

УДК 611.842.5 – 018:615.212.7] – 019

Л.Р. МАТЕШУК-ВАЦЕБА, У.Є. ПІДВАЛЬНА, Г.М. ДМИТРІВ, Х.А. КИРИК

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії, Львів***ВПЛИВ ОПІОЇДУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ВІЙКОВИХ ВІДРОСТКІВ ОЧНОГО ЯБЛУКА В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

В статті наведено нові дані щодо зміни ультраструктурної організації війкових відростків очного яблука статевозрілих білих щурів-самців за умов впливу опіоїду впродовж різних термінів. Встановлено кореляцію між тривалістю введення налбуфіну і глибиною змін ультраструктурної організації судинної оболонки очного яблука в експерименті. Результати дослідження є морфологічним підґрунтям безпечного застосування налбуфіну впродовж двох тижнів. За умов чотиритижневого введення опіоїду виявлено зміни ультраструктури судинної оболонки очного яблука щура, які після двотижневого припинення застосування препарату частково компенсовані. Шеститижневе введення опіоїду зумовлює незворотні деструктивні зміни судинної оболонки очного яблука щура, що проявляється дедиференціацією тканин і клітин високоорганізованих структур війкових відростків, заміна їх на малодиференційовані елементи сполучної тканини. Результати роботи можуть слугувати основою для подальшого пошуку оптимальних методів корекції змін ультраструктури органів, зумовлених довготривалим застосуванням опіоїдів.

**Ключові слова:** очне яблуко, ультраструктура, війкові відростки, опіоїд, експеримент

**Вступ.** Актуальною проблемою сучасної медицини є вивчення впливу різних фармацевтичних засобів на структуру органів [6, 7, 12]. У клінічній практиці все частіше застосовуються опіоїди та опіати [11, 13]. Проте у фаховій літературі трапляються лише поодинокі публікації щодо впливу опіоїдів на структурну організацію тимуса [3–5], лімфатичних вузлів [2], органа зору [9, 10], мозочка [1]. Залишається відкритим питання про тривалість безпечного застосування опіоїдів.

**Мета дослідження.** Встановити особливості ультраструктури судинної оболонки очного яблука за умов введення опіоїду та обґрунтувати ризики довготривалого використання налбуфіну.

**Матеріали і методи.** Дослідження виконані на 24 статевозрілих білих щурах-самцях, віком 4,5–6,5 місяця і масою тіла 130–250 г.

Експериментальні тварини розподілено на три групи: першій групі піддослідних тварин (5 щурів) вводили внутрішньом'язово налбуфін впродовж 2 тижнів (I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг); другій групі піддослідних тварин (5 щурів) вводили внутрішньом'язово налбуфін впродовж 4 тижнів (I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг, IV тиждень – 25 мг/кг); третій групі піддослідних тварин (5 щурів) вводили внутрішньом'язово налбуфін впродовж 6 тижнів (I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг, IV тиждень – 25 мг/кг, V тиждень – 30 мг/кг, VI тиждень – 35 мг/кг) [8]. Забір матеріалу щоразу проводили через 2 тижні після припинення введення препарату. Контролем слугували 9 білих щурів, яким вводили фізіологічний розчин.

При виконанні роботи використовували метод електронної мікроскопії. Тварина виводилася з експерименту шляхом передозування внутрішньо-

очеревинного наркозу з використанням тіопенталу натрію (з розрахунку 25 мг/кг). Відразу після смерті тварини здійснювався забір і стандартне проведення матеріалу для електронної мікроскопії. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікромомі УЖТП–3 за допомогою скляних ножів. Для дослідження відбирали стрічки зрізів сріблястого або ніжно-цитринового кольору. Зрізи контрастували спочатку у 2% розчині ураніацетату, а потім – цитрату свинцю. Вивчення і фотографування матеріалу проводили з допомогою мікроскопа УЕМВ–100 К при напрузі прискорення 75 кВ і збільшеннях на екрані мікроскопа  $\times 1000$ – $124000$ .

Усіх тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерименти проведені у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986 р.), Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Встановлено, що під впливом опіоїду найглибші зміни ультраструктури відбуваються у війкових відростках судинної оболонки очного яблука. При введенні налбуфіну впродовж двох тижнів із наступним двотижневим припиненням зміни ультраструктури війкових відростків незначні і пов'язані з перебудовою їх клітин та органел в напрямку інтенсивного відновлення капілярів, базальної мембрани, епітелію. У верхівках війкових відростків, як і в контролі, виявлено капіляри звичайного діаметра, в цитоплазмі ендотеліоцитів багато рибосом та полісом, юних мітохондрій, ядра значної

електронної щільності, містять випини (рис.1). До стінки капілярів щільно прилягає базальна мембрана. подекуди виявлено фрагменти цитоплазми в зоні ендотелію, тоді як інша частина цитоплазми разом з ядром, який розпадається шляхом прямого поділу, міститься в системі базальної мембрани. Ендотеліоцити гемокапілярів проміжної частини та основи війкових відростків за будовою аналогічні як у контролі, але вони незначно ущільнені, клітини їх містять більше рибосом та полісом. Епітеліальні клітини верхівок війкових відростків практично незмінні, проте в ділянках епітеліоцитів, що прилягають до базальної мембрани, виявляються багато електронно-щільних клітин, які знаходяться в стані інтерфази. В проміжній частині війкових відростків ультраструктурна організація епітеліоцитів незмінена, тут виявлено клітини середньої електронної щільності, які знаходяться в стані високої спеціалізації, про що свідчать добре розвинена апікальна складчастість плазмолемми, вкрита базальним шаром, що контактує із задньою камерою ока. Проте в ділянках, що прилягають до основи війкових відростків, виявляються елементи структур, які інтенсивно розпадаються і лише своїми контурами вказують на сполучнотканинне походження.

В епітелії основи війкових відростків виявлено клітини, характерні для норми. Проте існуюче тут співвідношення клітин зміщене в бік переважання

частки «темних» малодиференційованих і «світлих», які перебувають на етапі диференціації до проміжних високоспеціалізованих форм. «Темних» високодиференційованих клітин у стані розпаду майже не виявлено.

Через шість тижнів експерименту (чотиритижневе введення налбуфіну з наступною двотижневою відміною) виявлено зміни у всіх складових елементах війкових відростків. Особливо глибокі деструктивні зміни відбуваються у судинах війкових відростків. Спостерігається різке розширення гемокапілярів і стоншення їх стінки. З'єднання ендотеліоцитів менш тісні, базальна мембрана розпушена і перервана, в гемокапілярах переважають середньої електронної щільності «проміжні» в стані інтерфази і електронної щільності «темні» в стані розпаду клітини. В «проміжних» ендотеліоцитах наявна велика кількість лізосом, комплекс Гольджі гіпертрофований, виявлено окремі гігантські мітохондрії. «Темні» ендотеліоцити виступають у просвіт судин. Їх цитоплазма містить багато преципітатів і коагулятів, система внутрішніх мембран розпушена і зруйнована. Від зовнішніх шарів таких клітин відриваються окремі фрагменти і виходять у просвіт судин (рис. 2). У просвіті гемокапілярів виявлено гіпагрегацію еритроцитів, їх гемоліз, а також еритроцити неправильної форми та злипання еритроцитів з ендотеліоцитами.

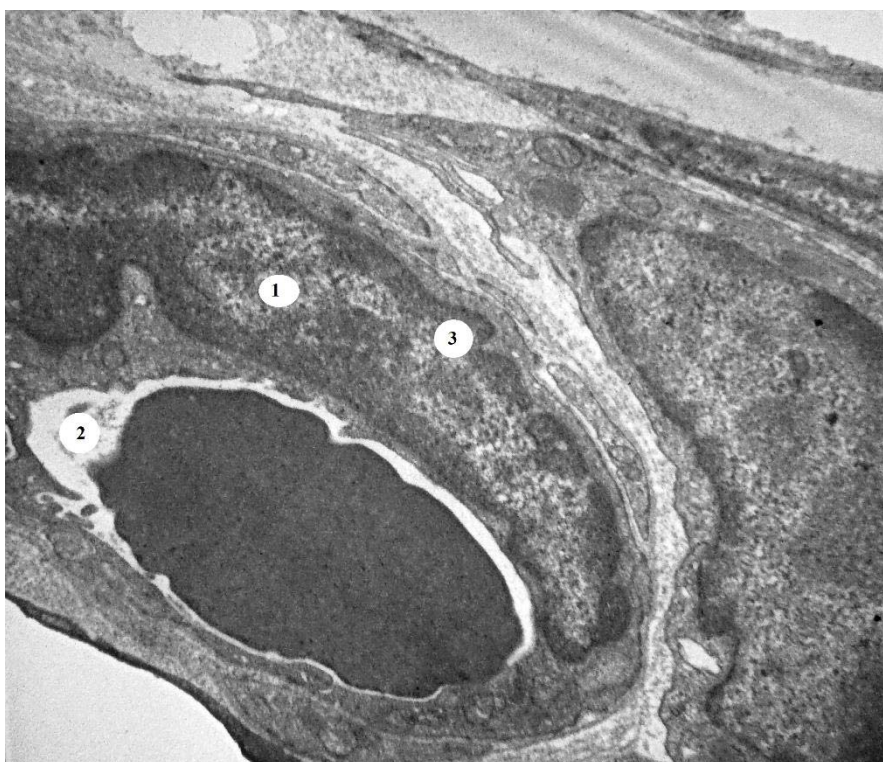


Рис. 1. Гемокапіляр війкового відростка судинної оболонки очного яблука білого щура-самця через два тижні введення налбуфіну з наступною двотижневою відміною. 1 – ядро ендотеліоцита; 2 – просвіт гемокапіляра; 3 – випин ядерної оболонки. Електронна фотографія. Зб. х 4000.

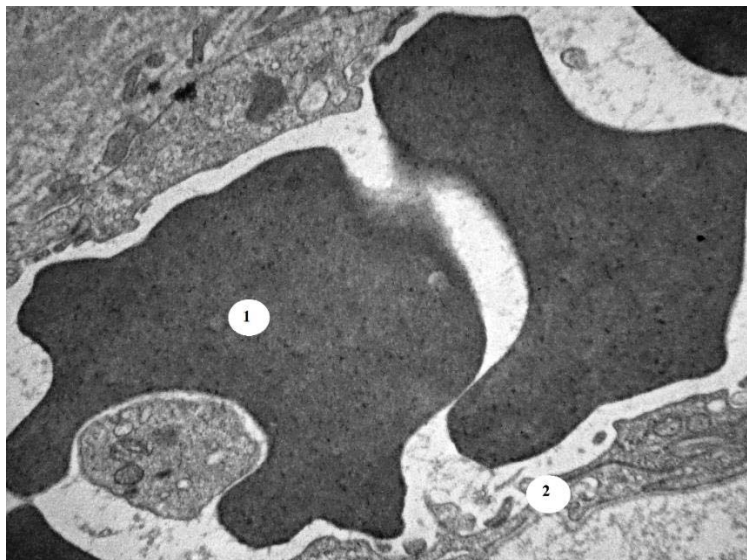


Рис. 2. Просвіт венули війкового відростка очного яблука білого щура-самця через чотири тижні введення налбуфіну з наступною двотижневою відміною. 1 – скупчення еритроцитів; 2 – деструктурована стінка венули. Електронна фотографія. 36. x 4000.

Через вісім тижнів експерименту (шеститижневе введення налбуфіну з наступною двотижневою відміною) поверхні шари верхівок війкових відростків ущільнені, переважно відсутні війкові бруньки. В складі війкових відростків виявлено незначну кількість збережених епітеліоцитів середньої електронної щільності, але і в них спостерігається багато лізосом, аутофаголізосом, особливо в ділянках, що прилягають до базального шару, який теж розпушений і часто випинається в просвіт задньої камери ока. Переважно поверхні шари таких клітин дезорганізовані з наявністю елементів мукоїдного набухання. В проміжній частині війкових відростків виявлено розпад епітелію, що підтверджується наявністю великої кількості зруйнованих «темних» епітеліоцитів (рис. 3) та малої кількості «темних» малодиференційованих клітин, які теж

знаходяться на стадії розпаду, що супроводжується утворенням ниток амілоїду. Виявлено також і «світлі» епітеліоцити, що знаходяться на етапі утворення складок, характерних для контролю, проте цей процес не прямує до спеціалізації, оскільки не виявлено форм «проміжних» високодиференційованих клітин. Навпаки, такі «світлі» клітини мають гіпертрофований комплекс Гольджі, багато лізосом, аутофаголізосом, вакуолі. Система їх внутрішніх мембран розпушена. В основі війкових відростків електронна щільність епітеліоцитів незначна, спостерігається вакуолізація і розпад клітин з наступним потраплянням їх в просвіт задньої камери ока. В збережених елементах базальної мембрани виявлено лейкоцити. Спостерігаються також вогнища клітин низького ступеня диференціації. Ці клітини мають великі ядра і вузький обвід цитоплазми.



Рис. 3. Ультраструктура епітеліоцита війкового відростка очного яблука білого щура-самця через шість тижнів введення налбуфіну з наступною двотижневою відміною. 1 – ядро епітеліоцита; 2 – вакуолізація епітеліоцита. Електронна фотографія. 36. x 4000.

**Висновки.** Встановлено зв'язок між тривалістю введення налбуфіну і глибиною змін ультраструктурної організації судинної оболонки очного яблука в експерименті. Результати дослідження є морфологічним підґрунтям безпечного застосування налбуфіну впродовж двох тижнів. За умов чотиритижневого введення опіюду виявлено зміни ультраструктури судинної оболонки очного яблука щура, які після двотижневого припинення застосування препарату

частково компенсовані. Шеститижневе введення опіюду зумовлює незворотні деструктивні зміни судинної оболонки очного яблука щура, що проявляється явищами дезорганізації як ендотеліальних, так і епітеліальних клітин війкових відростків.

Результати роботи можуть слугувати основою для подальшого пошуку оптимальних методів корекції змін ультраструктури органів, зумовлених довготривалим застосуванням опіюдів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бекесевич А.М. Морфометричний аналіз ангіоархітекτονіки кори мозочка за умов впливу опіюду / А.М. Бекесевич // Світ медицини та біології. — 2014. — № 4 (46). — С. 68—71.
2. Валько О.О. Зміни паренхіми клубових лімфатичних вузлів білих щурів при тривалому опіюдному впливі та через один тиждень після його відміни / О.О. Валько // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — 2017. — Вип. 1 (55). — С. 5—10.
3. Гарапко Т.В. Структурні зміни мозкової речовини часточок тимуса білих щурів при шеститижневій дії опіюду налбуфіну / Т.В. Гарапко // Проблеми клінічної педіатрії. — 2016. — № 1—2 (31—32). — С. 19—25.
4. Головацький А.С. Структурні зміни тимуса при дії на організм опіюду / А.С. Головацький, Т.В. Гарапко // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — 2017. — Вип. 1 (55). — С. 15—21.
5. Головацький А.С. Закономірності структурно-функціональних змін судин тимуса при довготривалій дії опіюду / А.С. Головацький, Т.В. Гарапко // Проблеми клінічної педіатрії. — 2017. — № 1—2 (35—36). — С. 94—102.
6. Логаш М.В. Зміни біохімічних показників крові щура при інтоксикації опіюдами в динаміці перебігу експерименту / М.В. Логаш, П.Б. Покотило, Ю.М. Федевич, Ю.Я. Кривко // Клінічна та експериментальна медицина. — 2014. — № 2. — С. 63—64.
7. Новицький І.Я. Токсичне ураження зорових нервів внаслідок тривалого прийому левоміцетину на тлі наркотичної залежності від кодтерпіну / І.Я. Новицький, Н.Я. Якимів, О.М. Єрохова [та ін.] // Офтальмологічний журнал. — 2012. — № 3. — С. 43—45.
8. Пат. №76564 У країна, МПК А 61 К 31/00 Спосіб моделювання фізичної опіюдної залежності у щурів/ заявники: Онисько Р.М., Пальтов С. В., Фік В. Б., Вільхова І. В., Кривко Ю. Я., Якимів Н. Я., Фіткало О.С.; патентовласник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. — №u201207124; заявл. 12.06.2012; опубл. 10.01.2013, Бюл. № 1.
9. Якимів Н.Я. Морфологическая характеристика структур радужно-роговичного угла крыс на разных сроках действия и на ранних сроках после отмены экспериментального опиоидного влияния / Н.Я. Якимів // Офтальмология. Восточная Европа. — 2014. — № 2. — С. 89—97.
10. Якимів Н.Я. Ультраструктурна характеристика структур райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів після опіюдного впливу / Н.Я. Якимів // Світ медицини та біології. — 2014. — № 2. — С. 185—188.
11. Bailey C.P. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence / C.P. Bailey, M. Connor // Curr. Opin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 5, № 1. — P. 60—68.
12. Experimental model of ocular hypertension in the rat: study of the optic nerve capillaries and action of hypotensive drugs / D. Florentina, A. Villena, L. Vidal [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2010. — Vol. 51, № 2. — P. 946—951.
13. Maremmani I. Affective temperaments in heroin addiction / I. Maremmani, M. Pacini, D. Popovic // J. Affect. Disord. — 2009. — Vol. 117 (3). — P. 186—192.

L.R. MATESHUK-VATSEBA, U.Ye. PIDVALNA, H.M. DMYTRIV, Kh.A. KYRYK

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Normal Anatomy, Lviv*

### THE INFLUENCE OF OPIOID ON THE ULTRASTRUCTURAL ORGANISATION OF EYE-BALL CILIARY PROCESS IN EXPERIMENT

The data regarding the changes going on in the ultrastructural organization of eye-ball ciliary process of rats caused by different time period use of opioid is given in the article. The correlation between the time line of nalbuphine administration and the profound changes of uveal tract ultrastructural organization has been established in the experiment. The research outputs serve a morphologic basis for the safe use of nalbuphine during a two week period. A four week opioid administration has caused the changes of rat uveal tract organizational structure that can be partly compensated in two weeks after the drug discontinuation of drug. A six week opioid course of use has resulted in the irreversible destructive changes of rat uveal tract manifesting as the dedifferentiation of tissues and cells of eye-ball highly organized structures and their substitution by less differentiated elements of conjunctive tissue. The study results might be the foundation for the further search of optimal correction methods applied for changing the ultrastructure caused by a long term opioid administration.

**Key words:** eyeball, ultrastructure, ciliary process, opioid, experiment

Стаття надійшла до редакції: 29.08.2017 р.