕВОГО ДИСКУ В НОРМІ НА РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОПОЇДНОГО ВПЛИВУ ТА ПРИ ВІДМІНІ

Pankiv M.V.  ✉, Paltov Ye.V. , Masna Z.Z. , Chelpanova I.V.  Morphometric characteristics of the structural components of the intervertebral disc in rats at different times of the experimental opioid exposure and after its withdrawal.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The world and domestic literature from time to time report about the problems of uncontrolled drug abuse. This problem is associated not only with the negative impact on the morphological structure, but also is a serious factor which, if it has been exposing for a long time, leads to disability and death. Despite a significant number of studies in this area, the problem of changes in the morphometric parameters of the intervertebral disc's structural components under chronic exposure of opioid agents still remains unresolved. That is why the study of morphometric characteristics of the intervertebral disc's structural components under experimental opioid exposure will be interesting for both - morphologists and practical traumatologists. **Objective.** To study the morphometric parameters of the structural components of the intervertebral disc in rats at different times of the experimental opioid exposure and after its withdrawal. **Methods.** The objects of the study were 61 mature outbred male rats, weight - 80-135g, age - 4.5-7.5 months. Animals were injected with nalbuphine intramuscularly once daily (at 10-11 am) for 42 days. Histological specimens were stained with alcyan blue (for the study of the collagen fibers thickness of the anterior and posterior longitudinal ligaments) and PAS-reaction (for the study of the gelatinous nucleus and its capsule thickness). For measurements of collagen fiber thickness, were taken images at x100 magnification, for measurements of the gelatinous nucleus and its capsule thickness - at x40 magnification. Measurements were performed with ImageJver software. 1.51 using the tool "straight" for linear measurements. **Results.** Thus, changes in the collagen fibers thickness of the anterior and posterior longitudinal ligaments during the experiment were uneven and had different tendencies. The thickness of the posterior longitudinal fibers changed mostly within the central trend of the control group with a significant decrease only at the 2nd, 3rd, and 4th weeks. However, more significant, as for pathogenetic changes, was a sharp decrease in the number of fibers thicker than 25 μm in animals of the experimental group after 2 weeks of the study, and the maximum thickness at 5th and 6th week was only 31.41 μm and 35.24 μm whereas the maximum thickness of the control group was 81.48 μm. In the withdrawal group, only a decrease in sites with nuclear edema can be considered positive, which is displayed by morphometrical decrease in the maximum value, but the central trend remains much lower than in the control group, which also indicates the predominance of decompensatory changes. **Conclusion.** During the whole experiment, we observed similar changes in the nucleus capsule thickness: non-systemic fluctuations of the central parameters up to the 5th week and a sharp decompensation at the 6th week, which was manifested by a sharp decrease in thickness. Simultaneously, we observed numerous sites of edema and thickening by more than 100 μm on the 2nd week. Despite a general decrease in median and quartile at this time, such sites were also noted at the 6th week. Thickness of the nucleus capsule in the withdrawal group did not demonstrate significant dynamics and remained similar to those at the 6th week. Although, this can be interpreted as the stabilization at a certain level without further negative dynamics.

Key words: intervertebral disc, morphometric parameters, normal state, opioid exposure, withdrawal, rat.

Citation:

Pankiv MV, Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV. [Morphometric characteristics of the structural components of the intervertebral disc in rats at different times of the experimental opioid exposure and after its withdrawal]. Morphologia. 2021;15(2):39-52. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.39-52>

 Pankiv M.V. 0000-0002-3714-2577;  Paltov Ye.V. 0000-0002-2622-4753

 Masna Z.Z. 0000-0003-2057-7061;  Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X

✉ maruana2008@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Хронічні дегенеративно-дистрофічні ураження хребта стають проблемою цивілізації, так званою «платою за прямоходіння» [1], тому пошук методів відтворення структурної цілісності міжхребцевих дисків та тканин, що їх оточують, є актуальним питанням сучасної медичної науки. З метою стимулювання регенерації міжхребцевих дисків останнє десятиріччя використовуються збагачена тромбоцитами плазма, активно застосовується при лікуванні широкого кола патологічних процесів – при загонні рани [2], трансплантації щелепи [3], експериментальному фіброзі печінки [4] та ін. [5, 6].

Саме це визначило мету проведеної нами роботи яка полягала у вивченні особливостей зміни морфометричних показників міжхребцевого диску на різних термінах перебігу експериментального опіоїдного впливу та при його відміні.

Матеріали та методи

Матеріалом дослідження слугували статеві зрілі, безпородні щури – самці в кількості 61 - а тварина, масою 80 – 135 г, віком 4,5 – 7,5 місяців. Тваринам проводили ін'єкції препарату налбуфін внутрішньо м'язово, щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу (10-11 година ранку) впродовж 42 днів. Початкова доза налбуфіну становила 8 мг/кг впродовж першого тижня, 15 мг/кг впродовж другого тижня, 20 мг/кг впродовж третього тижня, 25 мг/кг впродовж четвертого тижня, 30 мг/кг впродовж п'ятого тижня та 35 мг/кг впродовж шостого тижня. Тварини поділені на 3 групи. 1 - а група тварин отримувала налбуфін протягом 42 днів в одному проміжку часу (10 - 11 годин ранку) з наступним забором матеріалу дослідження. 2 – а група відміна, яка в проміжку з 42 доби до кінця 56 доби перебувала без впливу опіоїдного анальгетика. 3 – а група контрольна, яка протягом 56 днів отримувала ін'єкції фізіологічного розчину внутрішньо м'язово в одному проміжку часу (10 - 11 годин ранку) з подальшим забором матеріалу. Перед проведенням забору біопсійного матеріалу тварину присипляли дибутиловим ефіром. Як матеріал для морфометричного дослідження використали міжхребцеві диски нижньогрудного та верхнього поперекового відділів хребта. Гістологічні препарати готували за загальноприйнятою методикою [7, 8].

Для проведення морфометричного дослідження обраних параметрів використовували гістологічні препарати, забарвлені альціановим синім (для дослідження товщини волокон колагену передньої та задньої повздожних зв'язок), та за PAS-реакцією (для дослідження товщини драглистого ядра та його капсули). Дані методи забарвлення були обрані як такі, що найбільше контрастують об'єкти замірів. Для замірів товщини колагенових волокон знімки

робились при збільшенні $\times 100$, для замірів товщини драглистого ядра та його капсули – при збільшенні $\times 40$. Заміри проводилися із використанням програмного забезпечення ImageJ ver. 1.51 [9-12] із використанням інструменту «straight» для лінійних замірів. Перед проведенням морфометрії знімки калібрувалися – встановлювалось співвідношення пікселя до мікрометра. Для цього використовувалися знімки калібровочного слайду Meiji MA285, зроблені при відповідному збільшенні. Заміри товщини драглистого диску проводилися перпендикулярно до повздожної вісі диску із рівномірним кроком від вентральної до дорзальної частини таким чином, щоб із кожного знімку отримати 15-20 замірів. Заміри товщини капсули диску проводилися послідовно вздовж верхнього та нижнього зрізів капсули із загальною кількістю замірів 30-50 на кожен знімок. Заміри товщини волокон передньої та задньої повздожних зв'язок проводилися трьома послідовними проходами від зовнішнього краю до диску – два проходи були вздовж поверхонь тіл верхнього та нижнього хребців, ще один по центру зв'язки. Результати замірів зберігалися у вигляді електронних таблиць.

На першому етапі статистичної обробки отриманих даних, результати всіх замірів проходили перевірку на нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уїлка та із використанням графічних методів – аналізу боксплотів (ящиків з вусами), та К-К графіків (квартиль-квартиль графіки). Так як всі отримані дані за характером розподілу відрізнялися від нормального, були використані стандарти представлення та аналізу непараметричних даних. Для представлення було використано медіану та квартилі у форматі Me [25%; 75%], де Me – медіана (50-й перцентиль), 25% - перший квартиль (25-й перцентиль), 75% - третій квартиль (75-й перцентиль). В таблицях додатково вказували M – середнє арифметичне, SD стандартне відхилення, Min – мінімальне та Max – максимальне значення. Для графічного представлення отриманих результатів було обрано боксплоти (ящики з вусами). Для встановлення значущості різниці між групами було використано Н-критерій Краскела-Уолліса для трьох та більше незалежних груп із подальшим пост-хок (апостеріорним) аналізом із використанням тесту Дана (Dunn's test) для парного порівняння. Рівень достовірності для морфометричних досліджень встановили на рівні $\alpha=95$. Різниця між групами вважалась достовірною при $p < 0,05$. Всі статистичні обрахунки проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.2.504 [13].

Результати та їх обговорення

У тварин контрольної групи товщина колагенових волокон, що формують задню повздожну зв'язку становила 14.27 [11.23; 23.28] мкм і

коливалась від мінімального значення у 5,85 мкм до максимального – 81,48 мкм. При цьому найбільшій товщини мали ті волокна колагену задньої повздожньої зв'язки, що були розташовані ближче до драглистого ядра міжхребцевого диска. Товщина волокон передньої повздожньої зв'язки була дещо меншою від таких у задній повздожній зв'язці і становила 11.39 [9.05; 13.86] мкм із коливаннями від 5,55 мкм до 21,86 мкм. Дані показників обраховано статистично та висвітлено в рис. 1.

Ядро міжхребцевого диска тварин контрольної групи було рівномірним за товщиною із поступовим стоншенням у дорзальному відділі. Товщина самого ядра становила 332.78 [298.32; 355.75] із незначним коливанням від мінімального значення у 232,50 мкм до максимального зафіксованого нами у 378,09 мкм. Товщина капсули драглистого ядра становила 60.95 [51.02; 68.47] мкм із коливаннями від 37,68 мкм до 96,45 мкм. Дані показників обраховано статистично та висвітлено в рис. 2, таблиці 1.

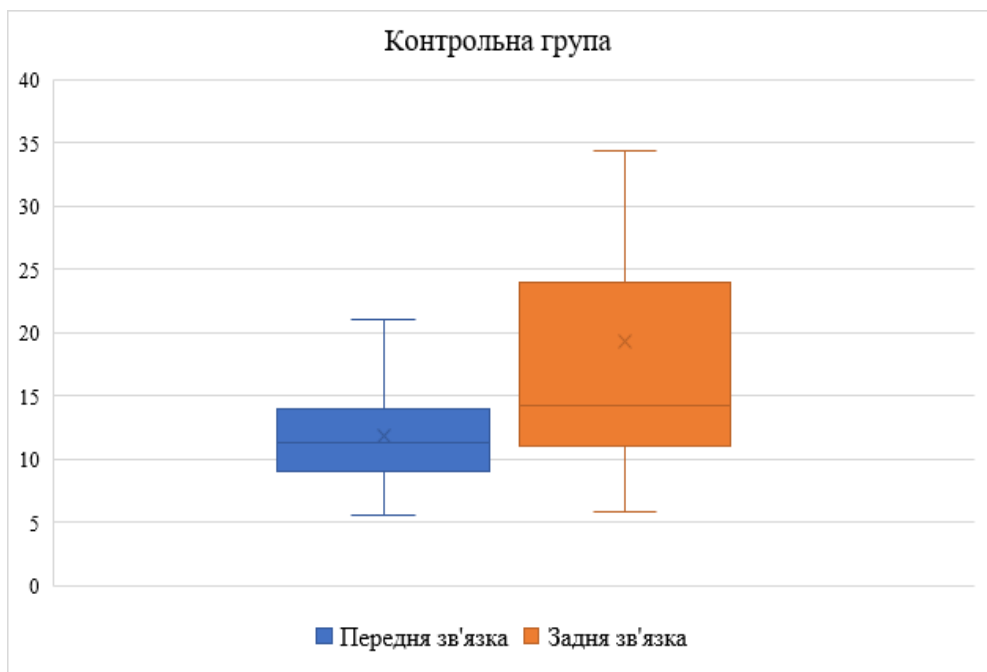


Рис. 1. Графік товщини волокон передньої та задньої повздожніх зв'язок у тварин контрольної групи.

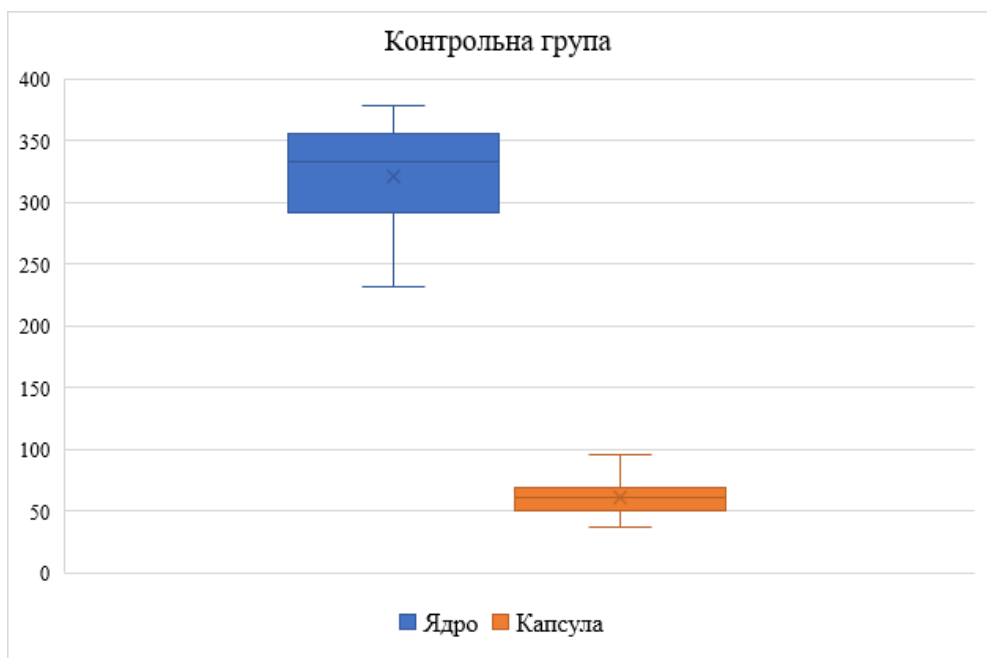


Рис. 2. Графік товщини драглистого ядра та його капсули у тварин контрольної групи.

Зведена таблиця результатів морфометричного дослідження тварин контрольної групи

Показник	ME [25%; 75%]	M	SD	Min	Max	N
Задня повздожня	14.27 [11.23; 23.28]	19.37	14.83	5.85	81.48	58
Передня повздожня	11.39 [9.05; 13.86]	11.84	3.71	5.55	21.86	177
Ядро	332.78 [298.32; 355.75]	321.62	40.94	232.50	378.09	36
Капсула	60.95 [51.02; 68.47]	61.17	13.45	37.68	96.45	97

Me – медіана, 25% - перший квартиль, 75% - третій квартиль, M – середнє, SD – стандартне відхилення, Min – мінімальне значення у вибірці, Max – максимальне значення у вибірці, N – об'єм вибірки (кількість проведених замірів).

На основі проведеного морфометричного дослідження гістологічних препаратів структурних компонентів міжхребцевого диску шурів через **7 діб** експериментального опіоїдного впливу виявлено, що морфометричні показники не мали вираженої динаміки у порівнянні із показниками тварин контрольної групи. Так товщина колагенових волокон задньої повздожньої зв'язки незначно зменшилась і становила 13.51 [10.20; 20.72] мкм (контрольна група 14.27 [11.23; 23.28] мкм, різниця недостовірна, $p = 1$). Так само незначно зменшився показник товщини передньої повздожньої зв'язки, який становив 10.65 [8.60; 13.41] мкм (контрольна група 11.39 [9.05; 13.86] мкм, різниця недостовірна, $p = 1$). Тенденція зниження спостерігалась і у показника товщини ядра - 302.42 [252.13; 348.01] мкм (контрольна група 332.78 [298.32; 355.75] мкм, різниця недостовірна, $p = 0,877$), а також у показника товщини капсули - 55.38 [46.22; 65.34] мкм (контрольна група 60.95 [51.02; 68.47] мкм, різниця недостовірна $p = 0,591$).

На основі проведеного морфометричного дослідження гістологічних препаратів структурних компонентів міжхребцевого диску шурів через **14 діб** експериментального опіоїдного впливу виявлено, що морфометричні показники характеризувалися різною динамікою. Так показник товщини колагенових волокон задньої повздожньої зв'язки продовжував знижуватись і досяг значення 12.64 [9.26; 15.19] мкм, що на цьому терміні дослідження було статистично достовірним у порівнянні із тваринами контрольної групи (контрольна група 14.27 [11.23; 23.28] мкм, $p = 0,022$). Звертає на себе увагу різке зменшення максимального показника товщини, який на попередньому терміні та у контрольній групі становив 81,08 мкм та 81,48 мкм відповідно, а після 2 тижнів експерименту максимальне зафіксоване нами значення становило лише 35,98 мкм. При цьому міжквартильний розмах на цьому терміні становив лише 5,94 мкм (контрольна група 12,05 мкм), що свідчить про появу дистрофічних змін в першу чергу у товстих волокнах колагену задньої повздожньої зв'язки.

Волокна передньої повздожньої зв'язки на

цьому терміні дослідження дещо збільшилися в окремих зразках, що призвело до збільшення показника їхньої товщини до значення у 16.20 [12.16; 19.99] мкм (контрольна група 11.39 [9.05; 13.86] мкм, різниця достовірна, $p < 0,001$). При цьому максимальний показник становив 39,51 мкм (контрольна група 21,86 мкм), що підтверджує виявлені нами локальні потовщення в окремих тварин. Товщина ядра залишалась наближеною до показника попереднього терміну і становила 305.77 [264.14; 358.61] мкм і також не мала достовірної різниці у порівнянні із контрольною групою (контрольна група 332.78 [298.32; 355.75] мкм, $p = 1$). Однак при цьому в окремих тварин товщина ядра була більше 400 мкм, а максимальне значення становило 461,95 мкм (контрольна група 378,09 мкм), в той же час у інших ділянках спостерігалось стоншення ядра, а мінімальне значення становило 166,89 мкм (контрольна група 232,50 мкм). Ці показники свідчать про варіативність товщини ядра на цьому терміні, попри відсутність достовірності різниці у порівнянні із контрольною групою показника в цілому. Подібна різнонаправлена динаміка відбувалась на цьому терміні і із показником товщини капсули ядра – значення становило 71.55 [57.07; 82.02] мкм (контрольна група 60.95 [51.02; 68.47] мкм, різниця достовірна, $p = 0,049$). При цьому спостерігалось як стоншення в окремих ділянках до 22-24 мкм при мінімальному показнику 21,39 мкм (контрольна група 37,68 мкм), так і потовщення в інших ділянках до 115 – 120 мкм при максимальному показнику 123,45 мкм (контрольна група 96,45 мкм).

На основі проведеного морфометричного дослідження гістологічних препаратів структурних компонентів міжхребцевого диску шурів через **21 добу** експериментального опіоїдного впливу виявлено, що найбільш вираженими були зміни товщини драглистого ядра – у тварин експериментальної групи товщина ядра досягла максимуму протягом дослідження і становила 373.49 [352.01; 400.98] мкм (контрольна група 332.78 [298.32; 355.75] мкм, різниця достовірна, $p = 0,036$). При цьому це відбувалось переважно за рахунок набряку та потовщення дорзальної частини ядра, що проявилось у збільшенні

мінімального значення товщини на цьому терміні до 247.03 мкм (мінімальне значення на попередньому терміні 166.89 мкм, мінімальне значення контрольної групи 232.50 мкм). В той же час вентральна частина була потовщена подекуди до 450-460 мкм, а максимальне значення

становило 461,95 мкм. В зв'язку із цим ядро втрачало каплеподібну форму, характерну для попередніх термінів і ставало більш овальним, що підтверджувалось також і формою боксплоту (Рис. 3).

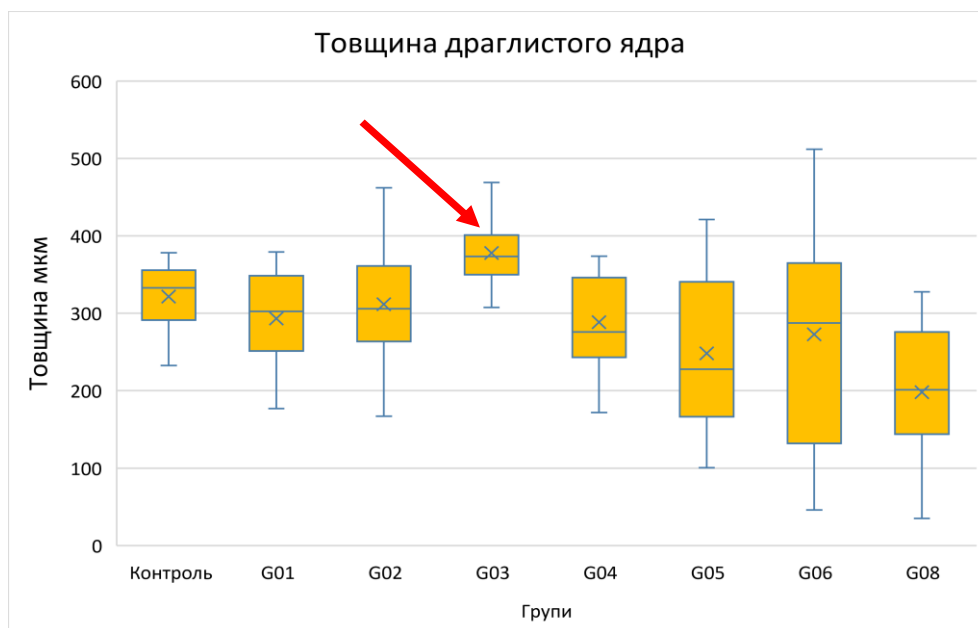


Рис. 3. Контроль – показник контрольної групи, G01 – перший тиждень, G02 – другий тиждень, G03 – третій тиждень, G04 – четвертий тиждень, G05 – п'ятий тиждень, G06 – шостий тиждень, G08- восьмий тиждень, стрілка – зрушення боксплоту після 3-х тижнів опіоїдного впливу.

Товщина капсули ядра міжхребцевого диску на цьому терміні дослідження залишалась наближеною до попереднього терміну і становила 67.69 [57.36; 85.60] мкм (контрольна група 60.95 [51.02; 68.47] мкм, різниця статистично достовірна, $p = 0,018$). При цьому в окремих ділянках товщина сягала 130-135 мкм при максимальному значенні 139,54 мкм (максимальне значення контрольної групи 96,45 мкм).

Показники товщини колагенових волокон задньої та передньої зв'язки на цьому терміні дослідження не мали вираженої динаміки у порівнянні із попереднім терміном. Так товщина волокон передньої зв'язки становила 12.68 [9.68; 16.41] мкм (контрольна група 11.39 [9.05; 13.86] мкм, різниця статистично достовірна, $p = 0,011$), а задньої - 10.97 [8.88; 15.24] мкм (контрольна група 14.27 [11.23; 23.28] мкм, різниця достовірна, $p = 0,008$).

На основі проведеного морфометричного дослідження гістологічних препаратів структурних компонентів міжхребцевого диску щурів через **28 діб** експериментального опіоїдного впливу виявлено, що товщина драглистого ядра у тварин експериментальної групи, після максимального значення попереднього терміну, демонструє стійку тенденцію до зменшення після 4-х тижнів опіоїдної інтоксикації і знижується до значень контрольної групи. Її значення становить

на цьому терміні 275.73 [244.10; 343.64] мкм (контрольна група 332.78 [298.32; 355.75] мкм, різниця статистично недостовірна, $p = 0,6$). При цьому зменшилось та наблизилось до показника контрольної групи і значення товщини капсули ядра міжхребцевого диску - 56.18 [41.81; 65.51] мкм (контрольна група 60.95 [51.02; 68.47] мкм, різниця статистично недостовірна, $p = 0,34$). Попри недостовірну різницю у порівнянні із контрольною групою, слід підкреслити чисельні ділянки стоншення товщини капсули до 18-20 мкм, а мінімальне значення становило 17.20 мкм (мінімальне значення контрольної групи 37.68 мкм).

Товщина волокон колагену задньої та передньої повздожньої зв'язки на цьому терміні дослідження коливались в межах показників попередніх термінів із незначними відхиленнями. Так показник товщини волокон задньої повздожньої зв'язки становив 12.22 [8.35; 16.14] мкм (контрольна група 14.27 [11.23; 23.28], різниця статистично достовірна, $p = 0,022$). При цьому максимальне значення становило лише 30,87 мкм (максимальне значення контрольної групи 81,48 мкм). А товщина волокон передньої повздожньої зв'язки зросла до 17.13 [13.09; 22.80] мкм (контрольна група 11.39 [9.05; 13.86] мкм, різниця статистично достовірна, $p < 0,001$), при цьому окремі волокна збільшувались в діаметрі

до 45-50 мкм із максимальним значенням у 52,24 мкм (максимальне значення контрольної групи 21,86 мкм).

На основі проведеного морфометричного дослідження гістологічних препаратів структурних компонентів міжхребцевого диску щурів через **35 діб** експериментального опіоїдного впливу спостерігалися зміни усіх морфометричних показників. Зокрема, спостерігалось збільшення товщини волокон як передньої, так і задньої повздожньої зв'язки у порівнянні із тваринами контрольної групи.

Товщина волокон колагену задньої повздо-

жньої зв'язки збільшилась на 4,35 мкм у порівнянні із контрольною групою і становила на цьому терміні 18.66 [13.99; 21.51] мкм. Однак максимальне зафіксоване значення становило лише 31,41 мкм – у ділянці, наближеній до ядра диска фактично не спостерігалось товстих волокон, як у тварин контрольної групи, натомість спостерігалось розшарування їх на менші пучки. Збільшення ж показника товщини в цілому не було достовірним у порівнянні із показником контрольної групи ($p = 1$) та може трактуватися як спорадичне, особливо із огляду на загальну тенденцію протягом дослідження (Рис. 4).

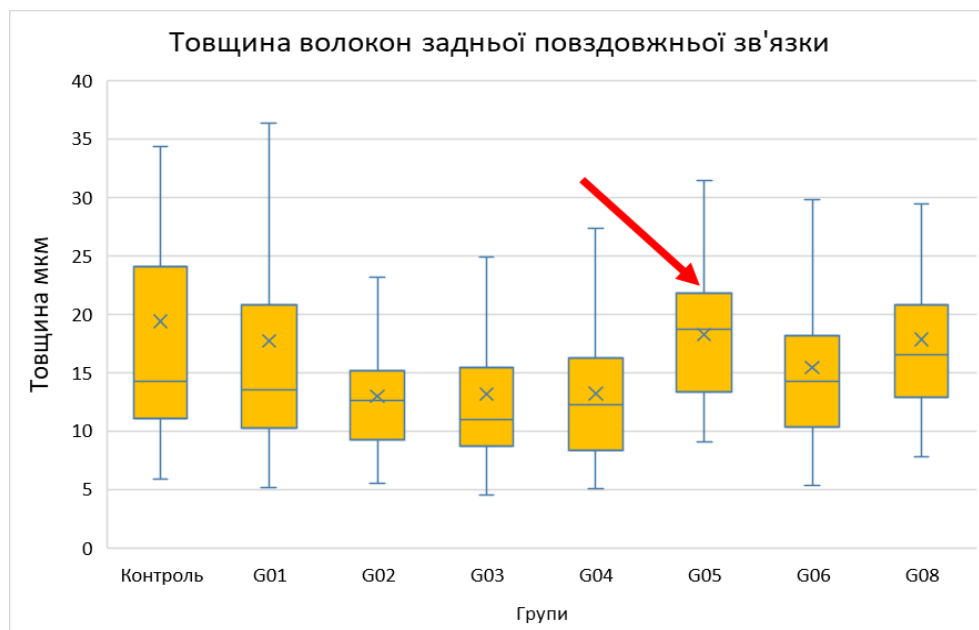


Рис. 4. Контроль – показник контрольної групи, G01 – перший тиждень, G02 – другий тиждень, G03 – третій тиждень, G04 – четвертий тиждень, G05 – п'ятий тиждень, G06 – шостий тиждень, G08- восьмий тиждень, стрілка – спорадичне підвищення боксплоту після 5-ти тижнів опіоїдного впливу.

Товщина волокон колагену передньої повздожньої зв'язки після 5 тижнів опіоїдного впливу, як і на попередніх термінах, була достовірно більше показника контрольної групи і становила 14.85 [9.93; 18.32] мкм (контрольна група 11.39 [9.05; 13.86] мкм, різниця достовірна, $p = 0,013$). Значення коливалося від мінімального показника у 5,42 мкм, натомість в окремих ділянках товщина сягала 30 мкм, а максимальний зафіксований показник становив 30,50 мкм. При цьому слід відмітити, що у порівнянні із попереднім терміном відбулось зниження значення медіани товщини на 2,38 мкм і це зниження було статистично значущим ($p = 0,04$).

Товщина драглистого ядра міжхребцевого диска тварин експериментальної групи продовжила тенденцію до зменшення і досягла на цьому терміні дослідження показника 227.79 [180.42; 333.56] мкм (контрольна група 332.78 [298.32; 355.75] мкм, різниця достовірна, $p = 0,011$). Характерним для цього терміну було як

поява ділянок стоншення, розміри яких були менше 200 мкм, а мінімальне зафіксоване значення становило 100,51 мкм, так і окремих ділянок із різким набряком та потовщенням драглистого ядра, де товщина сягала більше 400 мкм, а максимальне зафіксоване значення становило 420,98 мкм.

Значення товщини капсули ядра міжхребцевого диска після 5 тижнів опіоїдного впливу різко збільшилось до показника 80.46 [65.46; 101.87] мкм (контрольна група 60.95 [51.02; 68.47] мкм, різниця достовірна, $p < 0,001$). При цьому в окремих зразках спостерігалось стоншення менше 30 мкм, а в інших – набряк капсули сягав більше 100 мкм, тому цей показник коливався у широкому діапазоні від мінімального значення 21,95 мкм до максимального – 153,34 мкм. Слід відмітити, що з огляду на тенденції значень товщини капсули ядра попередніх та наступних термінів таке різке потовщення може трактуватися як спорадичне.

На основі проведеного морфометричного дослідження гістологічних препаратів структурних компонентів міжхребцевого диску шурів через **42 доби** експериментального опіоїдного впливу товщина драглистого ядра шурів дослідної групи характеризується найбільшою варіативністю. При значенні у 287.60 [132.71; 360.97] мкм, що є суттєво менше показника контрольної групи - 332.78 [298.32; 355.75] мкм, різниця статистично недостовірна ($p = 0,576$). Це пояснюється тим, що при наявності великої кіль-

кості ділянок стоншення ядра до 50-60 мкм (мінімальне значення 45,92 мкм при мінімальному значенні контрольної групи 232,50 мкм), спостерігається і велика кількість ділянок із набряком ядра до 450-500 мкм при максимальному значенні 512,01 мкм (максимальне значення контрольної групи становить 378,09 мкм). Тому статистичний критерій не виявляє достовірність різниці показників, попри наявність виражених морфометричних змін, що підтверджується і графічно (Рис. 5).

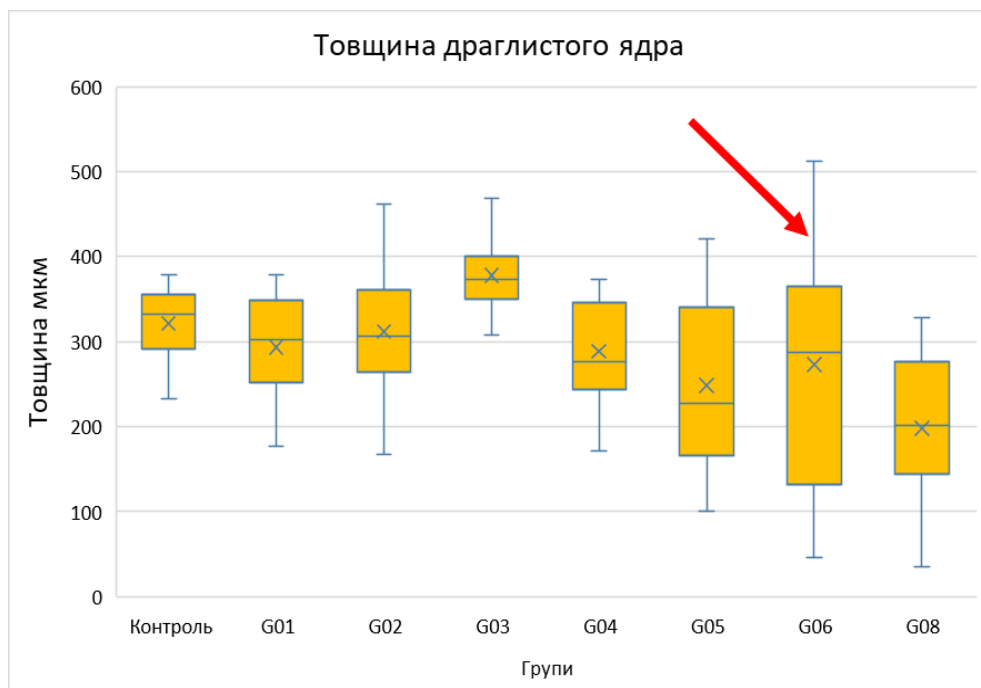


Рис. 5. Контроль – показник контрольної групи, G01 – перший тиждень, G02 – другий тиждень, G03 – третій тиждень, G04 – четвертий тиждень, G05 – п'ятий тиждень, G06 – шостий тиждень, G08- восьмий тиждень, стрілка – максимальний розмах елементів боксплоту після 6-х тижнів опіоїдного впливу.

Варіативність товщини характерна і для інших досліджуваних показників. Так товщина капсули ядра на цьому терміні продовжувала знижуватися і становила 48.85 [28.06; 70.67] мкм (контрольна група 60.95 [51.02; 68.47] мкм, різниця статистично достовірна, $p = 0,021$). При цьому в окремих ділянках спостерігався набряк капсули із потовщенням до 160-170 мкм при максимальному показнику на цьому терміні 178,89 мкм (максимальний показник контрольної групи 96,45 мкм). Товщина волокон передньої повздожньої зв'язки продовжувала збільшуватися і становила після 6-ти тижнів введення налбуфіну 19.04 [14.00; 28.57] мкм, а окремі волокна були потовщені до 40-50 мкм при максимальному показнику товщини 56,92 мкм (максимальний показник контрольної групи 21,86 мкм). В той же час показник товщини волокон задньої повздожньої зв'язки наблизився до значення товщини у тварин контрольної групи і становив 14.22 [10.56; 18.12] мкм (контрольна група 14.27 [11.23; 23.28] мкм, різниця статистично недо-

стовірна, $p = 1$). Однак в даному випадку слід звернути увагу не на саме значення товщини волокон задньої повздожньої зв'язки в цілому, а відсутність товстих волокон в її глибині, що характерно для тварин контрольної групи, у яких такі волокна досягали товщини 70-80 мкм, у тварин же експериментальної групи волокна в глибині зв'язки коливалися у межах лише 25-30 мкм.

При проведеному заборі експериментального матеріалу через **56 діб** у шурів, що знаходилися впродовж двотижневої відміни опіоїду, на морфометричному рівні виявлено, що у тварин експериментальної групи спостерігалась наступна динаміка морфометричних показників. Дегенерація драглистого ядра призвела до того, що товщина його наприкінці дослідження досягла мінімального значення - 201.10 [145.05; 273.99] мкм. Такий показник був достовірно меншим не тільки значення контрольної групи (332.78 [298.32; 355.75] мкм, $p < 0,001$), але і показника 6 тижня дослідження (287.60 [132.71; 360.97] мкм,

$p < 0,001$). Продовжував знижуватися і показник товщини капсули ядра міжхребцевого диску, також досягнувши мінімального показника протягом дослідження - 43.58 [29.41; 68.27] мкм (контрольна група 60.95 [51.02; 68.47] мкм, $p = 0,002$). Значення товщини волокон передньої та задньої повздожних зв'язок не мали вираженої динаміки у порівнянні із попереднім терміном. Так товщина волокон передньої повздожної зв'язки залишалась значно більшою за показник контрольної групи і становила 16.92 [11.64;

21.49] мкм (контрольна група 11.39 [9.05; 13.86] мкм, $p < 0,001$). Товщина волокон задньої повздожної зв'язки, хоча і збільшилась до значення 16.55 [12.99; 19.53] мкм, не була достовірно більшою за значення контрольної групи (14.27 [11.23; 23.28] мкм, $p = 1$), при цьому, як і на попередньому терміні, спостерігалась відсутність товстих волокон в її глибині. Дані показників обробовано статистично та висвітлено в таблицях 2-6 та рисунках 6-9.

Таблиця 2

Зведена таблиця результатів морфометричного дослідження (Me [25%; 75%])

Групи	Параметр			
	Задня повздожня	Передня повздожня	Ядро	Капсула
Контроль	14.27[11.23; 23.28]	11.39[9.05; 13.86]	332.78[298.32; 355.75]	60.95[51.02; 68.47]
Тиждень 1	13.51[10.20; 20.72]	10.65[8.60; 13.41]	302.42[252.13; 348.01]	55.38[46.22; 65.34]
Тиждень 2	12.64[9.26; 15.19]*	16.20[12.16; 19.99]*	305.77[264.14; 358.61]	71.55[57.07; 82.02]*
Тиждень 3	10.97[8.88; 15.24]*	12.68[9.68; 16.41]*	373.49[352.01; 400.98]*	67.69[57.36; 85.60]*
Тиждень 4	12.22[8.35; 16.14]*	17.13[13.09; 22.80]*	275.73[244.10; 343.64]	56.18[41.81; 65.51]
Тиждень 5	18.66[13.99; 21.51]	14.85[9.93; 18.32]*	227.79[180.42; 333.56]*	80.46[65.46; 101.87]*
Тиждень 6	14.22[10.56; 18.12]	19.04[14.00; 28.57]*	287.60[132.71; 360.97]	48.85[28.06; 70.67]*
Тиждень 8	16.55[12.99; 19.53]	16.92[11.64; 21.49]*	201.10[145.05; 273.99]*	43.58[29.41; 68.27]*

* - достовірність порівняння із відповідним показником контрольної групи за результатами тесту Дана ($p < 0,05$).

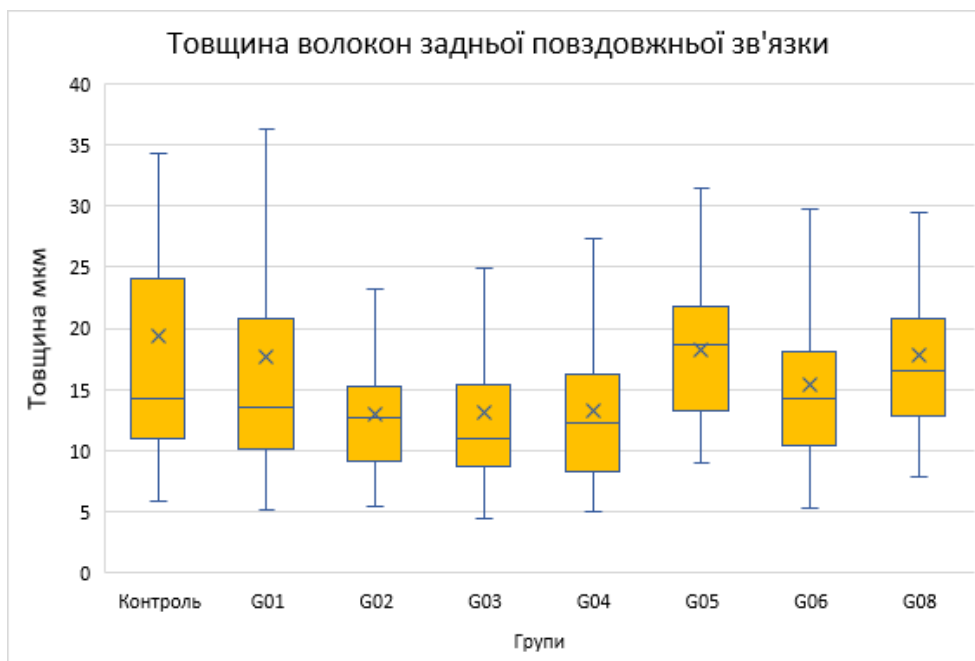


Рис. 6. Контроль – показник контрольної групи, G01 – перший тиждень, G02 – другий тиждень, G03 – третій тиждень, G04 – четвертий тиждень, G05 – п'ятий тиждень, G06 – шостий тиждень, G08- восьмий тиждень.

Таблиця 3

Описова статистика морфометричного дослідження товщини колагенових волоком задньої повздожньої зв'язки

Групи	Показники					
	Me [25%; 75%]	M	SD	Min	Max	N
Контроль	14.27[11.23; 23.28]	19.37	14.83	5.85	81.48	58
Тиждень 1	13.51[10.20; 20.72]	17.70	12.78	5.12	81.08	151
Тиждень 2	12.64[9.26; 15.19]	12.98	5.26	5.51	35.98	109
Тиждень 3	10.97[8.88; 15.24]	13.14	7.50	4.49	49.40	73
Тиждень 4	12.22[8.35; 16.14]	13.22	5.87	5.06	30.87	114
Тиждень 5	18.66[13.99; 21.51]	18.24	5.85	9.04	31.41	37
Тиждень 6	14.22[10.56; 18.12]	15.43	6.39	5.30	35.24	131
Тиждень 8	16.55[12.99; 19.53]	17.84	7.70	7.81	48.31	37

Me – медіана, 25% - перший квартиль, 75% - третій квартиль, M – середнє, SD – стандартне відхилення, Min – мінімальне значення у вибірці, Max – максимальне значення у вибірці, N – об'єм вибірки (кількість проведених замірів).

Таблиця 4

Описова статистика морфометричного дослідження товщини колагенових волоком передньої повздожньої зв'язки

Групи	Показники					
	Me [25%; 75%]	M	SD	Min	Max	N
Контроль	11.39[9.05; 13.86]	11.84	3.71	5.55	21.86	177
Тиждень 1	10.65[8.60; 13.41]	11.34	3.69	5.52	20.96	177
Тиждень 2	16.20[12.16; 19.99]	16.72	6.08	5.65	39.51	229
Тиждень 3	12.68[9.68; 16.41]	13.76	5.35	4.44	30.29	269
Тиждень 4	17.13[13.09; 22.80]	18.78	8.29	5.97	52.24	216
Тиждень 5	14.85[9.93; 18.32]	14.94	5.72	5.42	30.50	46
Тиждень 6	19.04[14.00; 28.57]	21.66	9.45	6.28	56.92	96
Тиждень 8	16.92[11.64; 21.49]	18.56	8.39	7.72	41.07	38

Me – медіана, 25% - перший квартиль, 75% - третій квартиль, M – середнє, SD – стандартне відхилення, Min – мінімальне значення у вибірці, Max – максимальне значення у вибірці, N – об'єм вибірки (кількість проведених замірів).

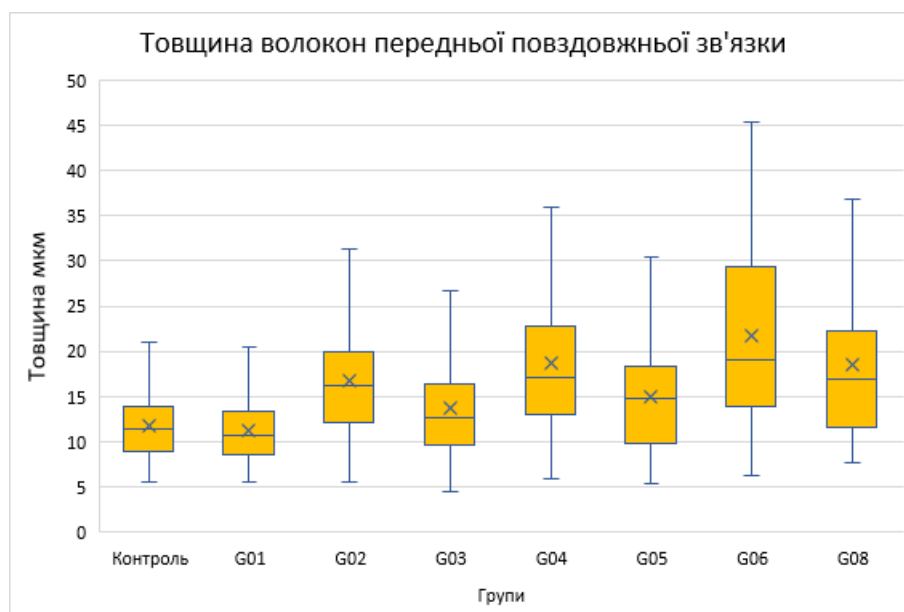


Рис. 7. Контроль – показник контрольної групи, G01 – перший тиждень, G02 – другий тиждень, G03 – третій тиждень, G04 – четвертий тиждень, G05 – п'ятий тиждень, G06 – шостий тиждень, G08 – восьмий тиждень.

Описова статистика морфометричного дослідження товщини драглистого ядра міжхребцевого диску

Групи	Показники					
	Me [25%; 75%]	M	SD	Min	Max	N
Контроль	332.78[298.32; 355.75]	321.62	40.94	232.50	378.09	36
Тиждень 1	302.42[252.13; 348.01]	293.37	56.43	177.09	379.03	53
Тиждень 2	305.77[264.14; 358.61]	311.69	69.56	166.89	461.95	70
Тиждень 3	373.49[352.01; 400.98]	377.87	55.04	247.03	488.69	43
Тиждень 4	275.73[244.10; 343.64]	288.40	58.13	171.72	373.64	44
Тиждень 5	227.79[180.42; 333.56]	248.34	98.25	100.51	420.98	40
Тиждень 6	287.60[132.71; 360.97]	272.70	136.42	45.92	512.01	56
Тиждень 8	201.10[145.05; 273.99]	198.07	87.02	35.17	327.78	50

Me – медіана, 25% - перший кватиль, 75% - третій кватиль, M – середнє, SD – стандартне відхилення, Min – мінімальне значення у вибірці, Max – аксимальне значення у вибірці, N – об'єм вибірки (кількість проведених замірів).

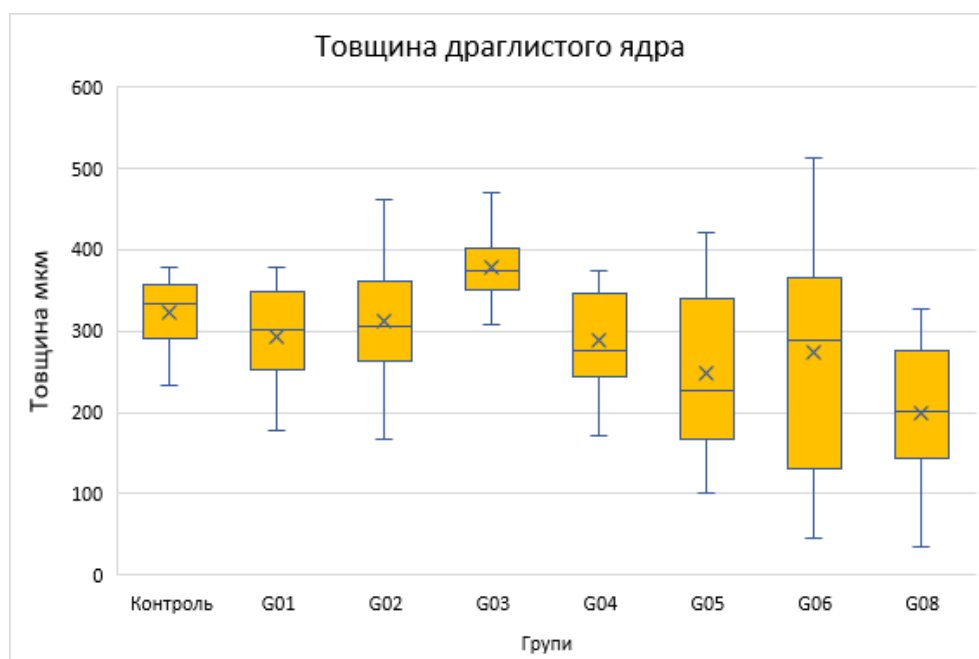


Рис. 8. Контроль – показник контрольної групи, G01 – перший тиждень, G02 – другий тиждень, G03 – третій тиждень, G04 – четвертий тиждень, G05 – п'ятий тиждень, G06 – шостий тиждень, G08- восьмий тиждень.

Описова статистика морфометричного дослідження товщини капсули ядра міжхребцевого диску

Групи	Показники					
	Me [25%; 75%]	M	SD	Min	Max	N
Контроль	60.95[51.02; 68.47]	61.17	13.45	37.68	96.45	97
Тиждень 1	55.38[46.22; 65.34]	57.16	14.08	27.42	96.55	142
Тиждень 2	71.55[57.07; 82.02]	68.77	19.07	21.39	123.45	206
Тиждень 3	67.69[57.36; 85.60]	73.11	21.31	40.85	139.54	110
Тиждень 4	56.18[41.81; 65.51]	55.97	17.25	17.20	103.06	158
Тиждень 5	80.46[65.46; 101.87]	85.29	30.30	21.95	153.34	118
Тиждень 6	48.85[28.06; 70.67]	56.79	36.69	14.38	178.89	170
Тиждень 8	43.58[29.41; 68.27]	50.46	25.09	11.65	117.96	176

Me – медіана, 25% - перший кватиль, 75% - третій кватиль, M – середнє, SD – стандартне відхилення, Min – мінімальне значення у вибірці, Max – максимальне значення у вибірці, N – об'єм вибірки (кількість проведених замірів).

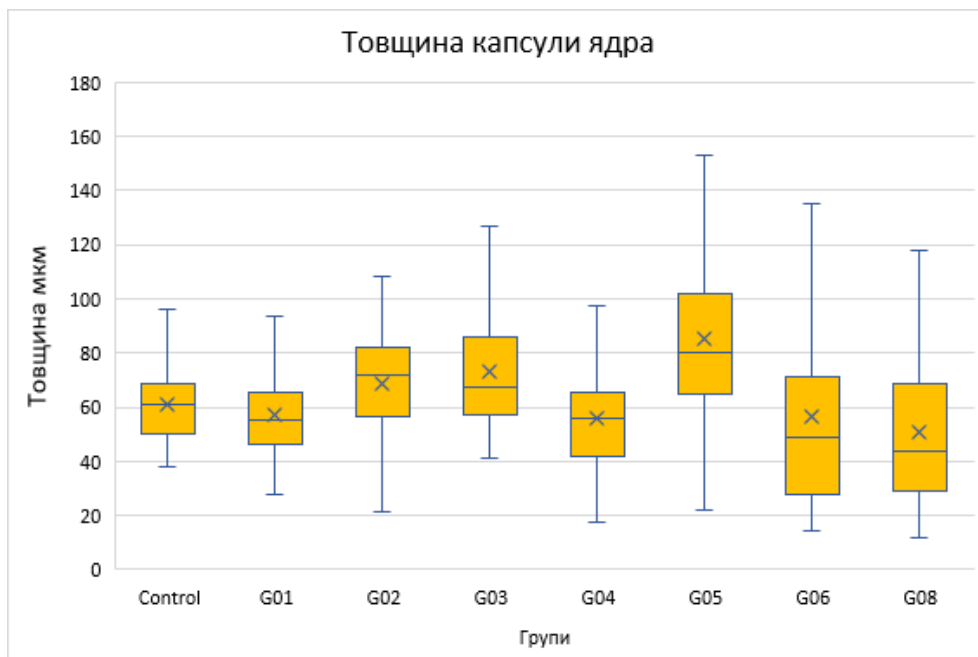


Рис. 9. Контроль – показник контрольної групи, G01 – перший тиждень, G02 – другий тиждень, G03 – третій тиждень, G04 – четвертий тиждень, G05 – п'ятий тиждень, G06 – шостий тиждень, G08- восьмий тиждень.

Висновки:

1. Зміни товщини колагенових волокон передньої та задньої повздожних зв'язок протягом експерименту відбувалися нерівномірно і мали різні тенденції. Так, товщина волокон задньої повздожної в більшості своїй коливалась в межах центральної тенденції контрольної групи із достовірним зниженням тільки на 2, 3 та 4 тижнях. Однак більш значущим, з точки зору патогенетичних змін, було різке зменшення кількості волокон із товщиною більше 25 мкм у тварин експериментальної групи вже на 2 тижні дослідження, а максимальні значення товщини на 5 та 6 тижнях становили всього 31,41 мкм та 35,24 мкм відповідно при максимальному показнику контрольної групи у 81,48 мкм. Таку динаміку добре видно на графіку, що проявляється зменшенням розмаху всіх елементів «ящиків з вусами» (боксплотів). При цьому такі прояви дегенеративних змін не мали суттєвої динаміки у підгрупі наприкінці восьмого тижня після двох тижнів відміни, що може свідчити про декомпенсацію та хронічний характер змін.

2. У той же час, для колагенових волокон передньої повздожної зв'язки було характерно збільшення товщини вже на 2 тижні дослідження, що доведено статистично. І таке збільшення було характерним не лише для показників центральної тенденції, а і для верхнього квартиля – вже на 2 тижні спостерігалась велика кількість волокон більше 25 мкм за товщиною, а максимальні показники на 5 та 6 тижні експерименту становили 30,50 мкм та 56,92 мкм відповідно, при максимальному значенні контрольної групи у 21,86 мкм. При цьому, як у випадку із волок-

нами задньої повздожної зв'язки, суттєвої динаміки після 2 тижнів відміни не спостерігалось.

3. Зміни товщини драглистого ядра були нерівномірними протягом дослідження. Крім того, слід підкреслити, що висока варіативність товщини від дорзальної до вентральної його частини, варіативність змін між дисками однієї тварини та між окремими тваринами, не дозволяють зробити повноцінні висновки стосовно динаміки центральної тенденції до 4 тижня експерименту включно, із огляду на обмежений об'єм вибірки та неможливість компенсувати це кількістю замірів цього показника. Однак на останніх термінах спостерігається чітка закономірність в усіх отриманих зразках – наявність як ділянок із набряком та потовщенням, так і ділянок із різким стоншенням товщини до 40-60 мкм (мінімальний показник контрольної групи 232,50 мкм), при цьому знижуються і показники центральної тенденції. Такі зміни також добре видно на графіку і проявляються значним збільшенням всіх елементів «ящиків з вусами» (боксплотів). У групі відміни позитивним можна вважати лише зменшення ділянок із набряком ядра, що проявляється морфометрично зменшенням максимального значення, однак показники центральної тенденції залишаються значно меншими за контрольну групу, що також свідчить про переважання декомпенсаторних змін.

4. Подібні тенденції спостерігалися і стосовно товщини капсули ядра – несистемні коливання центральних значень до 5 тижня включно із різкою декомпенсацією на 6 тижні, що проявилось різким зменшенням товщини. При цьому вже на 2 тижні спостерігались чисельні ділянки

із набряком та потовщенням більше 100 мкм. Такі ділянки були відмічені і на 6 тижні, попри загальне зниження медіани та кuartилей на цьому терміні. Значення товщини капсули ядра у підгрупі відміни не мали суттєвої динаміки і лишалися за всіма характеристиками наближеними до таких на 6 тижні. Хоча, можливо, це можна трактувати як стабілізацію змін на певному рівні без подальшої негативної динаміки.

Перспективи подальших досліджень

Морфометричні зміни структурних компонентів міжхребцевого диску в нормі на різних термінах експериментального опіоїдного впливу та при відміні в подальшому слугуватиме формуванню морфометричного базового підґрунтя, що може бути використане для подальшого вивчення та порівняння проявів опіоїдної хондропатії при експериментальному опіоїдному

впливі.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідних тем «Структурна організація, ангіоархітектоніки та антропометричні особливості органів у внутрішньо та позаутробному періодах розвитку, за умов екзо- та ендопатогених факторів» (номер державної реєстрації 0115U000041) та «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (номер державної реєстрації 0120U002129).

Літературні джерела References

1. Lotz JC. Animal models of intervertebral disc degeneration: lessons learned. *Spine*. 2004; 29(23): 2742–2750.
2. Fréchet JP, Martineau I, Gagnon G. Platelet-rich Plasmas: Growth Factor Content and Roles in Wound Healing. *Journal Dental Resistant*. 2005;84: 434–438.
3. Badr M, Coulthard P, Alissa R, Oliver R. The efficacy of platelet-rich plasma in grafted maxillary. A randomized clinical trial. *European Journal Oral Implantology*. 2010; 3(3): 233–244.
4. Kholodkova OL, Gorchag DM. [Possibilities of using platelet-enriched plasma in experimental therapy of toxic liver damage]. *Ukrainian morphological almanac*. 2013; 11(3): 63–65. Ukrainian.
5. Zhao Y, Zhai W. Research progress of platelet-rich plasma in promoting bone regeneration and repairing. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2010; 24(8): 1004–1008.
6. de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, Tol JL. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Jan 13;303(2):144-9. doi: 10.1001/jama.2009.1986. PMID: 20068208.
7. Romeys B. [Microscopic technique]. Moscow. 1953: 250 p. Russian.
8. Goralsky LP, Khomych VT, Kononsky OI. [Fundamentals of histological technique and morphofunctional research methods in normal and pathology]. Tutorial. Kind. III, corrected and supplemented. Zhytomyr: Polissya, 2015. 286 p. Ukrainian.
9. Abramoff MD, Magalhães PJ, Ram SJ. Image processing with ImageJ. *Biophotonics Int*. 2004;11(7):36–42.
10. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods*. 2012 Jul;9(7):671-5. doi: 10.1038/nmeth.2089. PMID: 22930834; PMCID: PMC5554542
11. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, Preibisch S, Rueden C, Saalfeld S, Schmid B, Tinevez JY, White DJ, Hartenstein V, Eliceiri K, Tomancak P, Cardona A. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods*. 2012 Jun 28;9(7):676-82. doi: 10.1038/nmeth.2019. PMID: 22743772; PMCID: PMC3855844.
12. Merkulov GA. [Course of pathological and histological techniques]. Leningrad. 1969: 406 p. Russian.
13. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Available from: <https://www.R-project.org/>

Паньків М.В., Пальтов Е.В., Масна З.З., Челпанова І.В. Морфометрична характеристика структурних компонентів міжхребцевого диску в нормі на різних термінах експериментального опіоїдного впливу та при відміні.

РЕФЕРАТ. Актуальність. В джерелах світової та вітчизняної наукової літератури час від часу висвітлюються питання щодо проблем неконтрольованого вживання наркотичних середників. Дана про-

блема пов'язана не тільки з проявами негативного впливу на морфологічну організацію але і є серйозним фактором, що при тривалому впливі призводить до інвалідизації та смерті. Незважаючи на значну кількість досліджень у даному напрямку і досі лишається невисвітленим питання щодо зміни морфометричних показників структурних компонентів міжхребцевого диску при хронічному впливі препаратів опіоїдної групи. Саме тому вивчення показників морфометричної характеристики структурних компонентів міжхребцевого диску при експериментальному опіоїдному впливі буде цікава як морфологам так і практичним травматологам. **Мета.** Вивчити морфометричні показники структурних компонентів міжхребцевого диску при експериментальному опіоїдному впливі в нормі на різних термінах експериментального опіоїдного впливу та при його відміні. **Методи.** Матеріалом дослідження слугували статево зрілі, беспородні щури – самці в кількості 61 - а тварина, масою 80 – 135 г, віком 4,5 – 7,5 місяців. Тваринам проводили ін'єкції препарату налбуфін внутрішньо м'язово, щоденно 1 раз в одну проміжку часу (10-11 година ранку) впродовж 42 дб. Для проведення морфометричного дослідження обраних параметрів використовувались гістологічні препарати, забарвлені альціановим синім (для дослідження товщини волокон колагену передньої та задньої повздожних зв'язок), та за PAS-реакцією (для дослідження товщини драглистого ядра та його капсули). Для замірів товщини колагенових волокон знімки робились при збільшенні x100, для замірів товщини драглистого ядра та його капсули – при збільшенні x40. Заміри проводилися із використанням програмного забезпечення ImageJ ver. 1.51 із використанням інструменту «straight» для лінійних замірів. Результати замірів зберігалися у вигляді електронних таблиць. **Результати.** Таким чином, зміни товщини колагенових волокон передньої та задньої повздожних зв'язок протягом експерименту відбувалися нерівномірно і мали різні тенденції. Так, товщина волокон задньої повздожної в більшості своїй коливалась в межах центральної тенденції контрольної групи із достовірним зниженням тільки на 2, 3 та 4 тижнях. Однак більш значущим, з точки зору патогенетичних змін, було різке зменшення кількості волокон із товщиною більше 25 мкм у тварин експериментальної групи вже на 2 тижні дослідження, а максимальні значення товщини на 5 та 6 тижнях становили всього 31,41 мкм та 35,24 мкм відповідно при максимальному показнику контрольної групи у 81,48 мкм. У групі відміни позитивним можна вважати лише зменшення ділянок із набряком ядра, що проявляється морфометрично зменшенням максимального значення, однак показники центральної тенденції залишаються значно меншими за контрольну групу, що також свідчить про переважання декомпенсаторних змін. **Підсумок.** Впродовж всього експерименту подібні тенденції спостерігалися і стосовно товщини капсули ядра – несистемні коливання центральних значень до 5 тижня включно із різкою декомпенсацією на 6 тижні, що проявилось різким зменшенням товщини. При цьому вже на 2 тижні спостерігались чисельні ділянки із набряком та потовщенням більше 100 мкм. Такі ділянки були відмічені і на 6 тижні, попри загальне зниження медіани та квартилей на цьому терміні. Значення товщини капсули ядра у підгрупі відміни не мали суттєвої динаміки і лишалися за всіма характеристиками наближеними до таких на 6 тижні. Хоча, можливо, це можна трактувати як стабілізацію змін на певному рівні без подальшої негативної динаміки.

Ключові слова: міжхребцевий диск, морфометричні показники, норма, опіоїдний вплив, відміна, шур.

Паньків М.В., Пальтов Е.В., Масная З.З., Челпанова И.В. Морфометрическая характеристика структурных компонентов межпозвоночного диска в норме на разных сроках экспериментального опиоидного воздействия и при отмене.

РЕФЕРАТ. Актуальность. В источниках мировой и отечественной научной литературы время от времени освещаются вопросы неконтролируемого употребления наркотических веществ. Данная проблема связана не только с проявлениями негативного влияния на морфологическую организацию, но и является серьезным фактором, который, при длительном воздействии, приводит к инвалидизации и смерти. Несмотря на значительное количество исследований в данном направлении до сих пор остается неосвещенным вопрос об изменении морфометрических показателей структурных компонентов межпозвоночного диска при хроническом воздействии препаратов опиоидной группы. Именно поэтому, изучение показателей морфометрических характеристики структурных компонентов межпозвоночного диска при экспериментальном опиоидном воздействии будет интересна как морфологам так и практическим травматологам. **Цель.** Изучить морфометрические показатели структурных компонентов межпозвоночного диска при экспериментальном опиоидном воздействии в норме на разных сроках экспериментального опиоидного воздействия и при его отмене. **Методы.** Материалом исследования послужили половозрелые, беспородные крысы - самцы в количестве 61 - о животное, массой 80 - 135 г, в возрасте 4,5 - 7,5 месяцев. Животным вводили препарат налбуфин внутримышечно, ежедневно 1 раз в сутки в одном промежутке времени (10-11 часов утра) в течение 42 суток. Для проведения морфометрического исследования выбранных параметров использовались гистологические препараты, окрашенные альциановым синим (для исследования толщины волокон коллагена передней и задней продольных связок), и по PAS-

реакции (для исследования толщины студенистого ядра и его капсулы). Для замеров толщины коллагеновых волокон снимки делались при увеличении $\times 100$, для замеров толщины студенистого ядра и его капсулы - при увеличении $\times 40$. Замеры проводились с использованием программного обеспечения ImageJ ver. 1.51 с использованием инструмента «straight» для линейных измерений. Результаты замеров хранились в виде электронных таблиц. **Результаты.** Таким образом, изменения толщины коллагеновых волокон передней и задней продольных связок в течение эксперимента происходили неравномерно и имели различные тенденции. Так, толщина волокон задней продольной в большинстве своем колебалась в пределах центральной тенденции контрольной группы с достоверным снижением только на 2, 3 и 4 неделях. Однако более значимым, с точки зрения патогенетических изменений, было резкое уменьшение количества волокон с толщиной более 25 мкм у животных экспериментальной группы уже на 2 неделе исследования, а максимальные значения толщины на 5 и 6 неделях составляли всего 31,41 мкм и 35,24 мкм соответственно при максимальном показателе контрольной группы в 81,48 мкм. В группе отмены положительным можно считать лишь уменьшение участков с отеком ядра, что проявляется морфометрическим уменьшением максимального значения, однако показатели центральной тенденции остаются значительно меньше чем в контрольной группе, также свидетельствует о преобладании декомпенсаторных изменений. **Заключение.** В течение всего эксперимента подобные тенденции наблюдались и в отношении толщины капсулы ядра – несистемные колебания центральных значений до 5 недели включая резкую декомпенсацию на 6 неделе, что проявилось резким уменьшением толщины. При этом уже на 2 неделе наблюдались многочисленные участки с отеком и утолщением более 100 мкм. Такие участки были отмечены и на 6 неделе, несмотря на общее снижение медианы и квартилей на этом сроке. Значение толщины капсулы ядра в подгруппе отмены не имели существенной динамики и оставались по всем характеристикам приближенными к таким на 6 неделе. Хотя, возможно, это можно трактовать как стабилизацию изменений на определенном уровне без дальнейшей негативной динамики.

Ключевые слова: межпозвоночный диск, морфометрические показатели, норма, опиоидное влияние, отмена, крыса.