

**THE EFFECT OF TWO- AND THREE-WEEK OPIOID ADMINISTRATION ON THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE SUBMANDIBULAR GLAND IN AN EXPERIMENT**

SNPE Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

[labykmarta@gmail.com](mailto:labykmarta@gmail.com)

*This study is dedicated to the identification and description of structural changes in the mandibular gland of rats after two and three weeks of opioid administration. The widespread use of opioids and the rapid growth in the number of drug addicts, together with significant economic, social, and moral difficulties, make the problem of drug addiction one of the most pressing in most countries of the world. These circumstances confirm the relevance of further study of the effects of opioids on the human body.*

*The aim is to identify structural changes in the submandibular gland after two and three weeks of opioid exposure and to assess the relationship between the duration of opioid administration and the level of organ destruction.*

*The study used a method of modeling the effect of opioids on the body of white rats and a histological method to study the microstructure of the submandibular gland of rats under the influence of opioids.*

*The first signs of structural changes in the submandibular gland were detected after 2 weeks of intramuscular administration of the opioid (nalbuphine) at a dose of 8 mg/kg in the first week and 15 mg/kg in the second week. Capillary stasis was noted, and edema of the interlobular connective tissue was observed. After three weeks of administration of an opioid analgesic at a dose of 8 mg/kg in the first week, 15 mg/kg in the second week, and 20 mg/kg in the third week in the submandibular gland preparations of white rats, an increase in destructive changes in serocytes was observed, in particular the development of necrosis of secretory cells in the terminal protein and mixed sections. Alterative processes were noted in the parenchymal elements of the organ and the further development of discirculatory changes, namely, further dilatation of arterioles and venules, mainly due to their overflow with erythrocytes.*

*Already after 2 weeks of intramuscular administration of the opioid, the first changes in the structure of the submandibular gland are detected. There is a clear relationship between the depth of structural changes in the submandibular gland of the white rat, including its hemomicrocirculatory bed, and the duration of administration of an opioid analgesic.*

**Key words:** salivary gland, experimental opioid influence, white rat.

**Connection of the publication with planned research works.**

The study was conducted as part of the research project "Morpho-functional features of organs in the pre- and postnatal periods of ontogenesis under the influence of opioids, food additives, reconstructive surgery, and obesity" (state registration number 0120U002129).

**Introduction.**

Opioid use remains the most common means of providing pain relief in the perioperative period, despite frequent cases of abuse and related morbidity and mortality from overdose [1, 2]. A significant number of drugs used for preventive and therapeutic purposes affect the composition and secretion of saliva, leading to organ dysfunction and associated oral problems, including xerostomia, dental caries, and fungal infections [3, 4]. Among them, the use of drugs, including opioids, attracts particular attention [5-7]. Therefore, the rapid spread of drug addiction and the widespread use of narcotic substances necessitate further study of the effects of opioids on the human body.

Data from scientific literature demonstrate significant destructive changes in the digestive, nervous, respiratory, urinary, immune, endocrine, and reproductive systems, both with short-term and long-term opioid exposure to the body [8-12]. The results of the study are of practical importance for morphologists, pathomorphologists, and dentists, as they will help to find new diagnostic methods and treatment of salivary gland pathology in patients with opioid addiction.

**The aim of the study.**

Using experimental modeling of opioid exposure and subsequent histological examination, to identify changes in the structural organization of the submandibular gland after two and three weeks of opioid exposure and to assess the relationship between the duration of opioid administration and the level of organ destruction.

**Object and research methods.**

The object of research is the structural reorganization of the submandibular gland of rats at two and three weeks of experimental opioid exposure. The study used a method of modeling the effect of opioids on the body of white rats and a histological method to study the microstructure of the submandibular gland of rats under the influence of opioids [13].

The study was performed on 30 sexually mature, white, mongrel rats, weighing 100-130 g and aged 4.5-6 months. The material for the study was represented by preparations of submandibular salivary glands for studying their structural components at the microstructural level. The animals were divided into two groups: experimental and control. The experimental animals were divided into two series of 10 animals each. The control group consisted of 10 intact rats, which were administered 1 ml of a 0.9% sodium chloride solution. The effect of the opioid on the white rat's body was simulated by daily (once a day at the same time) administration of the narcotic analgesic nalbuphine. The opioid analgesic (nalbuphine) was administered intramuscularly according to the following schedule: Week I – 8 mg/kg, Week II – 15 mg/kg, Week III – 20 mg/kg. At the end of each series

of experimental opioid exposure, material samples were taken.

All animals were kept in vivarium conditions, and work related to their maintenance, care, marking, and all other manipulations was carried out in accordance with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes [Strasbourg, 1985] and the "General Ethical Principles of Animal Experiments" adopted by the First National Congress on Bioethics [Kyiv, 2001]. The Bioethics Commission of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University has established that the scientific research conducted complies with the ethical requirements in accordance with Order No. 231 of the Ministry of Health of Ukraine dated November 1, 2000.

Histological examination of preparations followed by hematoxylin-eosin staining was performed using the standard method. Histological preparations were examined under an MBI-1 light microscope at magnifications of x40, x100, x200, x400, and x800. Structural components on sections of the submandibular gland were photographed with an Olympus FE 210 digital camera at the Department of Normal Anatomy, SNPE Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

**Research results and their discussion.**

Histological examination of submandibular gland preparations of rats exposed to an opioid analgesic for 2 weeks at a dose of 8 mg/kg in the first week and 15 mg/kg in the second week revealed changes in the vascular system and exocrine apparatus. We observed dilation and overflow of erythrocytes in the vessels of the hemomicrocirculatory bed. In particular, some capillaries were overflowing with erythrocytes, which were arranged in several rows (fig. 1).

Signs of edema were observed in the interlobular (fig. 2, 3) connective tissue of the organ. In these areas, the terminal sections were loosely arranged, the collagen fibers were unevenly swollen, stained lightly acidophilic, or lost their tinctorial properties. The basement membranes of some acini swelled and became fibrillated. These manifestations were the result of transudate accumulation in the connective tissue matrix.

The terminal secretory sections of the gland were preserved in the vast majority of cases. Lightening and swelling of the cytoplasm of serocytes was noted, which significantly increased in volume. Numerous oval or rounded vacuoles of various sizes filled with lightened cytoplasmic fluid were observed in the cytoplasm. Most of the vacuoles were located in the apical part of the cell. The nucleus of such serocytes moved to the basal part of the serocyte.

In isolated acini, necrotic changes in serocytes were observed. The cytoplasm of such cells was significantly lightened, vacuolated, and the nucleus was not visualized.

The development of vacuolar dystrophy of the epithelium was detected in the interstitial, granular, and striated ducts (fig. 4). In particular, some epithelial cells of the striated ducts showed signs of necrotic changes.

The lumen of the intra-lobular excretory ducts was filled with a moderate or small amount of secretion.

Histological examination of submandibular gland preparations in rats exposed to an opioid analgesic for 3 weeks at a dose of 8 mg/kg in week I, the second week – 15 mg/kg, the third week – 20 mg/kg, revealed an in-

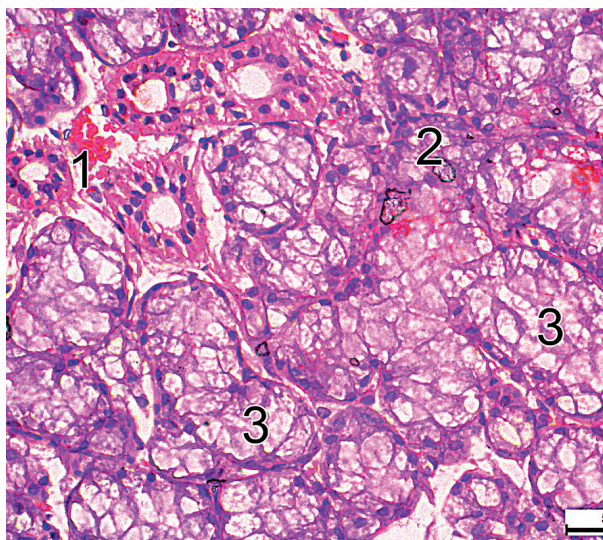


Figure 1 – Dilated and overfilled erythrocytes in the vessels of the hemomicrocirculatory bed (1) of the submandibular gland of a white rat after 2 weeks of experimental opioid exposure. Microphotograph. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: x400. Designations: 2 – edema of the connective tissue of the interstitium, 3 – vacuolar dystrophy of serocytes.

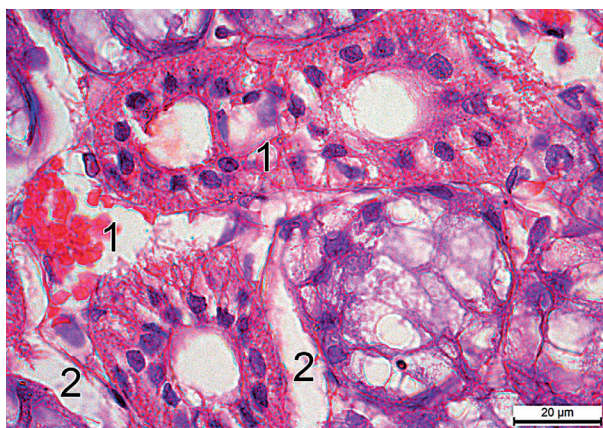


Figure 2 – Sludge in the microcirculatory bed vessel (1) and interstitial edema (2) of the submandibular gland of a white rat after 2 weeks of experimental opioid exposure. Microphotograph. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: x1000.

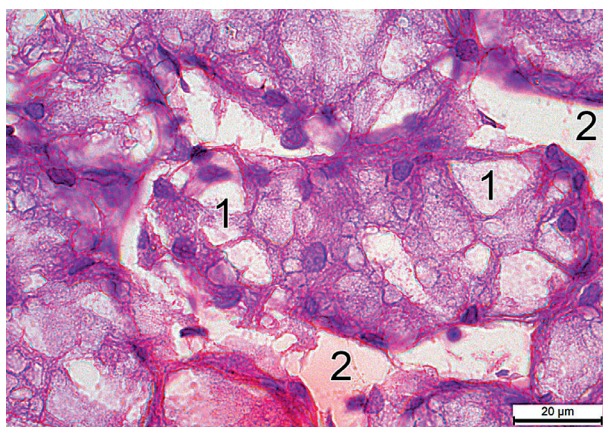


Figure 3 – Vacuolated dystrophy of serocytes (1) and edema of the periacinar connective tissue (2) of the submandibular gland of a white rat after 2 weeks of experimental opioid exposure. Microphotograph. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: x1000.

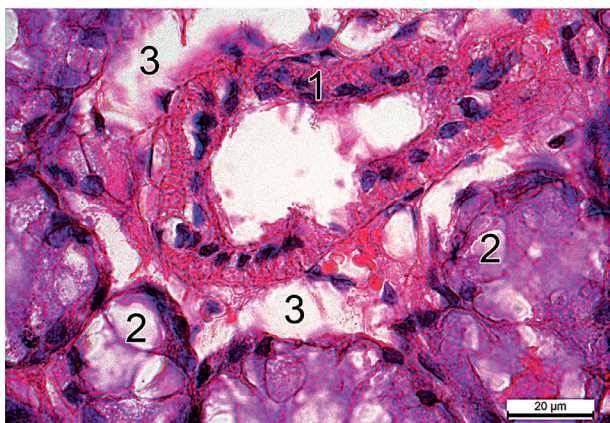


Figure 4 – Dystrophic and necrotic changes in the epithelium of the striated duct (1) of the submandibular gland of a white rat after 2 weeks of experimental opioid exposure. Microphotograph. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: x1000. Designations: 2 – vacuolar dystrophy of serocytes, edema of the periacinar connective tissue, 3 – pronounced edema of the connective tissue of the interstitium.

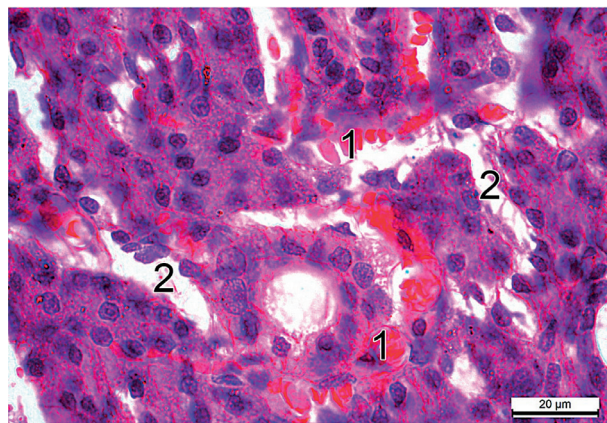


Figure 5 – Stasis in the vessels of the hemomicrocirculatory bed (1) and edema of the connective tissue of the interstitium (2) of the submandibular gland of a white rat after 3 weeks of experimental opioid exposure. Microphotograph. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: x1000.

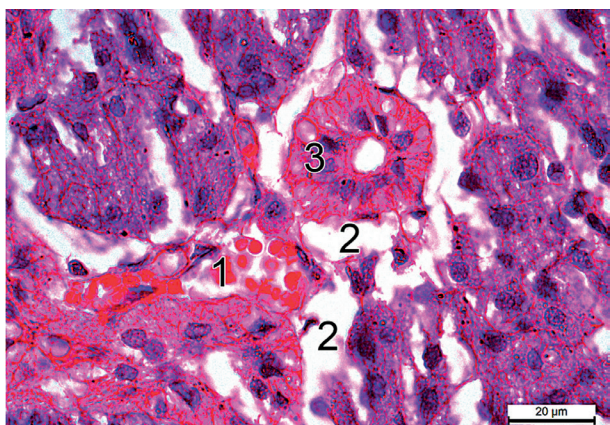


Figure 6 – Expansion and overflow of erythrocytes in the vessels of the hemomicrocirculatory bed (1) of the submandibular gland of a white rat after 3 weeks of experimental opioid exposure. Microphotograph. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: x1000. Designations: 2 – diffuse edema of the connective tissue of the interstitium, 3 – vacuolar dystrophy.

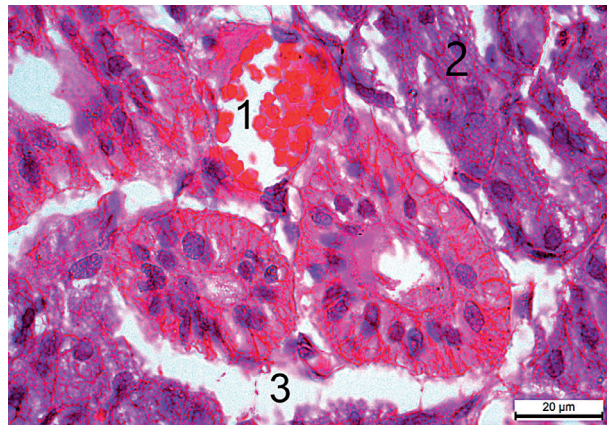


Figure 7 – Dilated and overflowing with erythrocytes intraparenchymal venule (1) of the submandibular gland of a white rat after 3 weeks of experimental opioid exposure. Microphotograph. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: x1000. Designations: 2 – disorganized acinus; 3 – edema of the connective tissue of the interstitium.

crease in both alterative processes in the parenchymal elements of the gland and discirculatory changes.

The lumens of the hemomicrocirculatory vessels were dilated and filled with erythrocytes with signs of stasis. In particular, erythrocytes were often arranged in several rows, sticking together and forming coin-stack-like figures (fig. 5).

Not only erythrocytes but also neutrophils were visualized in the lumen of the vessels. Signs of diffuse edema of the connective tissue matrix were noted (fig. 6). The accumulation of transudate in the stroma provoked an increase in the volume of interacinar connective tissue, resulting in a disruption of the normal ratio of acinar cell elements (fig. 7). Most of the acini were loosely arranged and disordered. Collagen fibers were stained lightly acidophilic, sometimes losing their tinctorial properties and swelling unevenly.

Dystrophic changes were also observed in the secretory parts of the organ. Serous cells of the terminal secretory sections had blurred contours, swelled unevenly, and their cytoplasm contained numerous vacuoles filled with enlightened cytoplasmic fluid. Necrotic serocytes with signs of karyopyknosis were detected. The nucleus of such cells was significantly reduced, intensely and

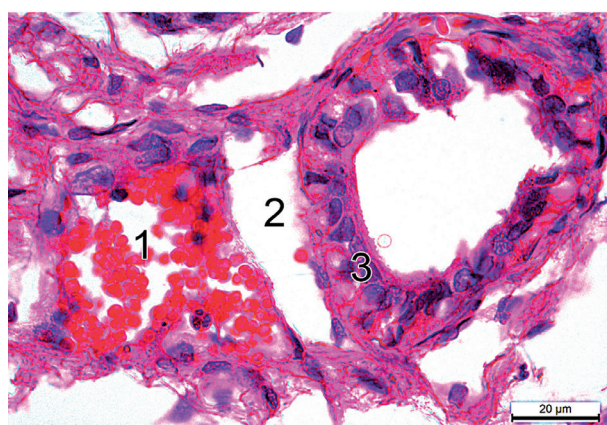


Figure 8 – Dilated and overflowing with erythrocytes intrafibrillar venule (1) of the submandibular gland of a white rat after 3 weeks of experimental opioid exposure. Microphotograph. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: x1000. Designations: 2 – edema of the connective tissue of the interstitium; 3 – vacuolar dystrophy and necrotic changes in the epithelium of the striated duct.

uniformly basophilic. In isolated necrotic serocytes, the nucleus was not visualized due to karyolysis, the cytoplasm was also destroyed, lost its integrity, and divided into separate elements.

Dystrophic and necrotic changes were also observed in the epithelial cells of the intra-lobular ducts. Signs of alterative changes were found in the epithelium of the intra-lobular ducts. In particular, the nucleus of the epithelial cells of the granular ducts was located near the apical pole of the cell, while vacuoles were observed in the basal part of the cell (**fig. 8**). A large amount of secretion was noted in the lumen of individual ducts. In addition to vacuolar dystrophy, the epithelial cells of the striated ducts underwent necrotic changes, manifested by the destruction of the cytoplasm and the presence of pyknotic intensely basophilic nuclei. Isolated necrotic epithelial cells were visualized in the lumen of the excretory ducts of the gland.

Similar destructive changes were found in the uterus [14] and fallopian tube [15], as well as in the pancreas, after two and three weeks of nalbuphine administration in the experiment. In particular, pathological changes manifested themselves as edema and infiltration of the connective tissue stroma of the pancreas, disorganization of the exocrine and endocrine parts of the parenchyma, deep destructive changes in the excretory ducts, as well as in the links of the hemato- and lymphatic microcirculatory bed of the pancreas [16].

We cannot consider the above-described structural changes in the submandibular gland after two and three

weeks of opioid exposure to be specific, since the gland undergoes similar restructuring under the influence of other pathogenic factors [17, 18].

**Conclusions.**

The first changes in the structure of the submandibular gland were observed already after 2 weeks of the experiment, manifested by stasis in the capillaries and signs of edema of the interlobular connective tissue. After 4 weeks of experimental opioid exposure, dystrophic and necrotic changes in the epithelium of the terminal secretory sections, an increase in circulatory disorders, and moderately pronounced edema of the gland stroma were noted. There is a clear relationship between the depth of structural changes in the submandibular gland of the white rat, including its hemomicrocirculatory bed, and the duration of opioid analgesic administration.

**Prospects for further research.**

The results obtained are part of a study of the submandibular gland in normal conditions and under the influence of exogenous and endogenous factors. The data and conclusions obtained can be used both in theoretical medicine and in clinical practice, in particular by dentists, maxillofacial surgeons, etc.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-395-403

УДК 611.316-018-06:615.212.7]-092.9

Михалевич М. М., Подолюк М. В., Кирик Х. А.

**ВПЛИВ ДВО- ТА ТРЬОХ ТИЖНЕВОГО ВВЕДЕННЯ ОПІОЇДУ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

ДНП Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
(м. Львів, Україна)

[labykmarta@gmail.com](mailto:labykmarta@gmail.com)

*Це дослідження присвячене вияву та опису структурної перебудови піднижньощелепної залози щура на дво- та трьох тижневого введення опіоїду. Широке застосування опіоїдів та стрімке зростання кількості наркозалежних, разом з значними економічними, соціальними і моральними складнощами, роблять проблему наркоманії однією з найактуальніших у більшості країн світу. Наведені обставини підтверджують актуальність подальшого вивчення впливу опіоїдів на організм людини.*

*Мета – виявити структурні зміни піднижньощелепної залози за дво- та трьох тижневого впливу опіоїду та оцінити взаємозв'язок між тривалістю введення опіоїду та рівнем деструкції органу.*

*У роботі використано метод моделювання впливу опіоїду на організм білого щура та гістологічний метод – для вивчення мікроструктури піднижньощелепної залози щура за умов впливу опіоїду.*

*Перші ознаки структурних зміни піднижньощелепної залози виявляли вже через 2 тижні внутрішньом'язевого введення опіоїду (налбуфін) у дозі I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг. У капілярах відмічали явище стази, спостерігали набряк міжацинарної, а також міжчасточкової сполучної тканини. Через три тижні введення опіоїдоного анальгетика в дозі I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг у препаратах піднижньощелепної залози білих щурів спостерігали наростання деструктивних змін сероцитів, зокрема розвиток некрозу секреторних клітин кінцевих білкових та змішаних відділів. Відзначали альтеративні процеси у паренхіматозних елементах органу та подальший розвиток дисциркуляторних змін, а саме подальше розширення артерій та венул, переважно за рахунок переповнення їх еритроцитами.*

*Вже через 2 тижні внутрішньом'язевого введення опіоїду виявляються перші зміни у структурі піднижньощелепної залози. Відстежується чіткий зв'язок між глибиною структурних змін піднижньощелепної залози білого щура, у тому числі і її гемомікроциркуляторного русла та тривалістю введення опіоїдного анальгетика.*

**Ключові слова:** слинна залоза, експериментальний опіоїдний вплив, білий щур.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Морфо-функціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (номер державної реєстрації 0120U002129).

**Вступ.**

Вживання опіоїдів залишається найпоширенішим засобом забезпечення знеболення в періопераційному періоді попри часті випадки зловживання ними та пов'язаної із передозуванням захворюваності та смертності [1, 2]. Значна кількість ліків, що застосовуються з профілактичною та лікувальною метою, впливає на склад та виділення слини, що призводить до дисфункції органу та супутніх проблем порожнини рота, зокрема ксеростомію, карієс зубів та грибкові інфекції [3, 4]. Серед них особливу увагу привертає використання наркотичних середників, у тому числі опіоїдів [5-7]. Отож, стрімке поширення наркоманії та широке використання наркотичних речовин, зумовлюють необхідність подальшого вивчення впливу опіоїдів на організм людини.

Дані фахової літератури демонструють значні деструктивні зміни органів травної, нервової, дихальної, сечової, імунної, ендокринної та статевої систем як при коротко-, так і довготривалому опіоїдному впливі на організм [8-12]. Результати дослідження мають практичне значення для морфологів, патоморфологів та стоматологів, що допоможе знайти нові методи діагностики, профілактики та лікування патології слинних залоз у хворих опіоманією.

**Мета дослідження.**

За допомогою експериментального моделювання впливу опіоїду та подальшого гістологічного дослідження, виявити зміни структурної організації піднижньощелепної залози за дво- та трьох тижневого впливу опіоїду та оцінити взаємозалежність тривалості введення опіоїду з рівнем деструкції органу.

**Об'єкт і методи дослідження.**

Об'єктом дослідження є структурна перебудова піднижньощелепної залози щура на двох та трьох тижневих термінах експериментального опіоїдного впливу. У роботі використано метод моделювання впливу опіоїду на організм білого щура та гістологічний метод – для вивчення мікроструктури піднижньощелепної залози щура за умов впливу опіоїду [13].

Дослідження виконано на 30 статевозрілих, білих, беспородних щурах – самцях масою 100-130 г, віком 4,5-6 місяців. Матеріал для дослідження представлений препаратами піднижньощелепних слинних залоз, для проведення дослідження його структурних компонентів на мікро-структурному рівні. Тварини розподілять на дві групи експериментальні та контрольні. Експериментальні тварини розподілять на 2 серії по 10 тварини. Контрольну групу склали 10 інтактних щурів, яким вводили 0,9% розчин хлориду натрію в об'ємі 1 мл. Моделювання впливу опіоїду на організм білого щура здійснювали шляхом щоденного (1 раз на добу в однаковий проміжок часу) введення наркотичного анальгетика налбуфіну. Опіоїдний анальгетик (налбуфін) вводили внутрішньом'язово за наступною схемою: I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень

– 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг. Наприкінці кожної серії перебігу експериментального опіоїдного впливу проводили забір матеріалу.

Усі тварини знаходились в умовах віварію і робота, що стосувалася питань утримання, догляду, маркування та всі інші маніпуляції проводилися з 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.

Гістологічне дослідження препаратів з наступним забарвленням гематоксилін-еозином, проводили за загальноприйнятим методом. Гістологічні препарати вивчали на світловому мікроскопі МБИ-1 при збільшенні x40, x100, x200, x400, x800). Структурні компоненти на зрізах піднижньощелепної залози фотографували на цифровому фотоапараті Olympus FE 210, на кафедрі нормальної анатомії ДНП Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Гістологічне дослідження препаратів піднижньощелепної залози у щурів, що знаходилися під впливом опіоїдного анальгетика 2 тижні в дозі I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, виявило зміни у судинній системі та екзокринному апараті. Відмічали розширення та переповнення еритроцитами судин гемо-мікроциркуляторного русла. Зокрема, поодинокі капіляри були перенаповнені еритроцитами, що розташовувались у декілька рядів (рис. 1).

Спостерігали ознаки набряку у міжканинарій (рис. 2, 3) та міжчасточковій сполучній тканині органу. У цих ділянках кінцеві відділи розташовувались щільно, колагенові волокна неоднорідна набухали,

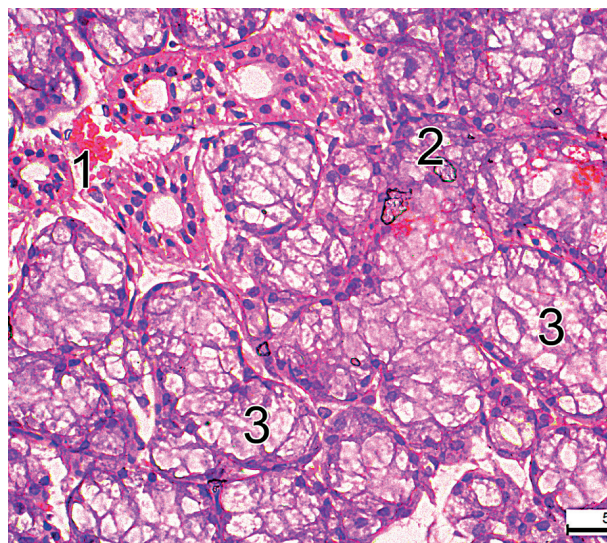


Рисунок 1 – Розширені та переповнені еритроцитами судини гемо-мікроциркуляторного русла (1) піднижньощелепної залози білого щура через 2 тижні експериментального опіоїдного впливу. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 3б.: x400. Позначення: 2 – набряк сполучної тканини інтерстицію, 3 – вакуольна дистрофія сероцитів.

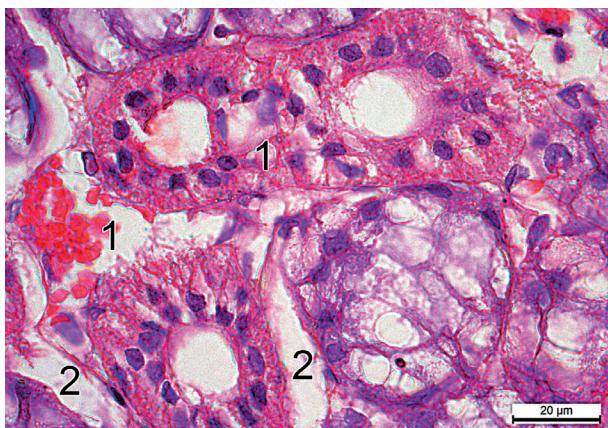


Рисунок 2 – Сладж у судині мікроциркуляторного русла (1) та набряк інтерстицію (2) піднижньощелепної залози білого щура через 2 тижні експериментального опіоїдного впливу. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x1000.

забарвлювались світло ацидофільно або втрачали свої тинкторіальні властивості. Базальні мембрани поодиноких ацинусів набухали та розволонувались. Ці прояви були наслідком нагромадження трансудату в основній речовині сполучної тканини.

Кінцеві секреторні відділи залози були збережені у переважній більшості. Відмічали просвітлення та набухання цитоплазми сероцитів, що суттєво збільшувалась в об'ємі. У цитоплазмі помічали чисельні овальні або округлі вакуолі, різного розміру, заповнені просвітленою цитоплазматичною рідиною. Більшість вакуоль розташовувалась в апікальній частині клітини. Ядро таких сероцитів переміщалося у базальну частину сероцита.

У поодиноких ацинусах спостерігали розвиток некротичних змін сероцитів. Цитоплазма таких клітин була значно просвітлена, вакуолізована, ядро не візуалізувалось.

Розвиток вакуольної дистрофії епітелію виявляли у вставних, гранулярних та посмугованих протоках (рис. 4). Зокрема поодинокі епітеліоцити посмугованих проток мали ознаки некротичних некротичних змін.

Просвіті внутрішньочасточкових вивідних протоків був заповнений помірною або невеликою кількістю секрету.

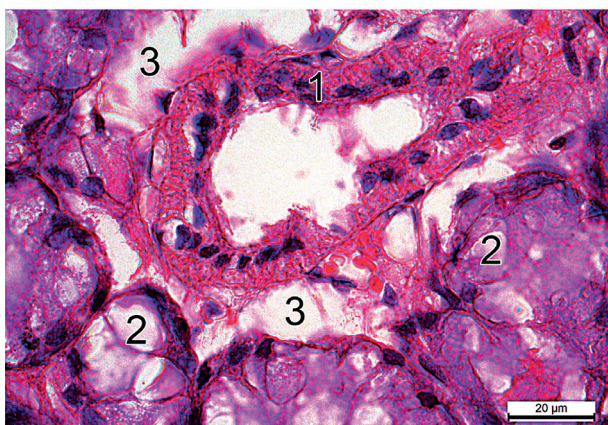


Рисунок 4 – Дистрофічні та некротичні зміни епітелію посмугованої протоки (1) піднижньощелепної залози білого щура через 2 тижні експериментального опіоїдного впливу. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x1000. Позначення: 2 – вакуольна дистрофія сероцитів, набряк периацінарної сполучної тканини, 3 – виражений набряк сполучної тканини інтерстицію.

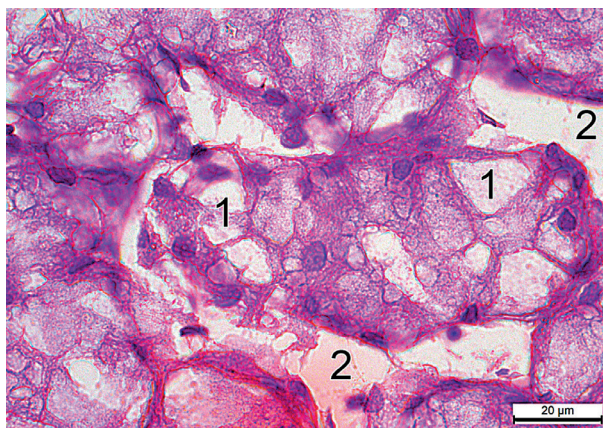


Рисунок 3 – Вакуольна дистрофія сероцитів (1) та набряк периацінарної сполучної тканини (2) піднижньощелепної залози білого щура через 2 тижні експериментального опіоїдного впливу. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x1000.

Гістологічне дослідження препаратів піднижньощелепної залози у щурів, що знаходилися під впливом опіоїдного анальгетика 3 тижні в дозі I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг, виявило наростання як альтеративних процесів у паренхіматозних елементах залози, так і дисциркуляторних змін.

Просвіти судин гемомікроциркуляторного русла були дилатовані, переповнені еритроцитами з ознаками стазу. Зокрема еритроцити часто розташовувались у кілька рядів склеюючись, формували фігури монетного стовпчика (рис. 5).

У просвіті судин візуалізувались не лише еритроцити, але і нейтрофіли. Відзначали ознаки дифузного набряку основної речовини сполучної тканини (рис. 6). Скупчення трансудату в стромі спровокувало збільшення об'єму міжацинарної сполучної тканини, наслідком чого стало порушення правильного співвідношення клітинних елементів ацинусів (рис. 7). Більшість ацинусів розташовувались нещільно, не впорядковано. Колагенові волокна забарвлювались світло ацидофільно, інколи втрачали свої тинкторіальні властивості, нерівномірно набухали.

Дистрофічні зміни спостерігали і у секреторних відділах органу. Серозні клітини кінцевих секретор-

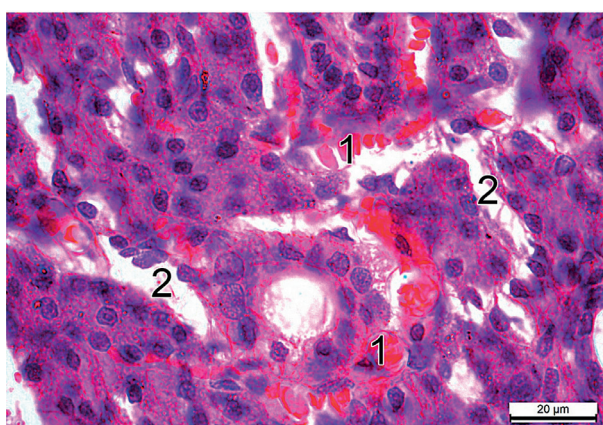


Рисунок 5 – Стаз у судинах гемомікроциркуляторного русла (1) та набряк сполучної тканини інтерстицію (2) піднижньощелепної залози білого щура через 3 тижні експериментального опіоїдного впливу. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x1000.

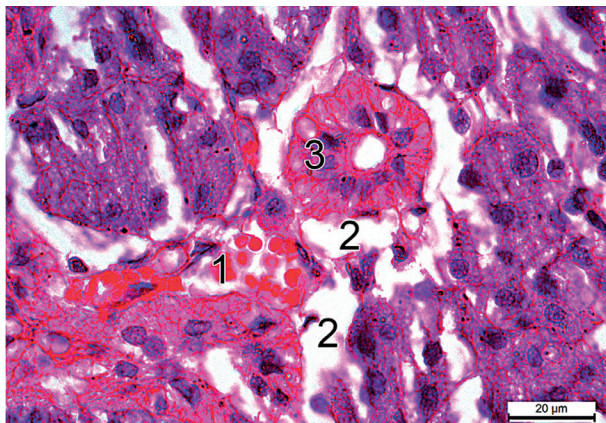


Рисунок 6 – Розширення та переповнення еритроцитами судин гемомікроциркуляторного русла (1) піднижньощелепної залози білого щура через 3 тижні експериментального опіоїдного впливу. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.: x1000. Позначення: 2 – дифузний набряк сполучної тканини інтерстицію, 3 – вакуольна дистрофія.

них відділів мали нечіткі контури, неоднорідно набухали, у їх цитоплазмі розташовувались чисельні вакуолі, заповнені просвітленою цитоплазматичною рідиною. Виявляли некротизовані сероцити, з ознаками каріопікнозу. Ядро таких клітин було значно зменшене, інтенсивно та однорідно базофільним. У поодиноких некротизованих сероцитах ядро не візуалізувалось унаслідок каріолізису, цитоплазма також руйнувалась, втрачала цілісність і ділилась на окремі елементи.

У епітеліоцитах внутрішньочасточкових проток також відмічали дистрофічні та некротичні зміни. Ознаки альтеративних змін виявляли в епітелії внутрішньочасточкових проток. Зокрема, ядро епітеліоцитів гранулярних проток розташовувалось біля апікального полюса клітини, коли в базальній частині клітини спостерігали появу вакуолей (рис. 8). У просвіті окремих проток відзначали велику кількість секрету. Епітеліоцити посмугованих проток окрім вакуольної дистрофії зазнавали некротичних змін, що проявлялось руйнуванням цитоплазми і наявністю пікнотичних інтенсивно базофільних ядер. Поодинокі некротизовані епітеліоцити візуалізувались у просвіті вивідних проток залози.

Подібні деструктивні зміни при дво та трьох тижневому введенні налбуфіну в експерименті виявляли у матці [14] та матковій трубці [15], а також у підшлунковій залозі, зокрема патологічні зміни проявлялися набряком та інфільтрацією сполучнотканинної строми підшлункової залози, дезорганізацією екзо- та ендокринних частин паренхіми, глибокими деструктивними змінами вивідних проток, а також ланок гемо- та лімфомікроциркуляторного русла підшлункової залози [16].

Описані вище структурні зміни піднижньощелепної залози при дво- та трьох тижневому впливі опіоїду ми не можемо вважати специфічними, оскільки схожої перебудови залоза зазнає і за умов дії інших патогенних факторів [17, 18].

#### Висновки.

Перші зміни структури піжніжньощелепної залози спостерігаються вже через 2 тижні перебігу

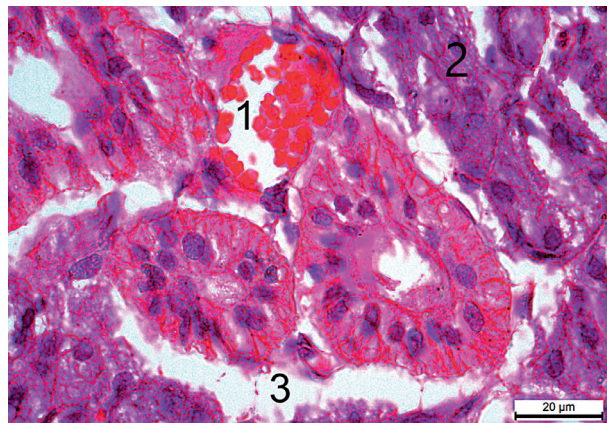


Рисунок 7 – Розширена та переповнена еритроцитами внутрішньочасточкова венула (1) піднижньощелепної залози білого щура через 3 тижні експериментального опіоїдного впливу. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.: x1000. Позначення: 2 – дискмплекований ацинус, 3 – набряк сполучної тканини інтерстицію.

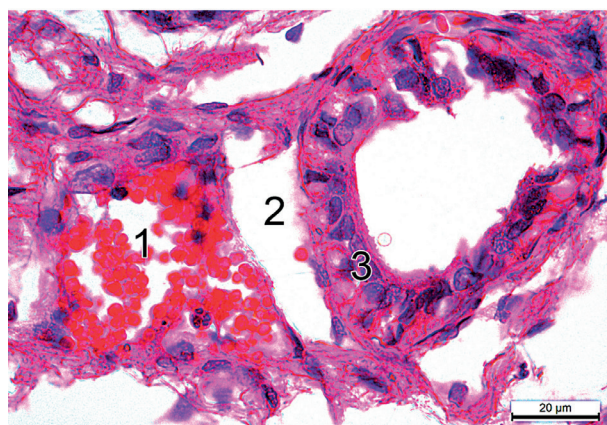


Рисунок 8 – Розширена та переповнена еритроцитами внутрішньочасточкова венула (1) піднижньощелепної залози білого щура через 3 тижні експериментального опіоїдного впливу. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.: x1000. Позначення: 2 – набряк сполучної тканини інтерстицію, 3 – вакуольна дистрофія та некротичні зміни епітелію посмугованої протоки.

експерименту, що проявлялись стазом у капілярах та ознаками набряку міжацинарної і міжчасточкової сполучної тканини. Через 4 тижні перебігу експериментального опіоїдного впливу відмічали дистрофічні та некротичні зміни епітелію кінцевих секреторних відділів, наростання дисциркуляторних явищ, наявність помірно вираженого набряку строми залози. Визначається чіткий зв'язок між глибиною структурних змін піднижньощелепної залози білого щура, у тому числі і її гемомікроциркуляторного русла та тривалістю введення опіоїдного анальгетика.

#### Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати є елементом дослідження піднижньощелепної залози в нормі та за впливу екзо- та ендогенних чинників. Одержані дані та висновки можуть бути використані як в теоретичній медицині, так і в клінічній практиці, зокрема стоматологами, щелепно-лицевими хірургами, тощо.

References / Література

- Alexander JC, Patel B, Joshi GP. Perioperative use of opioids: Current controversies and concerns. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019;33(3):341-351. DOI: [10.1016/j.bpa.2019.07.009](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.07.009).
- Stein C. Schmerz-inhibition durch Opioide – neue Konzepte. *Anaesthesist.* 2019;68(2):97-103. DOI: [10.1007/s00101-018-0528-0](https://doi.org/10.1007/s00101-018-0528-0).
- Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström JJ Salivary secretion in health and disease. *Oral Rehabil.* 2018;45(9):730-746. DOI: [10.1111/joor.12664](https://doi.org/10.1111/joor.12664).
- Ryzaev ZhA, Asadullaev NS, Abduvakylov ZhU. Dynamika vikovykh pokaznykiv fizyko-khimichnoho skladu rotovoi ridyny v osib pokhyloho i starechoho viku. *Vistnyk problem biolohii i medytsyny.* 2018;3(145):382-5. DOI: [10.29254/2077-4214-2018-3-145-382-385](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-3-145-382-385). [in Ukrainian].
- Abdullah N, Altier C. TRPV1 and MOR working in tandem: implications for pain and opioids use. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(1):225-6. DOI: [10.1038/s41386-019-0516-3](https://doi.org/10.1038/s41386-019-0516-3).
- Clarke H, Ladha Kbr. Time for accountability and change: institutional gaps in pain care during the opioid crisis. *J Anaesth.* 2019;122(6):e90-e93. DOI: [10.1016/j.bja.2019.02.015](https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.02.015).
- James DL. Treating Opioid Dependence: Pain Medicine Physiology of Tolerance and Addiction. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(1):87-97. DOI: [10.1097/GRF.0000000000000422](https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000422).
- Paltov YeV, Kovalyshyn OA, Fik VB, Podoliuk MV, Holeiko MV, Kryvko Yula. Dynamika patomorfologichnykh zmin v shcharakh sitkivky cherez dvokhlyzhnevyy opioidnyi vplyv z podalshoiu vidminoiu opioиду ta chotyrokhtyzhnevou korektsiiei v eksperymentі. *World Science.* 2019;11((51)2):34-9. [in Ukrainian].
- Voitsenko KI, Paltov YeV, Kryvko Yula, Fik VB. Morfometrychni pokaznyky suhlobovoho pokryttia komponentiv kolynnoho suhloba v normi, na riznykh terminakh opioidnoho vplyvu ta pry vidmini. *World Science.* 2019;3((43)2):10-8. [in Ukrainian].
- Mateshuk-Vatseba L, Vilkhova I, Bekesevych A, Paltov E, Kantser E. Comparative Characteristics of the Morphological Changes of Nephron Tubules at the Early and Late Stages of the Chronic Opioid Effect. *Science Review.* 2019;9(26):19-22.
- Fik VB, Kovalyshyn OA, Paltov YeV, Kryvko Yula. Ultrastruktura tkany parodonta naprykintsi drugoho tyzhnia eksperymentalnoho opioidnoho vplyvu. *World Science.* 2019;8((48)2):49-53. DOI: [10.31435/rsglobal\\_ws/31082019/6638](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31082019/6638). [in Ukrainian].
- Podolyuk MV, Ivankiv YaT. Microstructural changes of the mucous membrane of the fallopian tube during prolonged opioid exposure. *LRMV Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences.* 2020;27(224):41-4.
- Onysko RM, Paltov YeV, Fik VB, Vilkhova IV, Kryvko Yula, Yakymiv Nla, ta in., vynakhidnyky; Lvivskiy natsionalnyi medychniy universytet imeni Danyla Halatskoho patentovlasnyk. Sposib modeliuвання fizychnoi opioidnoi zalezhnosti u shchuriv. Patent Ukrainy Neu201207124. 2013 Sich 10. [in Ukrainian].
- Mateshuk-Vatseba LR, Ivankiv YaT. Ultrastruktura orhanizatsiia miazovoi obolonky shyiky matky pry tryvalomu vplyvi opioidu v eksperymentі. MVP Ukrainskiy zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu. 2020;5(1):62-66. [in Ukrainian].
- Podoliuk MV, Vilkhova IV, Mateshuk-Vatseba LR. Morfometrychna kharakterystyka anhiokhitektoniky slyzovoi obolonky matkovoi truby v normi ta za umov vplyvu opioida v eksperymentі. *Pratsi NTSh Medychni nauky.* 2020;59(1):69-79. [in Ukrainian].
- Popyk PM. Osoblyvosti mikrostruktury pidshlunkovoi zalozy biloho shchura za umov vplyvu opioidu. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2014;3(2):310-3. [in Ukrainian].
- Shevchenko KV, Yeroshenko GA, Vilhova OV, Kramarenko DR, Yakushko OS, Yachmin AI. Remodeling of the duct system of the rat submandibular salivary glands in chronic ethanol intoxication. *Wiad Lek.* 2020;73(1):128-133.
- Tokaruk NS, Popadynets OH, Bedei VI, Hryshchuk MI, Kotyk TL. Morfolohiia kintsevyykh viddiliv pidshchelepnoi zalozy shchuriv pry tsukrovomu diabeti. *Patolohiia.* 2020;17(3(50)):384-9. [in Ukrainian]

**ВПЛИВ ДВО- ТА ТРЬОХ ТИЖНЕВОГО ВВЕДЕННЯ ОПІОЇДУ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

**Михалевич М. М., Подольук М. В., Кирик Х. А.**

**Резюме.** Дана робота присвячена вияву та опису структурної перебудови піднижньощелепної залози щура на дво- та трьох тижневих термінах експериментального опіоїдного впливу. Стрімке зростання кількості наркозалежних, які страждають множинною поліорганною коморбідною патологією, що є наслідком наркотичної залежності, разом з значними економічними і моральними складнощами, роблять проблему наркоманії однією з найактуальніших у більшості країн світу. Ці обставини зумовлюють необхідність подальшого вивчення впливу опіоїдів на організм людини.

**Мета** – виявити зміни стуктурної організації піднижньощелепної залози за дво- та трьох тижневого впливу опіоїду та оцінити взаємозалежність тривалості введення опіоїду з рівнем деструкції органу.

**Об'єкт і методи дослідження.** У роботі використано метод моделювання впливу опіоїду на організм білого щура та гістологічний метод – для вивчення мікроструктури піднижньощелепної залози щура за умов впливу опіоїду.

**Результати.** Перші зміни у структурі компонентів піжньощелепної залози визначаються вже через 2 тижні внутрішньом'язевого введення опіоїду (налбуфін) у дозі I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг. Зокрема спостерігали явище стазу у капілярах, відзначали набряк міжацинарної, а також міжчасточкової сполучної тканини. Через три тижні введення опіоїдного анальгетика в дозі 20 мг/кг у препаратах піднижньощелепної залози експериментальних тварин спостерігали наростання деструктивних змін сероцитів, зокрема розвиток некрозу секреторних клітин кінцевих білкових та змішаних відділів. Відзначали альтеративні процеси у паренхіматозних елементах органу та подальший розвиток дисциркуляторних змін, а саме подальше розширення артеріол та венул, переважно за рахунок переповнення їх еритроцитами.

**Висновки.** Визначається чіткий зв'язок між глибиною структурних змін піднижньощелепної залози білого щура, у тому числі і її гемомікроциркуляторного русла та тривалістю введення опіоїдного анальгетика. Одержані дані та висновки можуть бути використані як в теоретичній медицині, так і в клінічній практиці, зокрема стоматологами, щелепно-лицевими хірургами, гастроентерологами, тощо.

**Ключові слова:** слинна залоза, експериментальний опіоїдний вплив, білий щур.

**THE EFFECT OF TWO- AND THREE-WEEK OPIOID ADMINISTRATION ON THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE SUBMANDIBULAR GLAND IN AN EXPERIMENT**

**Mykhalevych M. M., Podolyuk M. V., Kyryk Kh. A.**

**Abstract.** This work is dedicated to the detection and description of structural changes in the rat submandibular gland at two- and three-week intervals of experimental opioid exposure. The rapid growth in the number of drug

addicts suffering from multiple organ dysfunction syndrome as a result of drug addiction, together with significant economic and moral difficulties, make the problem of drug addiction one of the most actual in most countries of the world. These circumstances necessitate further study of the effects of opioids on the human body.

The aim is to identify changes in the structural organization of the submandibular gland after two and three weeks of opioid exposure and to assess the correlation between the duration of opioid administration and the level of organ destruction.

*Object and research methods.* In this study, we used a method of modeling the effect of opioids on the body of white rats and a histological method to study the microstructure of the submandibular gland of rats under the influence of opioids.

*Results.* The first changes in the structure of the submandibular gland components are determined already after 2 weeks of intramuscular injection of the opioid (nalbuphine) at a dose of 8 mg/kg in the first week and 15 mg/kg in the second week. In particular, stasis in the capillaries was observed, as well as edema of the interlobular connective tissue. Three weeks after the administration of an opioid analgesic at a dose of 20 mg/kg in the submandibular gland preparations of experimental animals, an increase in destructive changes in serocytes was observed, in particular the development of necrosis of secretory cells in the terminal protein and mixed sections. Alternative processes were noted in the parenchymal elements of the organ and the subsequent development of discirculatory changes, namely, further expansion of arterioles and venules, mainly due to their overflow with erythrocytes.

*Conclusions.* A clear relationship was established between the depth of structural changes in the submandibular gland of the white rat, including its hemomicrocirculatory bed, and the duration of opioid analgesic administration. The data and conclusions obtained can be used both in theoretical medicine and in clinical practice, in particular by dentists, maxillofacial surgeons, gastroenterologists, etc.

**Key words:** salivary gland, experimental opioid influence, white rat.

### ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Mykhalevych M. M.: <https://orcid.org/0000-0002-7676-4811><sup>ABD</sup>

Podoliuk M. V.: <https://orcid.org/0000-0003-3490-8976><sup>BE</sup>

Kyryk Kh. A.: <https://orcid.org/0000-0002-6926-4894><sup>AF</sup>

### Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Mykhalevych Marta Мухайлівна / Михалеви́ч Марта Михайлівна

SNPE Danylo Halytsky Lviv National Medical University / ДНП Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ukraine, 79014, Lviv, 69 Pekarska str. / Адреса: Україна, 79014, м. Львів, вул. Пекарська 69

Tel.: 0632343046 / Тел.: 0632343046

E-mail: [labykmarta@gmail.com](mailto:labykmarta@gmail.com)

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 18.04.2025 / Стаття надійшла 18.04.2025 року

Accepted 14.08.2025 / Стаття прийнята до друку 14.08.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-403-410

UDC 611.344-092.9

Oliinichenko Ya. O., Bilash S. M.

## STRUCTURAL ORGANISATION OF THE RAT ILEUM IN A COMPARATIVE SPECIES CONTEXT

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

[ya.oliinichenko@pdmu.edu.ua](mailto:ya.oliinichenko@pdmu.edu.ua)

*The incidence of digestive system diseases is increasing every year. Their causes may include both endogenous and exogenous factors that affect the morphofunctional properties of internal organs, such as the ileum. The aim of the study was therefore to evaluate the structural organisation of the rat ileum in order to identify its similarities to, and differences from, the corresponding structures in humans. The study was conducted on 10 sexually mature rats in compliance with bioethical standards. Macroscopic and microscopic examinations of the ileum were performed. The histological structure of the intestinal wall, the structural organisation of the mucosa and its cellular composition, as well as the components of the haemomicrocirculatory bed, were assessed. It was established that the ileum is the distal part of the small intestine, which directly continues into the caecum. Histological examination revealed that the intestinal wall consists of four layers: serous, muscular, submucosal and mucosal. The surface of the latter is characterised by villi and crypts. The intestinal villi are covered with columnar epithelium. Among the*