

Є.В. Пальтов
З.З. Масна
В.Б. Фік
І.В. Челпанова
Н.О. Амбарова

Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького,
Львів, Україна




Надійшла: 22.08.2021

Прийнята: 15.09.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.3.125-136>

УДК 616.151.5+616.153.455)- 02:615.212.7]:519.222

СТАТИСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТІВ КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ ТА СТУПЕНЯ ОКСИГЕ- НАЦІЇ КРОВІ ЩУРІВ В НОРМІ ТА НА РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ЕКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНОГО ОПОЇДНОГО ВПЛИВУ

Paltov Y.V. , Masna Z.Z. , Fik V.B. , Chelpanova I.V.  ✉, Ambarova N.O.  Statistical characteristics of the components of coagulation hemostasis and the degree of oxygenation of rat blood in the normal and at different times of the experimental opioid effect.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The problem of non-drug use of opioid drugs occupies a significant place among the current problems of world medicine. **Objective.** To study the hematological parameters of coagulation hemostasis in the norm and the dynamics of their changes at different times of opioid exposure. **Methods.** The experimental study was performed on sexually mature, outbred male rats in the number of 80 animals, weighing 160-270 g, aged 4.5-7.5 months. Animals were injected intramuscularly with "Nalbuphine" once daily for one day (10-11 hours in the morning) for 98 days. The initial dose of nalbuphine during the first 2 weeks was 0.212 mg / kg, the next 2 (II - IV weeks) - 0.225 mg / kg, the next (IV - VI weeks) - 0.252 mg / kg, the next (VI - VIII weeks) - 0.260 mg / kg, the next (VIII - X weeks) - 0.283 mg / kg, the next (X - XII weeks) - 0.3 mg / kg, and during (XII - XIV weeks) - 0.454 mg / kg. Thus, the conditions for chronic opioid exposure were created. Animals are divided into 3 groups. The 1-st group of animals received Nalbuphine for 98 days, with subsequent collection of material (end of 2 weeks, 4 weeks, 6 weeks, 8 weeks, 10 weeks, 12 weeks and 14 weeks of experimental opioid exposure); The 2-d was the control group, which for 98 days received injections of saline intramuscularly in one period of time (10 - 11 o'clock in the morning). Blood sampling and study of hematological parameters of blood (platelet count, prothrombin time, prothrombin index, time of recalcification of stabilized blood, total fibrinogen, determination of hemoglobin, hematocrit) were performed according to conventional methods. Software R v 4.0.3 and RStudio v 1.2.5042 were used for statistical calculations and graphing. MSOffice Excel 2010 spreadsheets were used to generate the final tables and store the data. **Results.** The key to the dynamics of changes in the blood parameters of experimental animals was week 6 of the experiment, as most indicators had the highest dynamics up to 6 weeks including further indicators of stability, which was higher (fibrinogen and prothrombin index) or less (prothrombin time, recalcification time and hemoglobin) indicators of the control group. The blood hematocrit of the experimental animals decreased evenly at all study terms to a minimum value at 14 week, and the number of platelets evenly all times increased to a maximum value at the last term of the experiment. This trend in all indicators was confirmed statistically. **Conclusion.** Our research has made it possible to study first and then observe the dynamics of changes in coagulation hemostasis and the degree of oxygenation of blood in acute, subchronic and chronic periods of experimental opioid exposure with subsequent statistical comparison.

Key words: coagulation hemostasis, oxygenation, norm, opioid influence.

Citation:

Paltov YV, Masna ZZ, Fik VB, Chelpanova IV, Ambarova NO. [Statistical characteristics of the components of coagulation hemostasis and the degree of oxygenation of rat blood in the normal and at different times of the experimental opioid effect]. Morphologia. 2021;15(3):125-36. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.3.125-136>

 Paltov Y.V. 0000-0002-2622-4753;  Masna Z.Z. 0000-0003-2057-7061

 Fik V.B. 0000-0002-2284-4488;  Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X

 Ambarova N.O. 0000-0002-6867-6803

✉ ilona.med75@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

При опрацюванні статистичних даних Європейського центру моніторингу наркотиків та наркозалежності щодо кількості людей в європейському регіоні, які вживають наркотики мінімум один раз на рік, становила близько 275 млн осіб, що дорівнює приблизно 5,6% світового населення у віці від 15 до 64 років. [1,2]. У структурі показників поширеності розладів психіки та поведінки на першому місці – розлади психіки та поведінки внаслідок уживання ПАР (диспансерна і профілактична групи нагляду). Це 41,7 %, або 694 928 осіб, 1631,6 на 100 тис. населення. [1,3].

В Україні, за даними останнього біоповедінкового дослідження, оціночна кількість людей, які вживають наркотики ін'єкційно становила 317 000 осіб (на підконтрольній території України), з них споживачів лише опіоїдів – 200 661 особа (63,3% від загальної кількості), 38 674 особи – споживачі стимуляторів (12,2% від загальної кількості), 77 665 осіб практикували змішане вживання наркотичних речовин (24,5%) [3,4,5,6,7].

За останні роки у вітчизняних та закордонних джерелах все частіше зустрічаються публікації, що присвячені структурним змінам в органах при впливі опіоїдних препаратів при експериментальному дослідженні [8,9,10,11,12,13]. Зокрема у наукових фахових виданнях висвітлюються дані щодо патології структур органу зору, що стосується райдужно – рогівкового кута [14,15,16,17,18, 19].

Досі залишається відкритим ряд питань, що стосуються плавності наростання і глибини проявів опіоїдної ангіоретинопатії при зміні реологічних показників крові (кількість тромбоцитів, протромбіновий час, протромбіновий індекс, час рекальцифікації стабілізованої крові, загальний фібриноген, визначення гемоглобіну, гематокритна величина) на різних термінах експериментального опіоїдного впливу і їх взаємозв'язок з появою та подальшим прогресуванням явищ ангіоретинопатії. Зокрема до кінця нез'ясованим залишається питання щодо співставлення показників ангіоретинопатії з реологічними показниками крові (кількість тромбоцитів, протромбіновий час, протромбіновий індекс, час рекальцифікації стабілізованої крові, загальний фібриноген, визначення гемоглобіну, гематокритна величина) на ранніх та пізніх термінах корекції експериментальної опіоїдної ангіоретинопатії.

Враховуючи вищезазначене, вважаємо, що дане дослідження є актуальним як з точки зору експериментальної морфології, так і з точки зору практичної офтальмології.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проведено на статевозрілих, безпородних щурах – самцях в

кількості 80-ти тварин, масою 160 - 270 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 98 діб. Початкова доза Налбуфіну впродовж перших 2-х тижнів становила 0,212 мг/кг, наступних 2-х (II – IV тижня) – 0,225 мг/кг, наступна (IV – VI тижня) – 0,252 мг/кг, наступна (VI – VIII тижня) – 0,260 мг/кг, наступна (VIII – X тижня) – 0,283 мг/кг, наступна (X – XII тижня) – 0,3 мг/кг, а впродовж (XII – XIV тижня) – 0,454 мг/кг. Таким чином, створювали умови хронічного опіоїдного впливу [20].

Тварини поділені на 3 групи. 1-ша група, це тварини, на яких вивчали показники коагуляційного гемостаза і ступеня оксигенації крові в нормі; 2-га група тварин отримувала Налбуфін протягом 98 діб з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 2 тижня, 4 тижня, 6 тижня, 8 тижня, 10 тижня, 12 тижня та 14 тижня експериментального опіоїдного впливу); 3-я група контрольна, яка протягом 98 діб отримувала ін'єкції фізіологічного розчину внутрішньо м'язово в одному проміжку часу (10 – 11 година ранку).

Усі тварини знаходились в умовах віварію і робота, що стосувалася питань утримання, догляду, маркування та всі інші маніпуляції проводилися із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [Стразбург, 1985], «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики [Київ, 2001]. Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01. 11. 2000 року (протокол № 10 від 26.12. 2011 року). Забір крові та проведення дослідження гематологічних показників крові (підрахунок кількості тромбоцитів, протромбіновий час, протромбіновий індекс, час рекальцифікації стабілізованої крові, загальний фібриноген, визначення гемоглобіну, гематокритна величина) проводили за загальноприйнятими методиками [21].

На першому етапі статистичного аналізу всі отримані результати досліджень показників крові тварин проходили перевірку на нормальність із використанням критерію Шапіро - Уїлка. За результатами обрахунку цього критерію, а також беручи до уваги малий об'єм вибірок та дискретний характер частини даних через особливості лабораторних методик, що було використано для отримання цих даних, для їхнього представлення було використано медіану та квартилі у форматі Me [25%; 75%], де Me – медіана (50-й процентіль), 25% - перший квар-

тиль (25-й процентиль), 75% - третій квартиль (75-й процентиль) [22]. У таблицях додатково зазначалися мінімальне та максимальне значення вибірки. Для графічного представлення було використано боксплоти (ящики з вусами), центральна лінія яких позначала медіану, межі ящика – квартилі, вуса – 1,5 діапазон від відповідного квартиля а точки – викиди (значення, що лежать поза 1,5 діапазоном) [23]. Також, для визначення достовірності різниці між групами було використано непараметричний критерій Н Краскела - Уолліса для трьох та більше незалежних груп із подальшим пост-хок аналізом із використанням тесту Дана (Dunn's test). З метою кращої загальної інтерпретації отриманих даних та порівняння різних показників крові тварин в динаміці експерименту було використано лінійні графіки десятичних логарифмів значення медіан показників.

Для проведення статистичних обрахунків та створення графіків було використано програмне забезпечення R v 4.0.3 та RStudio v 1.2.5042. [24,

25]. Для формування кінцевих таблиць та зберігання даних було використано електронні таблиці MSOffice Excel 2010.

Результати та їх обговорення

На основі проведеного гематологічного дослідження крові **інтактної групи** шурів встановлено показники: (рівень протромбінового індексу, час рекальцифікації, загальний фібриноген, протромбіновий час, кількість тромбоцитів, гематокрит та рівень гемоглобіну в нормі).

У тварин інтактної групи показники аналізу крові мали наступні значення: протромбіновий індекс становив 84.25 [83.19; 86.10], час рекальцифікації становив 49.50 [48.25; 50.00], загальний фібриноген дорівнював 1.75 [1.62; 1.84], протромбіновий час дорівнював 16.76 [16.12; 17.00], гемоглобін дорівнював 151.89 [150.00; 153.53], кількість тромбоцитів становила 153.05 [142.91; 154.64], гематокрит дорівнював 42.07 [40.13; 43.75]. Дані опрацьовано статистично і подано в таблицях (Табл. 1).

Таблиця 1

Гематологічні показники крові інтактної групи шурів

Показник	Контроль	Min	Max
Протромбіновий індекс	84.25 [83.19; 86.10]	82.30	87.50
Час рекальцифікації	49.50 [48.25; 50.00]	47.00	50.00
Загальний фібриноген	1.75 [1.62; 1.84]	1.60	2.20
Протромбіновий час	16.76 [16.12; 17.00]	16.00	17.00
Гемоглобін	151.89 [150.00; 153.53]	150.00	154.00
Тромбоцити	153.05 [142.91; 154.64]	135.25	172.07
Гематокрит	42.07 [40.13; 43.75]	38.00	44.00

Me – медіана, 25% - перший квартиль, 75% - третій квартиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення.

На основі гематологічних досліджень показників коагуляційного гемостазу крові шурів на різних термінах експериментального опіоїдного впливу впродовж з 2 по 14 тижнів експериментального опіоїдного впливу встановлено динаміку зміни показників рівня (протромбінового індексу, часу рекальцифікації, загального фібриногену, протромбінового часу, гемоглобіну, тромбоцитів та гематокриту). Дані показників обраховано статистично та висвітлено в таблицях (2-8), та рисунках (1-7).

В результаті експериментального опіоїдного впливу впродовж 14 тижнів зміни показника протромбінового індексу крові піддослідних шурів до 6 тижня не мали достовірної різниці у порівнянні із показником контрольної групи, попри деяку тенденцію до збільшення (Табл. 2). На 6 тижні експерименту показник протромбінового індексу крові досяг значення 102.70 [98.88; 107.95] і таке збільшення було статистично достовірним (контрольна група 84.25 [83.19; 86.10], різниця достовірна, $p < 0,001$). На всіх подаль-

ших термінах значення показника протромбінового індексу крові піддослідних шурів не мало суттєвої динаміки і залишалось в межах від 102.26 [95.48; 103.92] на 8 тижні до 100.00 [96.75; 100.00] на 14 тижні досліджу (Рис. 1). В усіх випадках різниця залишалась статистично значуще більшою за показник контролю.

В результаті експериментального опіоїдного впливу впродовж 14 тижнів на перших термінах дослідження показник часу рекальцифікації крові піддослідних шурів не мав статистично достовірної різниці у порівнянні із показником тварин контрольної групи і коливався в межах від 46.03 [44.72; 46.64] на 2 тижні експерименту до 43.15 [42.09; 48.55] на 6 тижні дослідження (контрольна група 49.50 [48.25; 50.00], $p > 0,05$) (Табл. 3). Після 8 тижнів опіоїдної інтоксикації час рекальцифікації крові піддослідних шурів знизився до значення 34.50 [34.00; 35.00] і така динаміка була статистично достовірною ($p = 0,018$). На подальших термінах дослідження показник часу рекальцифікації тварин експеримен-

тальної групи продовжував знижуватися від значення 24.00 [24.00; 25.00] на 10 тижні ($p < 0,001$)

до мінімального значення протягом дослідження на 14 тижні - 15.50 [15.00; 16.00] ($p < 0,001$) (Рис. 2).

Таблиця 2

Показники протромбінового індексу крові щурів протягом 14 тижнів опіоїдного впливу

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	84.25 [83.19; 86.10]	82.30	87.50	
2 тижні	96.90 [89.53; 97.95]	84.46	100.59	0.4616
4 тижні	86.50 [77.00; 94.00]	76.00	94.00	1.0000
6 тижнів	102.70 [98.88; 107.95]	92.65	110.50	0.0001
8 тижнів	102.26 [95.48; 103.92]	76.75	106.29	0.0008
10 тижнів	99.00 [94.00; 100.00]	94.00	100.00	0.0237
12 тижнів	100.00 [94.25; 100.00]	94.00	100.00	0.0114
14 тижнів	100.00 [96.75; 100.00]	94.00	100.00	0.0047

Me – медіана, 25% - перший кватиль, 75% - третій кватиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із показником контрольної групи.

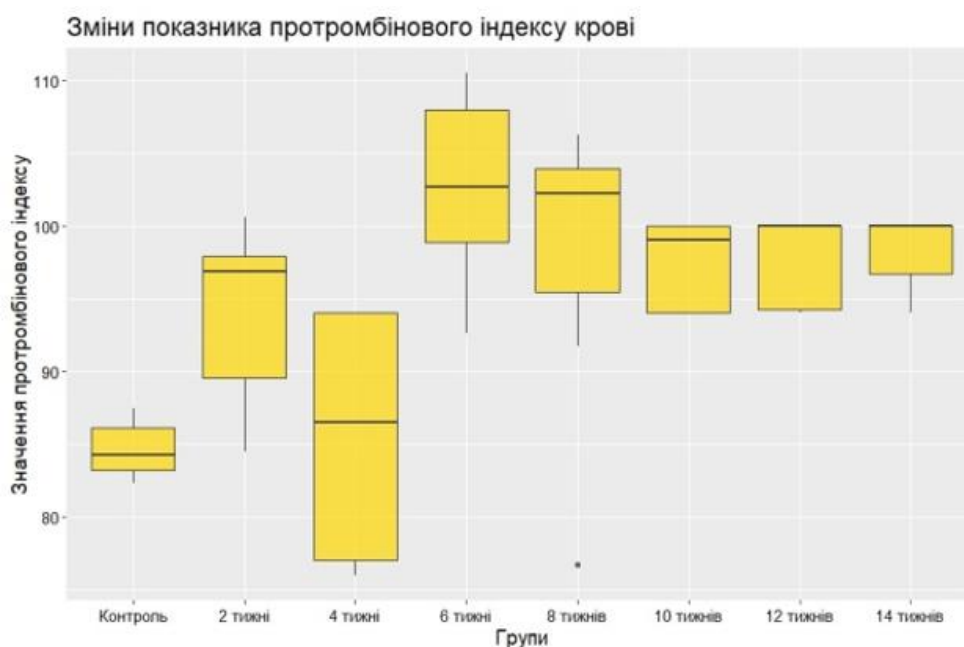


Рис. 1. Показники протромбінового індексу крові щурів протягом 14 тижнів опіоїдного впливу.

Таблиця 3

Показники часу рекальцифікації крові щурів протягом 14 тижнів опіоїдного впливу

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	49.50 [48.25; 50.00]	47.00	50.00	
2 тижні	46.03 [44.72; 46.64]	41.77	49.87	1.0000
4 тижні	45.77 [40.80; 47.66]	38.45	50.36	1.0000
6 тижнів	43.15 [42.09; 48.55]	33.55	52.03	1.0000
8 тижнів	34.50 [34.00; 35.00]	33.00	35.00	0.0182
10 тижнів	24.00 [24.00; 25.00]	23.00	25.00	0.0003
12 тижнів	20.00 [19.25; 20.75]	19.00	22.00	< 0.0001
14 тижнів	15.50 [15.00; 16.00]	14.00	17.00	< 0.0001

Me – медіана, 25% - перший кватиль, 75% - третій кватиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із показником контрольної групи.

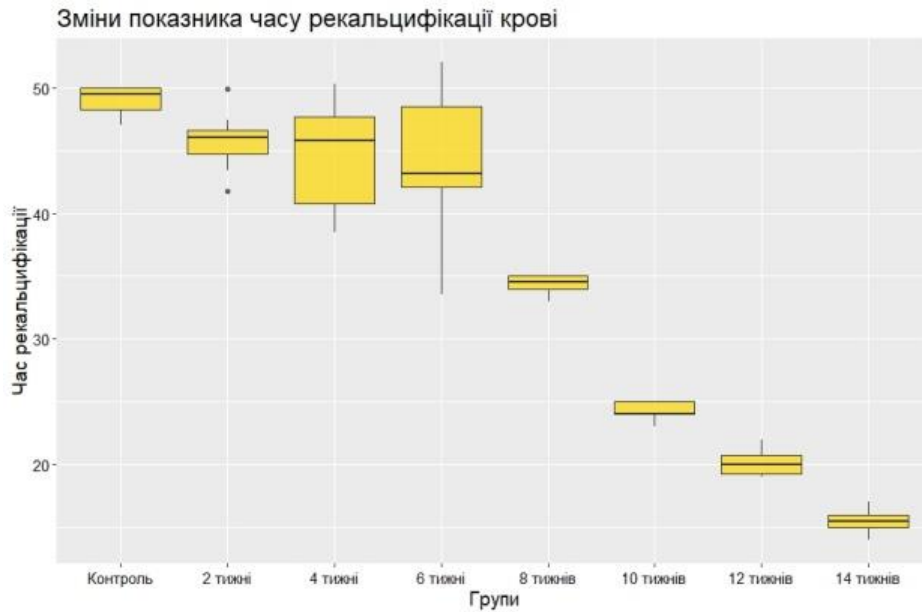


Рис. 2. Показники часу рекальцифікації крові щурів протягом 14 тижнів опіоїдного впливу.

В результаті експериментального опіоїдного впливу впродовж 14 тижнів показник загального фібриногену під впливом введення Налбуфіну, як і більшість інших показників сироватки крові тварин експериментальної групи, найбільшу динаміку демонстрував до кінця 6 тижня дослідження. Його значення на 2 тижні залишалось в межах показника контрольної групи і становило 1.71 [1.62; 1.87] (контрольна група 1.75 [1.62;

1.84], $p = 1$), після чого демонструвало різке зростання на 4-му (2.24 [1.81; 2.33], $p = 0,53$) та 6-му (2.56 [2.27; 2.71], $p = 0,012$) тижнях (Табл. 4.). На наступних термінах показник незначно коливався в межах від 2.00 [2.00; 2.20] на 8 тижні до 2.50 [2.00; 2.50] на 12 тижні дослідження та досяг максимального значення протягом експерименту на останньому терміні - 2.95 [2.90; 3.08] ($p < 0,001$ (Рис. 3).

Таблиця 4
Показники загального фібриногену крові щурів протягом дослідження протягом 14 тижнів опіоїдного впливу

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	1.75 [1.62; 1.84]	1.60	2.20	
2 тижні	1.71 [1.62; 1.87]	1.54	2.15	1.0000
4 тижні	2.24 [1.81; 2.33]	1.69	2.65	0.5342
6 тижнів	2.56 [2.27; 2.71]	1.34	3.19	0.0122
8 тижнів	2.00 [2.00; 2.20]	2.00	2.20	0.8682
10 тижнів	2.25 [2.03; 2.30]	2.00	2.30	0.2151
12 тижнів	2.50 [2.00; 2.50]	2.00	2.60	0.0459
14 тижнів	2.95 [2.90; 3.08]	2.80	3.10	< 0.0001

Me – медіана, 25% - перший квартиль, 75% - третій квартиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із показником контрольної групи.

В результаті експериментального опіоїдного впливу впродовж 14 тижнів показник протромбінового часу крові піддослідних тварин протягом дослідження демонстрував постійну тенденцію до зниження, у порівнянні із значенням показника тварин контрольної групи. Статистично достовірним це зниження стало на 8 тижні при показнику 14.00 [13.00; 14.00] (контрольна група 16.76 [16.12; 17.00], $p = 0,023$), а мінімаль-

ного значення показник досяг на останньому терміні дослідження - 12.00 [12.00; 13.00] ($p < 0,001$) (Табл. 5), (Рис. 4).

В результаті експериментального опіоїдного впливу впродовж 14 тижнів показник гемоглобіну крові піддослідних щурів продемонстрував найбільшу динаміку на 2 тижні дослідження, у порівнянні із іншими показниками крові, знизившись до значення 133.00 [132.25;

134.75], хоча статистичної достовірності виявлено не було (контрольна група 151.89 [150.00; 153.53], $p=1$). На наступних термінах показник гемоглобіну продовжував знижуватися, досяг-

нувши статистичної достовірності різниці при порівнянні із контрольною групою на 6 тижні при значенні 123.00 [120.00; 124.00] ($p = 0,002$) (Табл. 6).

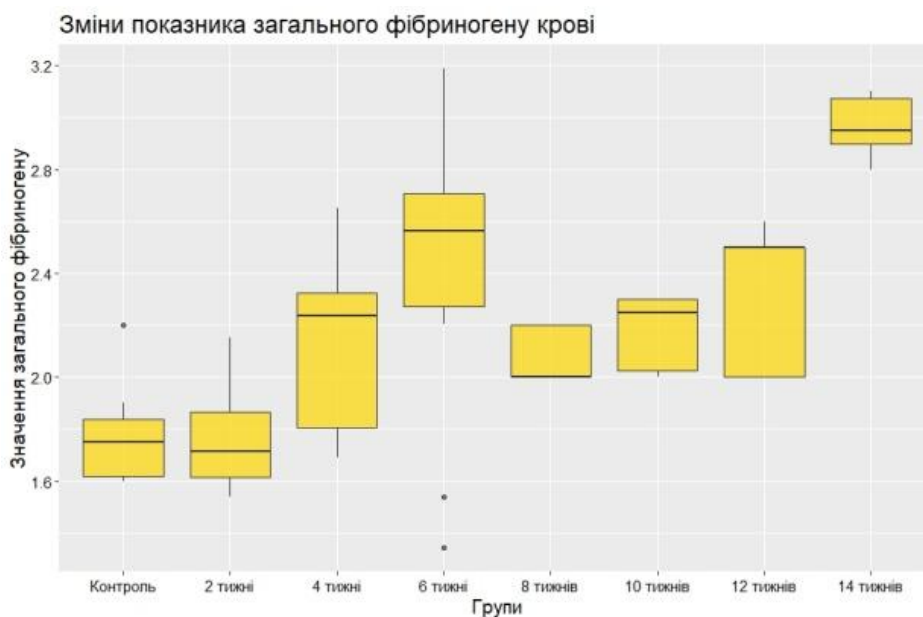


Рис. 3. Показники загального фібриногену крові щурів протягом 14 тижнів опіоїдного впливу.

Таблиця 5

Показники протромбінового часу крові щурів протягом 14 тижнів опіоїдного впливу

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	16.76 [16.12; 17.00]	16.00	17.00	
2 тижні	14.93 [13.94; 15.85]	12.26	16.68	0.7483
4 тижні	15.25 [13.79; 16.61]	12.03	20.66	0.7324
6 тижнів	14.07 [12.40; 15.46]	11.02	18.32	0.1038
8 тижнів	14.00 [13.00; 14.00]	13.00	14.00	0.0232
10 тижнів	14.00 [13.00; 14.00]	13.00	14.00	0.0232
12 тижнів	13.00 [12.00; 13.00]	12.00	13.00	< 0.0001
14 тижнів	12.00 [12.00; 13.00]	12.00	13.00	< 0.0001

Me – медіана, 25% - перший кватиль, 75% - третій кватиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із показником контрольної групи.

Таблиця 6

Показники гемоглобіну крові щурів протягом 14 тижнів опіоїдного впливу

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	151.89 [150.00; 153.53]	150.00	154.00	
2 тижні	133.00 [132.25; 134.75]	132.00	135.00	1.0000
4 тижні	129.00 [128.00; 129.00]	127.00	130.00	0.5342
6 тижнів	123.00 [120.00; 124.00]	120.00	124.00	0.0030
8 тижнів	123.00 [123.00; 124.00]	120.00	124.00	0.0063
10 тижнів	118.87 [114.94; 124.43]	113.64	130.34	< 0.0001
12 тижнів	117.50 [117.00; 118.00]	116.00	119.00	< 0.0001
14 тижнів	115.00 [114.25; 116.00]	114.00	117.00	< 0.0001

Me – медіана, 25% - перший кватиль, 75% - третій кватиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із показником контрольної групи.

На наступних термінах спостерігалось незначне коливання значення гемоглобіну у тварин експериментальної групи від значення 123.00

[123.00; 124.00] на 8 тижні до мінімального значення протягом експерименту 115.00 [114.25; 116.00] на 14 тижні дослідження (Рис.5).

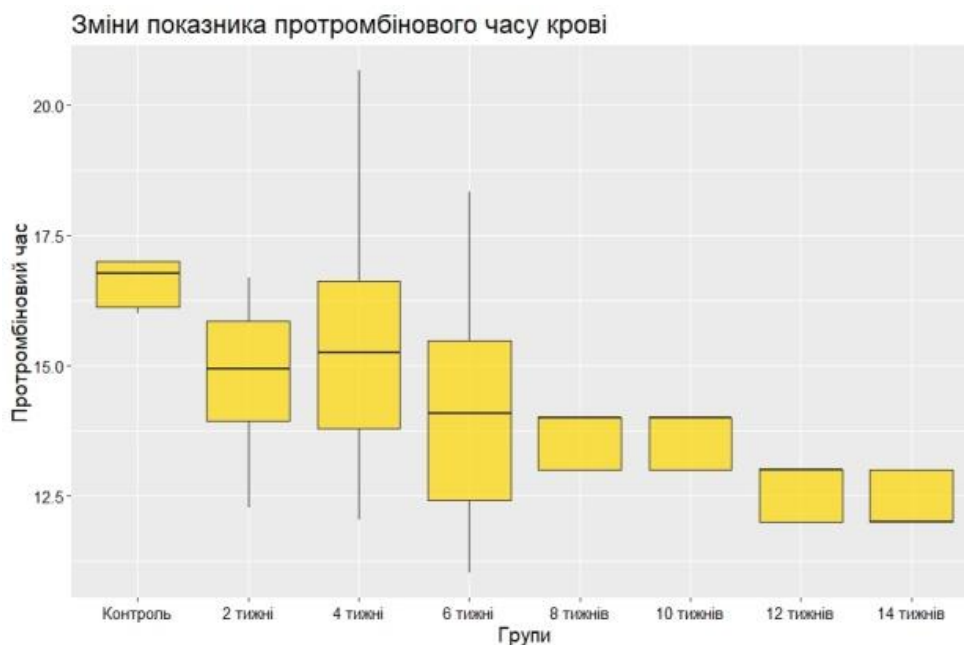


Рис. 4. Показники протромбінового часу крові щурів протягом 14 тижнів опіоїдного впливу.

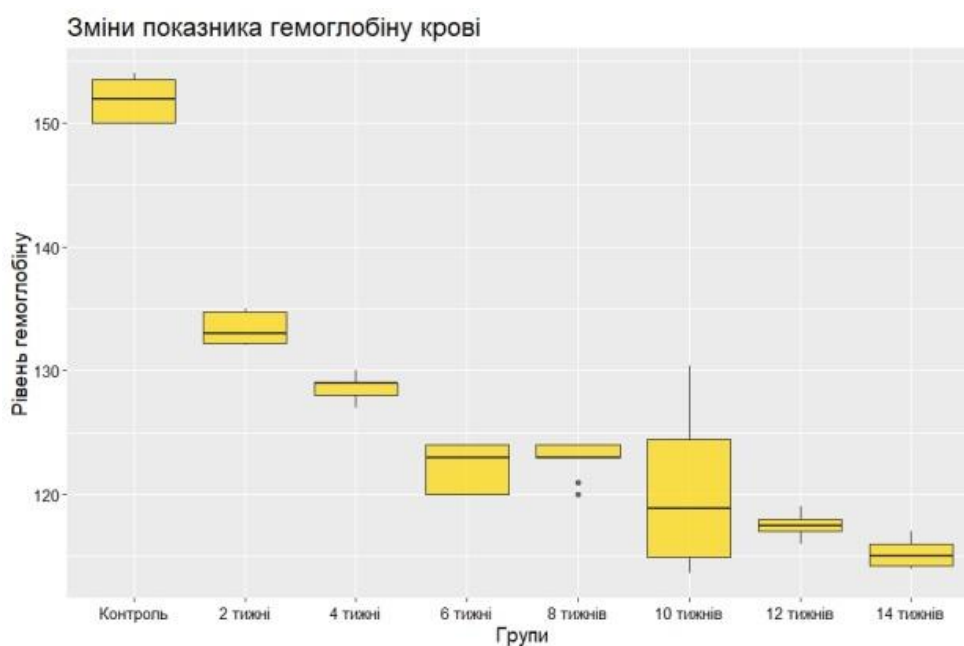


Рис. 5. Показники гемоглобіну крові щурів протягом 14 тижнів опіоїдного впливу.

В результаті експериментального опіоїдного впливу впродовж 14 тижнів показник кількості тромбоцитів крові підослідних щурів не мав вираженої динаміки на перших тижнях дослідження. На 6 тижні кількість тромбоцитів демонструє певну тенденцію до збільшення при значенні 178.00 [175.50; 178.00] (контрольна група 153.05 [142.91; 154.64], різниця недо-

стовірна, $p = 0,51$) (Табл. 7). На наступному терміні це збільшення стало статистично достовірним при показнику 195.00 [180.00; 210.00] ($p = 0,03$) і продовжувало зростати на пізніх термінах дослідження, досягнувши максимального значення 239.50 [239.00; 240.00] на 14 тижні експерименту (Рис. 6).

Показники кількості тромбоцитів крові щурів 14 тижнів опіоїдного впливу

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	153.05 [142.91; 154.64]	135.25	172.07	
2 тижні	144.90 [134.03; 167.39]	127.79	187.11	1.0000
4 тижні	165.00 [165.00; 166.75]	164.00	167.00	1.0000
6 тижнів	178.00 [175.50; 178.00]	174.00	180.00	0.5109
8 тижнів	195.00 [180.00; 210.00]	180.00	210.00	0.0295
10 тижнів	213.00 [210.00; 214.00]	210.00	215.00	0.0013
12 тижнів	233.50 [229.25; 234.00]	221.00	235.00	< 0.0001
14 тижнів	239.50 [239.00; 240.00]	238.00	241.00	< 0.0001

Me – медіана, 25% - перший кватиль, 75% - третій кватиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із показником контрольної групи.

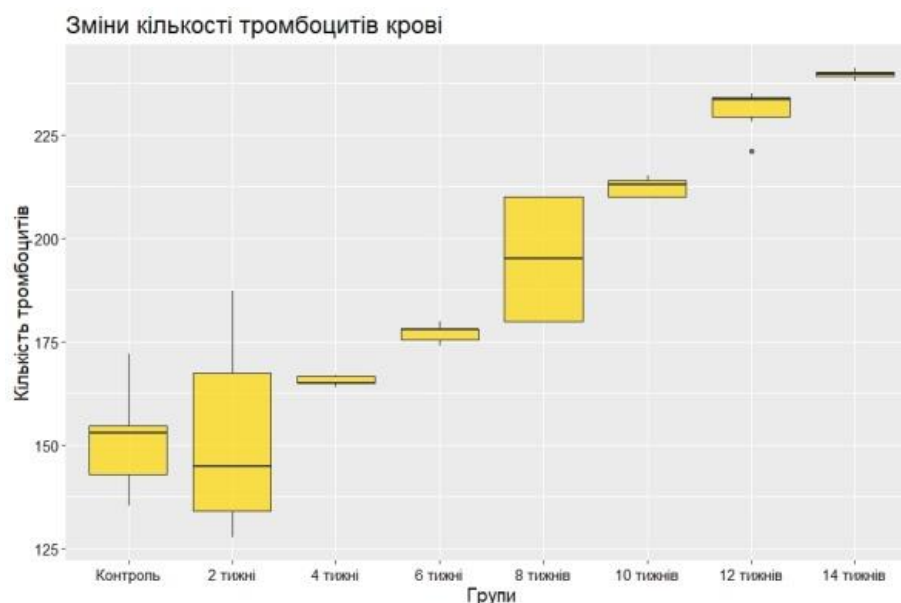


Рис. 6. Показники тромбоцитів крові щурів протягом 14 тижнів опіоїдного впливу.

В результаті експериментального опіоїдного впливу впродовж 14 тижнів показник гематокриту крові піддослідних щурів під дією опіоїду налбуфін демонструє поступове зниження, починаючи із ранніх термінів дослідження. Однак

статистично достовірним це зниження стає лише на 8 тижні експерименту при показнику 30.00 [29.25; 30.75] (контрольна група 42.07 [40.13; 43.75], $p = 0,003$) (Табл. 8).

Таблиця.8

Показники гематокриту крові щурів 14 тижнів опіоїдного впливу

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	42.07 [40.13; 43.75]	38.00	44.00	
2 тижні	35.06 [32.39; 38.53]	30.50	41.81	1.0000
4 тижні	34.50 [34.00; 35.00]	34.00	36.00	1.0000
6 тижнів	34.00 [33.00; 34.00]	33.00	34.00	0.2522
8 тижнів	30.00 [29.25; 30.75]	29.00	31.00	0.0037
10 тижнів	27.00 [27.00; 28.00]	27.00	28.00	< 0.0001
12 тижнів	27.00 [26.25; 27.00]	26.00	28.00	< 0.0001
14 тижнів	25.00 [25.00; 25.75]	24.00	26.00	< 0.0001

Me – медіана, 25% - перший кватиль, 75% - третій кватиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із показником контрольної групи.

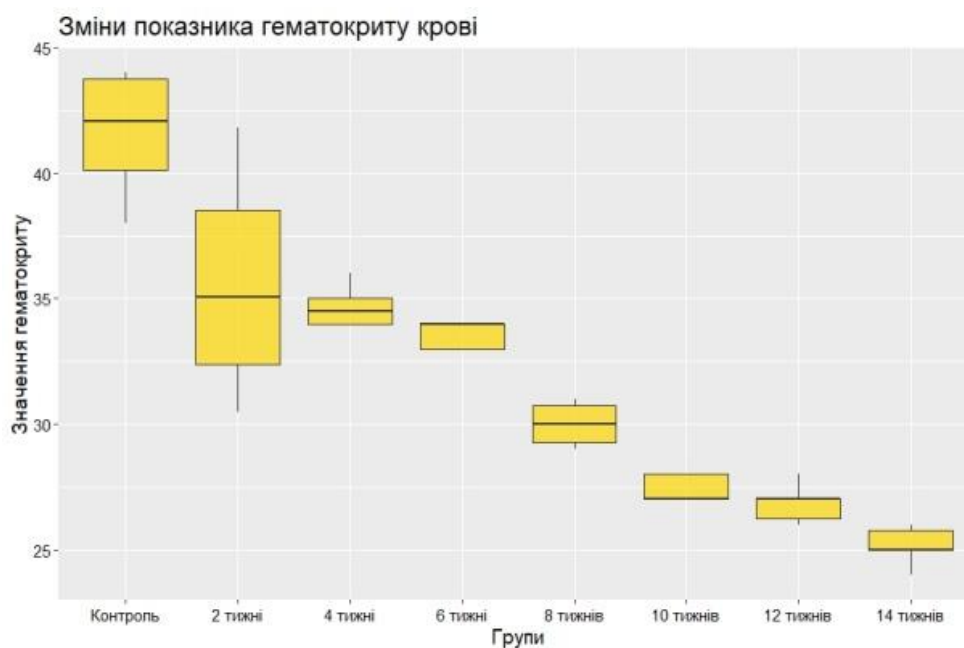


Рис. 7. Показники гематокриту крові щурів протягом 14 тижнів опіоїдного впливу.

На пізніх термінах показник гематокриту продовжував знижуватись, досягнувши мінімального значення у 25.00 [25.00; 25.75] на 14 тижні експерименту (Рис.7).

Для узагальнення з метою порівняння в динаміці експерименту зміни всіх показників коагуляційного гемостазу крові підослідних тварин, що перебували впродовж 14 – ти тижнів під експериментальним опіоїдним впливом ми побудували лінійний графік значення десятичних логарифмів медіан показників (Рис. 8).

гуляційного гемостазу крові підослідних тварин, що перебували впродовж 14 – ти тижнів під експериментальним опіоїдним впливом ми побудували лінійний графік значення десятичних логарифмів медіан показників (Рис. 8).

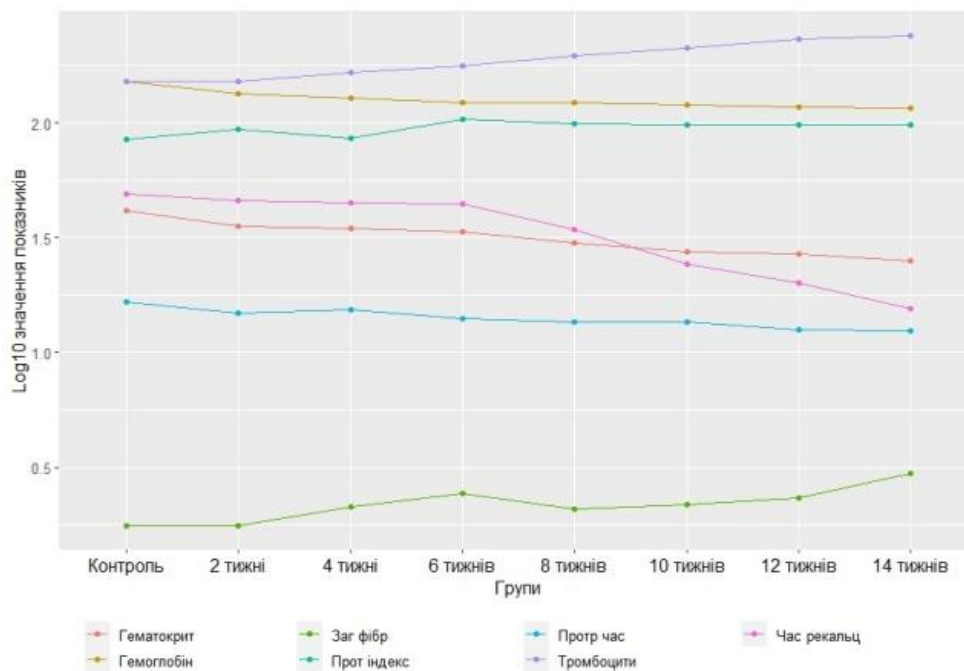


Рис. 8. Узагальнюючий графік показників коагуляційного гемостазу крові щурів при 14 – ти тижневому експериментальному опіоїдному впливі.

На основі гематологічних досліджень показників коагуляційного гемостазу крові щурів на ранніх термінах корекції експериментального

опіоїдного впливу встановлено динаміку зміни показників рівня протромбінового індексу, часу рекальцифікації, загального фібриногену, про-

тромбінового часу, гемоглобіну, тромбоцитів та гематокриту.

Висновки

Ключовим для динаміки змін показників крові експериментальних тварин був 6 тиждень експерименту, оскільки більшість показників мали найбільшу динаміку до 6 тижня включно із подальшим сталим рівнем, що був більше (фібриноген та протромбіновий індекс) або менше (протромбіновий час, час рекальцифікації та гемоглобін крові) відповідних показників контрольної групи. Показник гематокриту крові експериментальних тварин рівномірно знижувався на всіх термінах дослідження до мінімального значення на 14 тижні, а кількість тромбоцитів рівномірно підвищувалась на всіх термінах до максимального значення на останньому терміні експерименту. Така динаміка по всіх показниках була підтверджена статистично.

Перспективи подальших досліджень

В результаті проведених досліджень нами було встановлено показники коагуляційного гемостазу та ступеню оксигенації крові в в нормі

та динаміку їхніх змін на різних термінах перебігу експериментального опіоїдного впливу. Отримана нами інформація в подальшому надасть можливість провести корекцію цих змін у субхронічний та хронічний періоди впливу опіоїду.

Джерела фінансування

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

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, пов'язаних з цим рукописом, на момент публікації не існує і не передбачається.

Літературні джерела

References

1. Linskyi IV, Holubchikov MV, Minko OI. [Current trends in the spread of dependence on psychoactive substances in Ukraine: an annual analytical review]. Kharkiv. 2006;3:46. Ukrainian.
2. Balakirieva OM, Bondar TV, Pryimak YuYu. [Smoking, alcohol and drug use among adolescents studying: prevalence and trends in Ukraine: According to a 2015 study in the framework of the international project "European survey of students on alcohol and other drug use – ESPAD»]. Kyiv Polygraphic Center Foliant. 2015;5:200. Ukrainian.
3. Claude Steiner. [Treatment of alcoholism: the magic of higher practical psychology]. Nauka. 2004;2:205. Russian.
4. Kitkina TA. [Typology of remissions in patients with opium addiction]. Sat. 1993;75:312. Russian.
5. Pak TV. [Anti-relapse and maintenance drug addiction therapy: guidelines compiled by]. Pavlograd. 2010;7:20-23. Russian.
6. Fik VB, Kovalishin OA, Paltov EV, Kryvko YY. [Ultrastructure of periodontal tissues at the end of the second week of experimental opioid influence]. World Science. 2019;8(48):51-53. Ukrainian.
7. Fik V, Kovalyshyn O, Paltov Y, Kryvko Y. Submicroscopic organization the periodontium with experimental six-week opioid action and medicinal correction. Georgian Medical News. 2019;11(296):107 – 111.
8. Markozova L. [Causes and patterns of cooperative-competitive interaction of states of dependence of different origin]. Psychiatry, neurology and medical psychology. 2016;3(6):58-61. Ukrainian.
9. Fik VB, Chelpanova IV, Paltov EV, Kovalishin OA. [Electron microscopic examination of rat periodontal tissues is normal]. Morphology. 2019;2(13):76-80. Ukrainian.
10. Fik VB, Savka II, Paltov EV, Kryvko YY. [Electron microscopic studies of the periodontium under the action of opioids for six weeks]. International Academy Journal Web of Scholar. 2019;8(38):18-22. DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/31082019/6651 Ukrainian.
11. Fik VB, Paltov EV, Kryvko YY. [Ultrastructural organization of the periodontium at four-week action of opioid analgesic]. Science Rewiev. 2019;7(24):3-8. Ukrainian.
12. Fik VB, Paltov EV, Dmitrov GM, Kryvko YuYa. [Periodontal tissues at the ultrastructural level under conditions of eight-week opioid exposure]. Bulletin of problems of biology and medicine. 2019;3(152):311-314. Ukrainian. DOI:10.29254/2077-4214-2019-3-152-311-314
13. Fitkalo OS. [Monitoring the prevalence of mental and behavioral disorders due to the use of psychoactive substances among the population of Lviv and Lviv region]. Medical education. 2013;3:105-108. Ukrainian.
14. Fitkalo OS. [Predicting the stability of remissions in opioid-dependent patients at different stages against relapse]. Bulletin of social hygiene

and health care organization of Ukraine. 2010;23:56-59. Ukrainian.

15. Yakymiv NY, Novytsky IY, Yakymiv NY, Yerokhova OM. [Toxic lesion of the optic nerves due to long-term use of chloramphenicol on the background of drug dependence on codeterpine]. *Ophthalmol magazine*. 2012;3:43–45. Ukrainian.

16. Yakymiv NY, Kryvko YY. [Microstructural characteristics of the iris-corneal angle of the eyeball of rats under opioid influence]. *The world of medicine and biology*. 2013;4:120–124. Ukrainian.

17. Yakymiv NY. [Ultrastructural characteristics of the structures of the iris-corneal angle of the eyeball of rats on the 35th and 42nd day of opioid exposure]. *The world of medicine and biology*. 2014;2:185–188. Ukrainian.

18. Yakymiv NY. [Ultrastructural characteristics of the structures of the iris-corneal angle of the eyeball of rats on the 7th, 14th, 21st, 28th day of opioid exposure]. *Ukrainian morphological almanac*. 2014;2(21):28–31. Ukrainian.

19. Yakymiv NY. [Morphological characteristics of the structures of the iris-corneal angle of rats at different periods of action and in the early stages after the abolition of the experimental opioid effect]. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2014;2:89–97. Ukrainian.

20. Paltov EV, Fik VB, Vilkhova IV, Onysko RM, Fitkalo OS, Kryvko YY, inventors; Danylo Halyskyi Lviv National Medical University. Method of modeling chronic opioid influence. Ukrainian patent. UA76565. 2013 Jan 10. Int. Cl. G09B 23/28. Ukrainian.

21. Baluda VP, Barkagan ZS, Goldberg ED. [Laboratory methods for the study of the hemostasis system]. Tomsk. 1980;59:169–170. Russian.

22. Serdyuk AM, Antomonov MJ, Bardov VG, Lekhan VM, Prylucky OS. [Presentation of results of mathematical and statistical processing of data of medical and biological researches in dissertation works]. *Bulletin of the High Attestation Commission of Ukraine*. 2010;(6):31–33. Ukrainian.

23. Spitzer M, Wildenhain J, Rappsilber J, Tyers M. BoxPlotR: a web tool for generation of box plots. *Nat Methods*. 2014;11(2):121–122.

24. R core Team (2020). [Internet]. European Environment Agency. 2020 [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/oxygen-consuming-substances-in-rivers/r-development-core-team-2006>

25. Learning r studio for r statistical computing [Internet]. Packt. [cited 2021 Sep 21]. Available from: <https://www.packtpub.com/product/learning-r-studio-for-r-statistical-computing/9781782160601>

Пальтов Є.В., Масна З.З., Фік В.Б., Челпанова І.В., Амбарова Н.О. Статистична характеристика компонентів коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові щурів в нормі та на різних термінах експериментального опіоїдного впливу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Проблема немедикаментозного вживання препаратів опіоїдного ряду займає значне місце серед актуальних проблем світової медицини. **Мета:** вивчити гематологічні показники коагуляційного гемостазу в нормі та динаміку їх змін на різних термінах опіоїдного впливу. **Методи.** Експериментальне дослідження проведено на статеві зрілих, безпородних щурах – самцях в кількості 80 - ти тварин, масою 160 - 270 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 98 діб. Початкова доза налбуфіну впродовж перших двох тижнів становила 0,212 мг/кг, наступних двох (II – IV тижня) – 0,225 мг/кг, наступна (IV – VI тижня) – 0,252 мг/кг, наступна (VI – VIII тижня) – 0,260 мг/кг, наступна (VIII – X тижня) – 0,283 мг/кг, наступна (X – XII тижня) – 0,3 мг/кг, а в продовж (XII – XIV тижня) – 0,454 мг/кг. Таким чином, створювали умови хронічного опіоїдного впливу. Тварини поділені на 3 групи. 1-а група, це тварини, на яких вивчали показники коагуляційного гемостазу і ступеня оксигенації крові в нормі; 2-га група тварин отримувала налбуфін протягом 98 діб з наступним заборою матеріалу дослідження (кінець 2 тижня, 4 тижня, 6 тижня, 8 тижня, 10 тижня, 12 тижня та 14 тижня експериментального опіоїдного впливу); 3-я група контрольна, яка протягом 98 діб отримувала ін'єкції фізіологічного розчину внутрішньо м'язово в одному проміжку часу (10 – 11 година ранку). Забір крові та проведення дослідження гематологічних показників крові (підрахунок кількості тромбоцитів, протромбіновий час, протромбіновий індекс, час рекальцифікації стабілізованої крові, загальний фібриноген, визначення гемоглобіну, гематокритна величина) проводили за загальноприйнятими методиками. Для проведення статистичних обчислень та створення графіків було використано програмне забезпечення R v 4.0.3 та RStudio v 1.2.5042. Для формування кінцевих таблиць та зберігання даних було використано електронні таблиці MSOffice Excel 2010. **Результати.** Ключовим для динаміки змін показників крові експериментальних тварин був 6 тиждень експерименту, оскільки більшість показників мали найбільшу динаміку до 6 тижня включно із подальшим сталим рівнем, що був більше (фібриноген та протромбіновий індекс) або менше (протромбіновий час, час рекальцифікації та гемоглобін крові) відповідних показників контрольної групи. Показник гематокриту крові експериментальних тварин рівномірно знижувався на всіх термінах дослідження до мінімального значення на 14 тижні, а кількість тромбоцитів рівномірно підвищувалась на всіх термінах до максимального значення на останньому

терміні експерименту. Така динаміка по всіх показниках була підтверджена статистично. **Підсумок.** Проведене нами дослідження дало можливість спочатку вивчити, а в подальшому, спостерігати в динаміці зміну показників коагуляційного гемостазу та ступінь оксигенації крові у гострий, субхронічний та хронічний періоди експериментального опіоїдного впливу з наступним їх статистичним порівнянням.

Ключові слова: коагуляційний гемостаз, оксигенації, норма, опіоїдний вплив.

Пальтов Е.В., Масна З.З., Фік В.Б., Челпанова И.В., Амбарова Н.А. Статистическая характеристика компонентов коагуляционного гемостаза и уровня оксигенации крови крыс в норме и на разных сроках экспериментального опиоидного воздействия.

РЕФЕРАТ. Актуальность. Проблема немедикаментозного употребления препаратов опиоидного ряда занимает значительное место среди актуальных проблем мировой медицины. **Цель:** изучить гематологические показатели коагуляционного гемостаза в норме и динамику их изменений на разных сроках опиоидного воздействия. **Методы.** Экспериментальное исследование проведено на половозрелых, беспородных крысах – самцах в количестве 80 –ти животных, массой 160-270 г, возраст 4,5 – 7,5 месяцев. Животным проводили инъекции препарата «Налбуфин» внутримышечно, ежедневно в одном промежутке времени (10–11 утра) на протяжении 98 суток. Начальная доза Налбуфина на протяжении первых 2-х недель составляла 0,212 мг/кг, следующих 2-х (II – IV недель) – 0,225 мг/кг, следующих (IV – VI недель) – 0,252 мг/кг, следующих (VI – VIII недель) – 0,260 мг/кг, следующих (VIII – X недель) – 0,283 мг/кг, следующих (X – XII недель) – 0,3 мг/кг, а на протяжении (XII – XIV недель) – 0,454 мг/кг. Таким образом, создавали условия хронического опиоидного воздействия. Животных разделяли на 3 группы. Первая группа животных те, на которых изучали показатели коагуляционного гемостаза и степени оксигенации крови в норме; вторая группа получала Налбуфин на протяжении 98 суток с последующим забором материала для исследования (конец 2 недели, 4 недели, 6 недели, 8 недели, 10 недели, 12 недели и 14 недели экспериментального опиоидного воздействия); третья группа контрольная, которая на протяжении 98 суток получала инъекции физиологического раствора внутримышечно в одном промежутке времени (10 – 11 утра). Забор крови и проведение исследования гематологических показателей крови (подсчет количества тромбоцитов, протромбиновое время, протромбиновый индекс, время рекальцификации стабилизированной крови, общий фибриноген, определение гемоглобина, гематокритная величина) проводили по общепринятым методикам. Для проведения статистических подсчетов и построения графиков было использовано программное обеспечение R v 4.0.3 та RStudio v 1.2.5042. Для оформления конечных таблиц и сохранения данных были использованы электронные таблицы MSOffice Excel 2010. **Результаты.** Ключевыми для динамики изменений показателей крови экспериментальных животных была 6-я неделя эксперимента, поскольку большинство показателей имели наибольшую динамику до 6-й недели, включая дальнейшие показатели стабильности, которые были выше (показатели фибриногена и протромбинового индекса) или ниже (протромбинового времени, времени рекальцификации и гемоглобина крови) относительно показателей контрольной группы. Показатель гематокрита крови экспериментальных животных равномерно снижался на всех сроках исследования до минимального значения на 14-й неделе, а количество тромбоцитов равномерно повышалось на всех сроках, аж до максимального значения на последнем сроке эксперимента. Такая динамика по всем показателям была подтверждена статистически.

Заключение. Проведенные нами исследования дали возможность сначала изучить, а в дальнейшем наблюдать в динамике изменения показателей коагуляционного гемостаза и степень оксигенации крови в острый, субхронический и хронический периоды экспериментального опиоидного воздействия с последующим их статистическим сравнением.

Ключевые слова: Коагуляционный гемостаз, оксигенация, норма, опиоидное воздействие.