

УДК: 611.66:611.13/.16:615.212.7] -08

Структурна організація ланок гемомікроциркуляторного русла матки щура за умов шеститижневого введення налбуфіну

Ярина Іванків

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

Вступ. Щороку проблема зловживання наркотиками зростає з катастрофічними наслідками. Виникає не лише фізична і психічна залежність, наркотики впливають на фізіологічні параметри, а зміни, зумовлені ними, можуть продовжуватись навіть після припинення вживання наркотиків. Оскільки сприйнятливість до розвитку залежності жіночого організму вища, ніж чоловічого, а жіночі статеві органи зазнають значних структурно-морфологічних і функціональних змін, вивчення дії опіоїдів на жіночий організм беззаперечно є необхідним. Першими на патогенні чинники у нашому організмі реагують судини, структурні зміни яких стають основою для розвитку патологічного процесу та визначають особливості клінічних проявів.

Мета дослідження – виявити якісно-кількісні зміни гемомікроциркуляторного русла стінки матки білих щурів впродовж шестити-тижневого впливу опіоїду.

Матеріали та методи. Дослідження було виконано на 24-х статевозрілих білих щурах-самках із початковою масою тіла 160-180 г. Усіх тварин поділили на групи – три експериментальних і одна контрольна. Щоденно щурам внутрішньом'язево вводили налбуфін: першій групі – два тижні, другій – чотири тижні і третій – шість тижнів, відповідно, контрольна група отримувала 0,9% розчин NaCl.

Для оцінки та аналізу глибини структурних змін гемомікроциркуляторного русла матки використовували такі морфометричні показники: діаметр судин (артеріол, венул і капілярів), артеріоло-венулярний коефіцієнт, показник трофічної активності тканини матки, щільність сітки обмінних судин, коефіцієнт звивистості артеріол.

Результати. Проведене дослідження виявило, що введений препарат викликає зміни в структурі гемомікроциркуляторного русла матки вже через два тижні експерименту, що проявляється розширенням судин артеріол і венул та капілярів, збільшенням звивистості артеріол, у цьому випадку зберігається чіткість контурів судин.

На четвертому тижні з'являються ділянки деструктуризації судинного русла матки, збільшується звивистість артеріол, подекуди можна виявити ділянки геморагій та облітерації капілярів, нерівномірність калібру судин.

На шостому тижні внаслідок руйнування капілярного компонента з'являється порушення упорядкованого звивистого рисунка капілярної сітки, трапляються фрагменти капілярів, артеріоло-венулярні анастомози розширюються.

Висновок. Результати дослідження виявили залежність між тривалістю впливу опіоїдів на структурну організацію стінки матки, а саме на її судинний компонент, та глибиною порушень, які виникають, а саме на значні зміни в структурі гемомікроциркуляторного русла.

Ключові слова: морфологія, жіночі статеві органи, мікросудини, опіоїди, експеримент.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.01.01

Для листування:

вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010
E-пошта: yaruna_a_via@bigmir.net

Стаття надійшла: 15.03.2019

Прийнята до друку: 17.05.2019

Опублікована онлайн: 26.06.2019



© Іванків Я., 2019

ORCID ID

Ivankiv Yaryna

<https://orcid.org/0000-0001-8592-8526>

Конфлікт інтересів: Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.01.01

For correspondence:

69 Pekarska St., Lviv, 79010
E-mail: yaruna_a_via@bigmir.net

Received: Apr 15, 2019

Accepted: May 17, 2019

Published online: June 24, 2019



© Ivankiv Ya., 2019.

ORCID ID

Ivankiv Yaryna
<https://orcid.org/0000-0001-8592-8526>

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author

UDC: 611.66:611.13/.16:615.212.7] -08

Structural organization of the links of hemomicrocircular channel of the rat`s uterus under the conditions of 6-week long administration of nalbuphine

Ivankiv Ya.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Introduction. Each year, the problem of drug abuse increases with catastrophic consequences. It is not just physical and mental dependence, drugs affect physiological parameters, while changes caused by them can continue even after drugs are no longer consumed. If we estimate types of drugs people take, we see that opioids occupy the first place - 65.5%. Since susceptibility to addiction is higher in the female body than that of a male, and female genital organs undergo significant structural-morphological and functional changes, the study of the opioid effect on the female

body is necessary. Vessels are among the first in our body to react to pathogenic factors; their structural changes become the basis for the development of a pathological process and determine peculiarities of clinical manifestations.

Aim. To detect qualitative and quantitative changes of the hemomicrocirculatory channel of the uterus walls in white rats during the 6-week opioid influence.

Materials and methods. The study was performed on 24 sexually mature female white rats with an initial body weight of 160-180 g. All animals were divided into three experimental and one control group. The control group received 0.9% NaCl solution throughout the experiment. The other three groups received intramuscular injections of nalbuphine for 2, 4, and 6 weeks respectively. Colored gelatin mixture was used for injection in the bloodstream.

The following morphometric indices were used to assess and analyze the depth of structural changes: vessel diameters (arterioles, venules and capillaries), arteriolar-venular ratio, the indicator of trophic activity (radius of diffusion), the density of the net of capillaries (the number of capillaries per area unit), the coefficient of convolutedness.

Results. The conducted research has shown that the administered drug causes changes in the structure of the hemomicrocirculatory channel already in the 2nd week of the experiment, which is manifested by the expansion of vessels, both arterioles, venules, and capillaries, increasing their convulsion while maintaining the clarity of vessel contours.

In the 4th week, there are areas of restructuring of the uterus blood flow, the convulsion of vessels increases, in some cases, it is possible to detect areas of hemorrhage and obliteration of capillaries, unevenness of blood vessel caliber.

In the 6th week, due to the destruction of the capillary component, the ordered spiral pattern of the capillary net is disrupted, artery and venular anastomosis begin expanding and significant destructive changes develop.

Statistically processed morphometric indices confirm the validity of above morphological changes, which appear in the structure of the bloodstream of rat`s uterus wall.

Conclusion. Study results reveal the relationship between the duration of opioid effect on the structural organization of the uterus walls, namely on their vascular component, and the depth of damage, namely, significant changes in the structure of the hemomicrocirculatory channel.

Key words: Morphology, female genitals, micro-vessels, opioids, experiment.

Вступ. Щороку проблема зловживання наркотиками зростає з катастрофічними наслідками. Виникає не лише фізична і психічна залежність, наркотики впливають на фізіологічні параметри, а зміни, зумовлені ними, можуть продовжуватись навіть після припинення вживання наркотиків [1, 2, 16, 18]. За даними ВООЗ, близько 50% всіх ліків у всьому світі, що випускаються та продаються, недоцільні, а більше половини всіх пацієнтів приймають свої ліки неналежно, зокрема проблема стосується наркотичних середників [5, 6, 13]. Опіодні анальгетики за увесь час розвитку медицини розцінювали як найефективніші препарати для знеболення [6, 9]. У «Всесвітній доповіді про наркотики 2018», яка була опублікована Управлінням ООН з наркотиків і злочинності, зазначено, що близько 275 мільйонів людей, а це майже 5,6% від світового населення у віці від 15 до 64 років, хоча б один раз у житті вживали наркотики, а світове виробництво опіуму у 2016-2017 роках зросло на 65% [15, 23]. За даними SAMHSA, 2014 року у світі 15,8 мільйонів жінок (або 12,9%) у віці від 18 років і старші вживали наркотики [4]. В Україні у 2014 році зареєстровано 9144 особи, яким вперше в житті було встановлено діагноз безпосередньо пов'язаний із вживанням наркотичних засобів, з них частка молодих осіб репродуктивного віку становила 75,1% [3]. При розподілі за видами вжитих ними наркотиків перше місце займають опіоїди – 65,5% [21]. Проблема впливу наркотичних середників на структурну організацію органів залишається відкритою й актуальною [3, 4, 8, 10]. Оскільки сприйнятливість до розвитку залежності жіночого організму вища, ніж чоловічого, а жіночі статеві органи зазнають значних структурно-морфологічних і функціональних змін, вивчення дії опіоїдів на жіночий організм беззаперечно потрібний [1, 8, 17, 19]. Першими на патогенні чинники в нашому організмі реагують судини, структурні зміни яких стають основою для розвитку патологічного процесу і визначають особливості клінічних проявів [2, 11, 18, 20, 22].

Одним з найдоцільніших методів для вивчення структурних змін жіночої репродуктивної системи є експериментальне моделювання [6, 8], а підґрунтям для вибору експериментальної тварини при проведенні науково-дослідних робіт став порівняльний аналіз матки

лабораторного білого щура та людини, який засвідчив, що матка цієї тварини має значну схожість з маткою людини, незважаючи на деякі відмінності [5, 7, 8, 9, 10].

Саме тому, метою наших досліджень стало простежити динаміку якісно-кількісних змін гемомікроциркуляторного русла стінки матки білих щурів впродовж шестити-тижневого впливу опіоїду.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на 24-ох статевозрілих білих щурах-самках віком 3,0-3,5 місяці і початковою масою тіла 160-180 г. Експериментальних тварин поділили на 3 групи: першій групі тварин вводили внутрішньом'язово налбуфін щоденно впродовж 2 тижнів (перший тиждень – 8 мг/кг, другий тиждень – 15 мг/кг); другій групі тварин вводили внутрішньом'язово налбуфін щоденно впродовж чотирьох тижнів (перший тиждень – 8 мг/кг, другий тиждень – 15 мг/кг, третій тиждень – 20 мг/кг, четвертий тиждень – 25 мг/кг), а третій групі тварин вводили внутрішньом'язово налбуфін щоденно впродовж шести тижнів (Іперший тиждень – 8 мг/кг, другий тиждень – 15 мг/кг, третій тиждень – 20 мг/кг, четвертий тиждень – 25 мг/кг; п'ятий тиждень – 30 мг/кг, шостий тиждень – 35 мг/кг). Для контролю використали трьох щурів-самок, яким впродовж виконання експерименту вводили 0,9% розчин NaCl.

Усіх тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерименти проведені відповідно до положення Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Матеріали роботи розглянуті членами комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, які дійшли погодженої думки, що надані для експертизи матеріали науково обґрунтовані (протокол №9 від 31 жовтня 2017 року). Тварин виводили з експерименту через 2, 4 та 6 тижнів з моменту введення опіоїду через евтаназію шляхом передозування дієтилового ефіру.

Для ін'єкції кровоносного русла матки як ін'єкційну масу застосовували туш-желатинову суміш. Просвітлення зрізів проводили в гліцерині з 96% етиловим спиртом у співвідношенні 1:1 впродовж 3 діб, потім у чистому гліцерині. Препарати вивчали та фотографували під мікроскопом МБИ-1 цифровим фотоапаратом OlympusFE210 при збільшенні x80, x160.

Для морфометричного аналізу стану гемомікроциркуляторного русла органів використовували такі кількісні критерії: діаметр мікросудин (капіляра, артеріоли, венули), артеріоло-венулярний коефіцієнт, коефіцієнт звивистості, щільність сітки обмінних судин (кількість капілярів на одиницю площі), показник трофічної активності тканини (радіус дифузії).

Статистичне опрацювання результатів експерименту проводили за допомогою табличного процесора Excel (який є складовою частиною пакета Microsoft Office 2010).

Експериментальні дані подано у вигляді довірчого інтервалу для середнього значення параметра вибірки

$$M \pm \Delta,$$

де M – середнє значення;
 Δ – відхилення.

Оскільки генеральні дисперсії досліджуваних величин невідомі, то вибіркові середні підпорядковуються t -розподілу Стюдента. У цьому випадку 95% довірчий інтервал набуває вигляду

$$\bar{x} \pm t_{0,05} \frac{s}{\sqrt{n}},$$

де \bar{x} – середнє значення вибірки;

$\Delta = t_{0,05} \frac{s}{\sqrt{n}}$ – відхилення ($t_{0,05}$ – процентна точка розподілу Стюдента з $n-1$ ступенями свободи,

s – стандартна похибка середнього,
 n – об'єм вибірки).

Результати дослідження. Через два тижні введення налбуфіну на ін'єкованих

просвітлених препаратах можемо спостерігати помітні зміни усіх ланок кровоносного русла стінки матки піддослідних щурів. Окремо спостерігається шар артеріол, венул і капілярів. Контури судин чіткі, артеріоли та венули розширені, звивистіші, порівняно з контролем, капіляри ширші та переплетені між собою (рис.1).



Рис.1. Розширені та звивисті артеріоли стінки матки білого лабораторного щура через два тижні введення налбуфіну. Мікрофотографія. Ін'єкція судин туш-желатиною сумішшю. 36.: x80

Усі вищенаведені зміни підтверджують показники морфометричного аналізу. Діаметри судин розширені, а саме діаметр артеріол становить $45,33 \pm 6,88$ мкм (контроль $37,10 \pm 9,00$ мкм, $p < 0,05$), діаметр венул становить $48,89 \pm 3,36$ мкм (контроль $42,36 \pm 2,44$ мкм, $p < 0,05$), діаметр капілярів – $8,04 \pm 1,20$ мкм (контроль $5,91 \pm 1,40$ мкм, $p < 0,05$). У цьому випадку зростає артеріоло-венулярний коефіцієнт до $0,93 \pm 0,14$ (контроль $0,88 \pm 0,21$, $p < 0,05$), показник щільності сітки обмінних судин (капілярів) становить $17,6 \pm 1,9$ (контроль $19,6 \pm 4,1$, $p < 0,05$). Також при морфометрії спостерігається зменшення показника трофічної активності після двотижневого експерименту до $13,95 \pm 1,38$ мкм (контроль $17,08 \pm 0,97$ мкм, $p < 0,05$).

Через чотири тижні перебігу експерименту на препаратах ін'єкованого судинного русла матки з'явилися ділянки деструктуризації, збільшилася звивистість судин (рис.2).

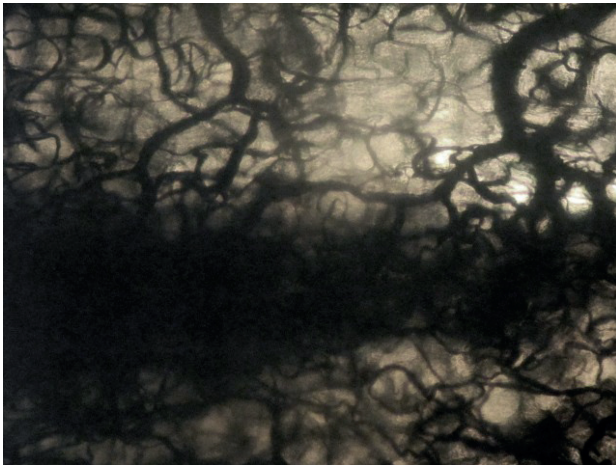


Рис.2. Порушена структурна організація гемомікроциркуляторного русла стінки матки білого лабораторного щура через чотири тижні введення налбуфіну. Мікрофотографія. Ін'єкція судин туш-желатиною сумішшю. 36.: x80

Морфометричні показники свідчать про подальшу тенденцію до зростання артеріоло-венулярного коефіцієнта – $0,96 \pm 0,12$ ($p < 0,05$), а показник трофічної активності становить $14,79 \pm 0,70$ мкм ($p < 0,05$). Разом з тим спостерігається достовірне зниження показника щільності сітки обмінних судин (капілярів) і становить $15,2 \pm 2,4$ ($p < 0,05$).

Подекуди на препаратах можна спостерігати ділянки облітерації капілярів, геморагії, нерівномірність калібру судин, розрідження судинної сітки. Артеріальний і венулярний компоненти гемомікроциркуляторного русла матки щура розширені.

Діаметр виявлених артеріол становить $45,56 \pm 2,32$ мкм ($p < 0,05$), діаметр венул становить $47,74 \pm 5,47$ мкм ($p < 0,05$), діаметр збережених капілярів – $8,43 \pm 0,78$ мкм ($p < 0,05$).

Через шість тижнів введення налбуфіну спостерігаємо значні деструктивні зміни гемомікроциркуляторного русла.

За рахунок руйнування капілярного компонента виявляємо порушення звивистого упорядкованого рисунка капілярної сітки, який часто обривається, збережені капіляри розширені, деформовані, а їхній просвіт нерівномірний. Артеріоло-венулярні анасто-

мози розширюються, оскільки кров, минаючи пошкоджені капіляри, скидається з артеріол у венозне русло (рис. 3).



Рис.3. Розширені артеріоло-венулярні анастомози, розрідження капілярної сітки стінки матки білого лабораторного щура через шість тижнів введення налбуфіну. Мікрофотографія. Ін'єкція судин туш-желатиною сумішшю. 36.: x80

Щільність і калібр судин змінюються, про що свідчать морфометричні показники. Діаметр збережених капілярів збільшується до $8,68 \pm 0,96$ мкм, у цьому випадку діаметр артеріол становить $47,46 \pm 4,69$ мкм, а діаметр венул зростає до $49,78 \pm 4,31$ мкм, що ймовірно призводить до деякого зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнта до $0,95 \pm 0,07$.

Щільність сітки обмінних судин зменшується до $14,0 \pm 2,2$, а показник трофічної активності значно зростає і становить $29,03 \pm 8,18$ мкм.

Морфологічний і морфометричний аналіз ангіоархітектоніки матки дають змогу оцінити зміни ступеня васкуляризації за умов норми та при тривалому впливі опіюду.

Динаміка змін діаметра капілярів стінки матки білого лабораторного щура впродовж шести тижнів впливу налбуфіну зображена на графіку (рис.4).

Динаміка змін діаметра артеріол стінки матки білого лабораторного щура впродовж шести тижнів впливу налбуфіну зображена на графіку (рис. 5).

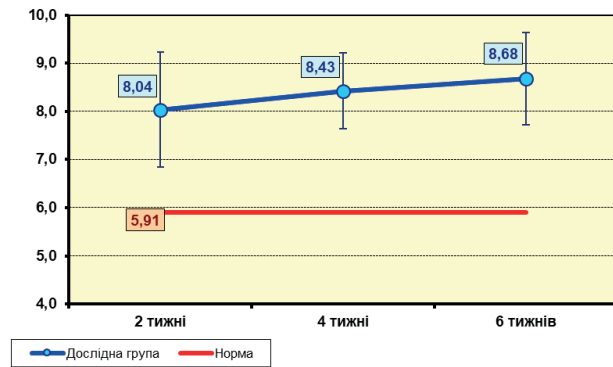


Рис. 4. Діаметр капілярів стінки матки білого лабораторного щура (мкм)

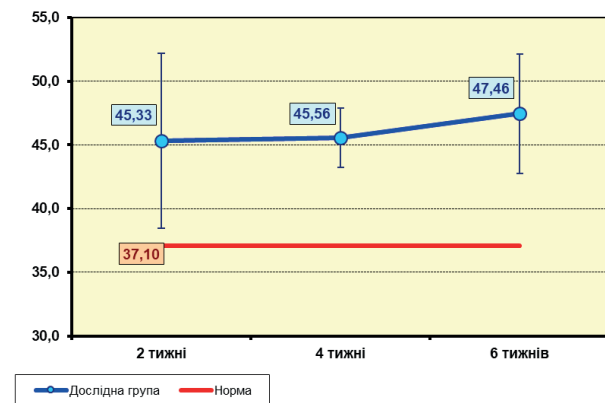


Рис. 5. Діаметр артеріол стінки матки білого лабораторного щура (мкм)

Динаміка змін діаметра венул стінки матки білого лабораторного щура впродовж шести тижнів впливу налбуфіну зображена на графіку (рис. 6).

Динаміка змін щільності сітки обмінних судин (капілярів) стінки матки білого лабораторного щура впродовж шести тижнів впливу налбуфіну зображена на графіку (рис. 7).

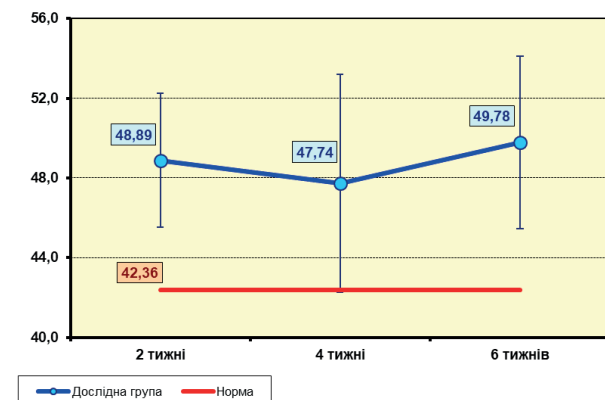


Рис. 6. Діаметр венул стінки матки білого лабораторного щура (мкм)

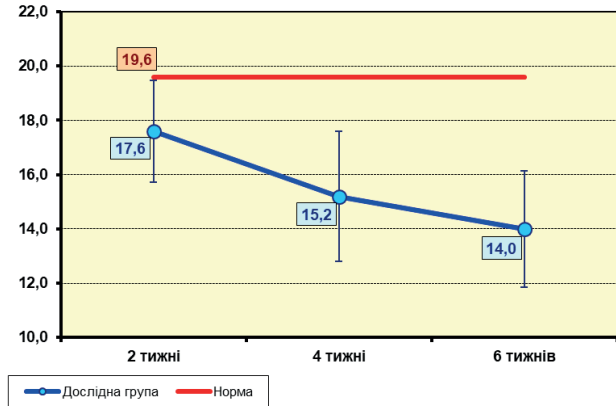


Рис. 7. Щільність сітки обмінних судин (капілярів) стінки матки білого лабораторного щура

Динаміка змін показника трофічної активності стінки матки білого лабораторного щура впродовж шести тижнів впливу налбуфіну зображена на графіку (рис. 8).

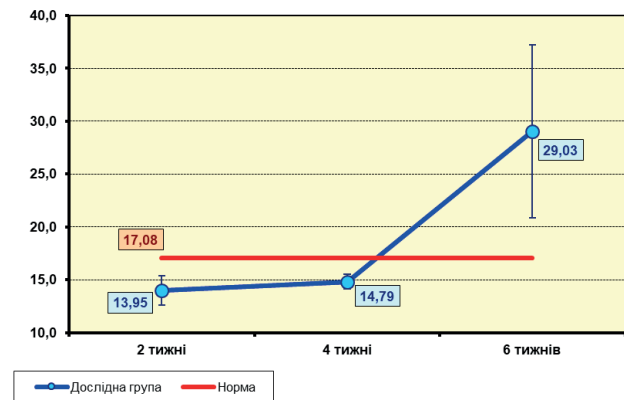


Рис. 8. Показник трофічної активності стінки матки білого лабораторного щура (мкм)

Проведене дослідження виявило, що через два тижні введення налбуфіну білим лабораторним щурам виникають перші зміни ангіоархітекtonіки стінки матки. Подальше введення опіюїду впродовж чотирьох тижнів значно порушує мікроструктурну організацію судин стінки матки, а після шести тижнів експерименту достовірні суттєві зміни морфометричних показників свідчать про значну перебудову ланок гемомікроциркуляторного русла внаслідок впливу налбуфіну.

Література

1. Alimbetova A.R. Izucheniye struktury ginekologicheskikh zabolevaniy v sovremennom aspekte. Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo editsinskogo universiteta. 2016;1:584-587 [Russian].
2. Bekesevych A.M. Osoblyvosti strukturnoi organizacii lanok hemomikrocyrkulatornoho rusla kory mozhchka shchura za umov 2- ta 4-tyzhnevoho vvedenia opioida. Klinichna anatomia ta operatyvna khirurgia. 2016; 1(55): 24-27 [Ukrainian].
3. Benningfield M.M., Dietrich M.S., Jones H.E., Kaltenbach K., Heil S.H., Stine S.M., Coyle M.G., et al. Opioid dependence during pregnancy: relationships of anxiety and depression symptoms to treatment outcomes. *Addiction*. 2012;107(1):74-82. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04041.x.
4. Center for Behavioral Health Statistics and Quality.(2015). Behavioral health trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. SMA 15-4927, NSDUH Series H-50). Retrieved from <http://www.samhsa.gov/data/>
5. Frank J.W., Binswanger I.A., Calcaterra S.L., Brenner L.A., Levy C: NonMedical Use of Prescription Pain Medications and Increased Emergency Department Utilization: Results of a National Survey. *Drug Alcohol Depend*. 2015, 157:150-157.
6. Gartry C.C., Oviedo-Joekes E., Laliberté N., Schechter M.T. The trials and tribulations of implementing a heroin assisted treatment study in North America. *Harm Reduction J*. 2009 Jan 21;6:2. doi: 10.1186/1477-7517-6-2.
7. Grigoryeva Yu.V., Yamshchikov N.V., Bormotov A.V. Garifullina KF. Osobennosti stroyeniya miometriya nizhnego segmenta matki laboratornykh kryss. *Fundamentalnyye issledovaniya*. 2012;12:48-50 [Russian].
8. Ivankiv Ya.T. Morphological features of human and white laboratory rat uterus. International scientific and practical conference «Prospects for the development of medicine in EU countries and Ukraine» Wloclawek, Republic of Poland, 2018 Dec 21-22. Wloclawek: Izdevnieciba «Baltija Publishing», 2018, p. 90-92.
9. Ivankiv Y.T., Mateshuk-Vatseba L.R. Morphologichni osoblyvosti matky v normi ta pry patolohii. *Ukrainskij zhurnal medycyny, biologii ta sportu*. 2018 Dec 21; 1(17): 21-28.
10. Kolodny A., et al.: The prescription opioid and heroin crisis: a public health approach to an epidemic of addiction. *Annu. Rev. Public Health* 2015, 36:559-574.
11. Lemesh A.V., Volchkevich D.A. Vaskulyarizatsiya matki pri beremennosti v norme i patologii. *Materialy nauch.-prakt. konf. Vesenniye anatomicheskiye chteniya*; 2016 May 27; Grodno. Grodno: GrGMU; 2016. s. 111-114 [Russian].
12. Lysenko O.V., Rozhdestvenskaya T.A. Izmereniye obyema endometriya v diagnostike giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Vestnik VGMU*. 2013;12(1):44-49 [Russian].
13. Massaly N., Morón J.A. Pain And Opioid Systems, Implications In The Opioid Epidemic. *Curr Opin Behav Sci*. 2019 Apr; 26:69-74. doi: 10.1016/j.cobeha.2018.10.002
14. Nozdrachev A.D., Polyakov E.L. Anatomiya kryssa. SPb.: Lan; 2001. 464 s [Russian].
15. O'Connor G, McMahon G. Complications of heroin abuse. *Eur. J. Emerg. Med*. 2008; 15 (2): 104-106.
16. Organization WH. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. New York: World Health Organization; 2009.
17. Ovcharuk E.A. Khronicheskiy autoimmunnyy endometrit kak odna iz glavnykh prichin narusheniya reproduktivnoy funktsii (obzor literatury). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Internet]. 2013 [cited 2018 Jul 03];1. Retrieved from: https://elibrary.ru/download/elibrary_21055809_55675332.pdf. [Russian]
18. Rakesh L, Koushik Sinha D, Swati K. Substance use in women: current status and future directions. *Indian Journal of Psychiatry*. 2015; 57(2).
19. Silina T.M. Vikovi morfofunktsionalni osoblyvosti yaiechnykh, matky i matkovykh trub v normi ta pid vplyvom estrogeniv v eksperymenty [avtoref. dysertatsii]. Kyiv: Nats. med. un-t im. O. O. Bohomoltsia, 2005. 34 s [Ukrainian].
20. Timor-Tritsch IE, Haynes MC, Monteagudo A, Khatib N, Kovács S. Ultrasound diagnosis and management of acquired uterine enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformations. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):731.e1-731.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.024.
21. Viyevs'kyi AM, Zhdanova MP, Sydyak SV. Natsional'nyy zvit shchodo narkotychnoy situatsiyi (dani 2010 roku) dlya Yevropeys'koho monitorynhovoho tsentru z narkotykhiv ta narkotychnoy zalezhnosti. *Ukrayina. Tendentsiyi rozvytku, pohlyblennyi ohlyad z obranykh tem*. Kyiv: 2011. 96 s.
22. Wade R.V., Bliss S.A. Diagnostic Ultrasonography in Gynecology. *Glob. libr. women's med*. [Internet]. 2008 [cited 2018 Jul 19]; Retrieved from: https://www.glowm.com/section_view/heading/Diagnostic%20Ultrasonography%20in%20Gynecology/item/75. doi: 10.3843/GLOWM.10075
23. World Drug Report 2018 (United Nations publication, Sales No.E.18.XI.9) [Internet]. 2018. Retrieved from: <https://www.unodc.org/wdr2018>.