

УДК: 611.843.1:615.212.7]-08''430.2''

Пальтов Е. В., Кривко Ю. Я.

**ПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ШАРАХ СІТКІВКИ ЧЕРЕЗ
ВІСІМ ТИЖНІВ ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ****Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького (м. Львів)**

orelmasha@ukr.net

Результати статті відповідають плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є частиною науково-дослідної теми кафедри нормальної анатомії «Структурна організація, ангіоархітекtonіка та антропометричні особливості органів у внутрішньо та позаутробному періодах розвитку, за умов екзо- та ендопатогенних факторів» (№ державної реєстрації 0115U000041), яка виконується впродовж 2015-2019 рр.

Вступ. Велика кількість вітчизняних та зарубіжних статей висвітлює питання, що присвячене проблемам неконтрольованого вживання сильнодіючих препаратів [1,2,10,12]. В цих публікаціях детально характеризуються аспекти щодо немедичного безконтрольного вживання опіоїдів різного походження (природнього та штучно синтезованого сурогату) [1,2,10], з висвітленням статистичних даних щодо віку та статі наркозалежних [1,2,10,12].

Ряд публікацій патоморфологічного характеру висвітлюють питання щодо зміни в органах та системах організму при експериментальному вживанні опіоїдних анальгетиків у високих дозах впродовж короткотривалого періоду [3,4,5,9,13,14], та плавність наростання патоморфологічних проявів при експериментальному довготривалому вживанні опіоїдних анальгетиків у терапевтичних дозах [6,7,15,16,17,18].

Виявлення ознак патології як наслідок опіоїдного впливу в майбутньому дозволить своєчасно застосувати заходи профілактичного та лікувального напрямку.

Тому, вважаємо, що дане дослідження є актуальним як з точки зору експериментального та морфологічного дослідження, так і з практичної точки зору.

Мета дослідження. Метою проведення нашого експериментального опіоїдного впливу було вивчення динаміки наростання плавності та глибини патоморфологічних проявів у шарах сітківки з початком виникнення проявів опіоїдної ангіо- та нейроретинопатії в експерименті на віддалених термінах.

Об'єкт і методи дослідження. Матеріалом дослідження слугували статеві зрілі, безпородні щури-самці в кількості 20-ти тварин, масою 230 г, віком 5 місяців. Тваринам проводили ін'єкції препарату налбуфін дом'язово, щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу (10-11 година ранку) впродовж 56 діб. Початкова доза налбуфіну впродовж перших 2-х тижнів становила 0,212 мг/кг, наступних 2-х (II-IV тижня) – 0,225 мг/кг, продовж (IV-VI тижня) – 0,252 мг/кг, а в продовж (VI-VIII тижня) – 0,260 мг/кг. Таким

чином, створювали умови хронічного опіоїдного впливу [8].

Тварини поділені на 2 групи. 1-а група тварин отримувала налбуфін протягом 56 діб з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 8 тижня експериментального опіоїдного впливу); 2-а група контрольна, яка протягом 56 діб отримувала ін'єкції фізіологічного розчину дом'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), Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Комісії 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), (протокол № 2 від 20 лютого 2012 року). Перед проведенням забору прижиттєво матеріалу тварин присипляли внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію (з розрахунку 25 мг/1кг). Як матеріал для мікроструктурного дослідження використали очні яблука щурів отримані методом посмертної енуклеації з подальшим врахуванням збереження топографічного співвідношення оболонок ока. Виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм. Гістологічні препарати готували за загальноприйнятою методикою з використанням барвника гематоксилину, еозину та азану за методом Гайденгайна [11]. Мікроскопічні дослідження та фотографування препаратів здійснювали за допомогою мікроскопа МБІ – 1 і цифровим фотоапаратом Nikon D 3100.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведеного нами мікроскопічного дослідження структурної організації шарів сітківки щура через вісім тижнів опіоїдного впливу ядра деяких клітин пігментного епітелію (I) лізовані. Цитоплазма таких епітеліоцитів нерівномірно набрякла, просвітлена, розпадається на окремі грудки. Візуалізується набряк базальної мембрани, яка залишається цілісною, але неоднорідна, розпушена. Між пігментним епітелієм та фотосенсорним шаром нагромаджується еозинофільна маса. Подекуди фотосенсорний (II) шар звужений, межі між зовнішніми і внутрішніми ділянками фотосенсорних клітин нечіткі. Зовнішні

ділянки фото сенсорних клітин просякнуті еозинофільною при зафарбуванні азаном фіолетово-синьою, оптично щільною масою. Ядра поодинокіх фотосенсорних клітин переміщуються у фотосенсорний шар, як це показано на **рисунку 1**.

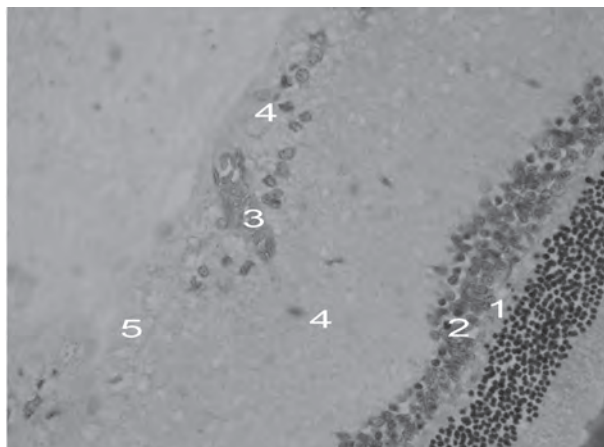


Рис. 1. Сітківка щура через вісім тижнів введення опію. Заб. азаном. Зб.: x 400. 1 – переміщення ядер фоторецепторних клітин у зовнішній сітчастий шар; 2 – пікнотичне ядро у внутрішньому ядерному шарі; 3 – розширений капіляр, еритроцити розміщені у декілька рядів, розміщені у вигляді «монетних стовпчиків» (стаз); 4 – набряк внутрішнього сітчастого та гангліонарного шарів; 5 – мікрокістозна порожнина у нервоволокнистому шарі.

Через вісім тижнів опіювального впливу зовнішній пограничний (III) шар без проявів патологічних змін. Через вісім тижнів опіювального впливу зовнішній ядерний (IV) шар має нерівномірну товщину, містить неправильної форми, зморщені (пікнотичні) ядра. Трапляються досить великі без'ядерні зони. Зовнішній сітчастий (V) шар має неоднакову товщину, розпушений, як це видно на **рисунках 2 та 3**.

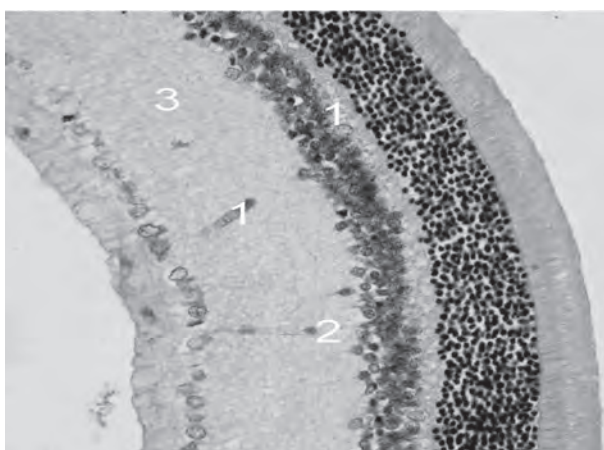


Рис. 2. Сітківка щура через вісім тижнів введення опію. Заб. азаном. Зб.: x 400. 1 – розширення капілярів внутрішнього ядерного та внутрішнього сітчастого шарів; 2 – переміщення ядер амакринових клітин та ядер радіальних гліоцитів у внутрішній сітчастий шар; 3 – набряк зовнішнього сітчастого шару.

У зовнішній сітчастий шар переміщується значна кількість ядер фотосенсорних клітин, а подекуди ядра біполярних клітин. На межі внутрішнього ядер-

ного шару з зовнішнім сітчастим шаром трапляються просвітлення, з формуванням невеликих мікрокіст. Капіляри, що розташовані на межі з внутрішнім сітчастим шаром мають збільшені, переповнені кров'ю просвіти.

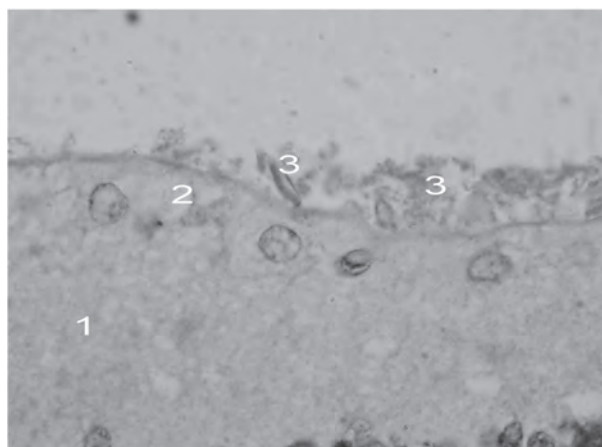


Рис. 3. Сітківка щура через вісім тижнів введення опію. Заб. азаном. Зб.: x 1000. 1 – мікрокістозна порожнина у нервоволокнистому шарі; 2 – нагромадження зернистої маси на поверхні внутрішнього пограничного шару; 3 – еритроцити на поверхні внутрішнього пограничного шару.

Контури внутрішнього ядерного (VI) шару нечіткі. В окремих ділянках сітківки у внутрішньому ядерному шарі залишаються збереженими 2-3 ряди ядер, навколо яких є значні проміжки. Капіляри, що розташовані на межі з зовнішнім сітчастим шаром, розширені, переповнені кров'ю. Виявлено ділянки з явищами перичелюлярних набряків у внутрішньому ядерному шарі, як це видно на **рисунках 4, 5, 6, 7**.

Більшість судин внутрішнього сітчастого (VII) шару мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю, як це показано на **рисунках 8, 9, 10**. Еритроцити в просвітах капілярів розміщені у декілька рядів, склеюються. В таких ділянках виявлено набряк цього шару, а також значну кількість світлих порожнин, лімфоцитів та ядер радіальних гліоцитів.

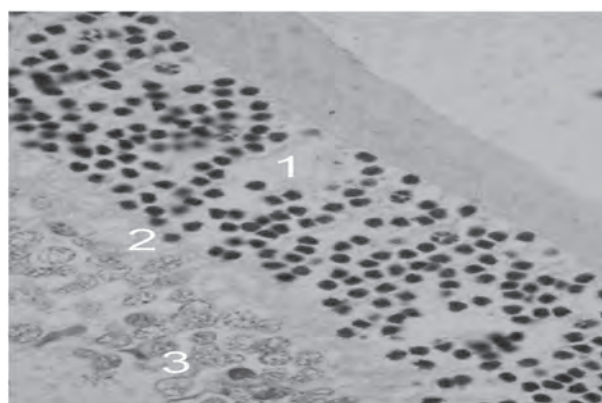


Рис. 4. Сітківка щура через вісім тижнів введення опію. Заб. азаном. Зб.: x1000. 1 – без'ядерні зони у зовнішньому ядерному шарі, пікноз клітин; 2 – мікрокістозна порожнина у зовнішньому сітчастому шарі; 3 – перичелюлярний набряк у внутрішньому ядерному шарі.

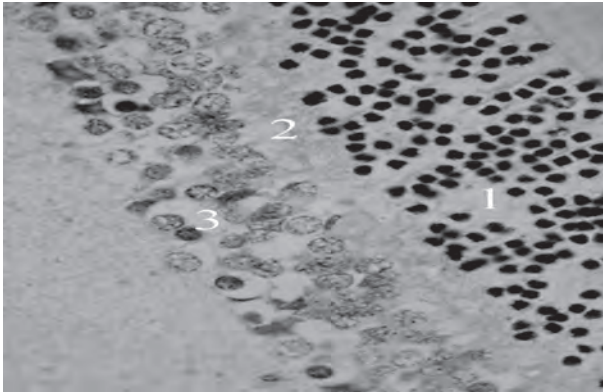


Рис. 5. Сітківка щура через вісім тижнів введення опію. Заб. азаном. Зб.: x1000. 1 – без'ядерні зони у зовнішньому ядерному шарі; 2 – мікрокістозна порожнина у зовнішньому сітчастому шарі; 3 – пікнотичні ядра у зовнішньому та внутрішньому ядерних шарах.

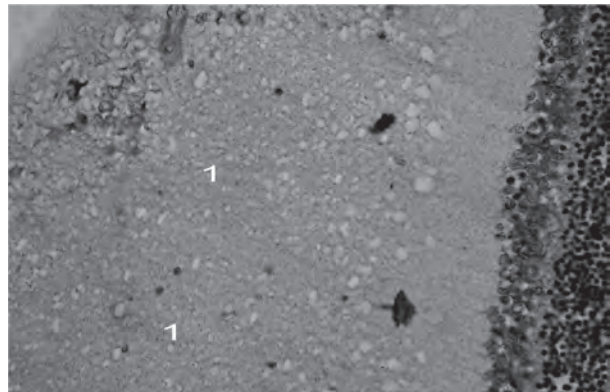


Рис. 8. Сітківка щура через вісім тижнів введення опію. Заб. азаном. Зб.: x400. 1 – набряк внутрішнього сітчастого шару.

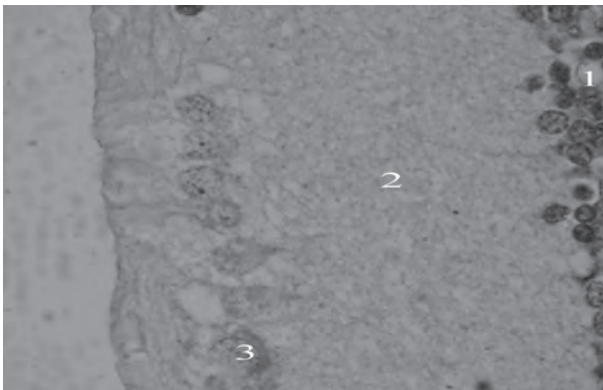


Рис. 6. Сітківка щура через вісім тижнів введення опію. Заб. азаном. Зб.: x1000. 1 – перицелюлярний набряк у внутрішньому ядерному шарі; 2 – набряк зовнішнього сітчастого шару; 3 – некротично змінена гангліонарна клітина.



Рис. 9. Сітківка щура через вісім тижнів введення опію. Заб. азаном. Зб.: x400. 1 – розширений капіляр у набряклому внутрішньому сітчастому шарі з каріопікнозом в гангліонарній клітині.

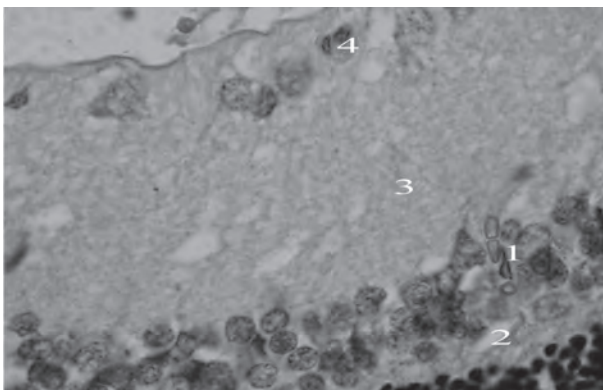


Рис. 7. Сітківка щура через вісім тижнів введення опію. Заб. азаном. Зб.: x1000. 1 – розширений капіляр внутрішнього ядерного шару; 2 – мікрокістозна порожнина у зовнішньому сітчастому шарі; 3 – набряк внутрішнього сітчастого шару; 4 – некробіотичні зміни гангліонарної клітини та мікрокістозна порожнина у нервоволокнистому шарі.

Ядра гангліонарних (VIII) набувають неправильної форми, стають зморщеними. Деякі капіляри гангліонарного шару мають розширені просвіти, пе-

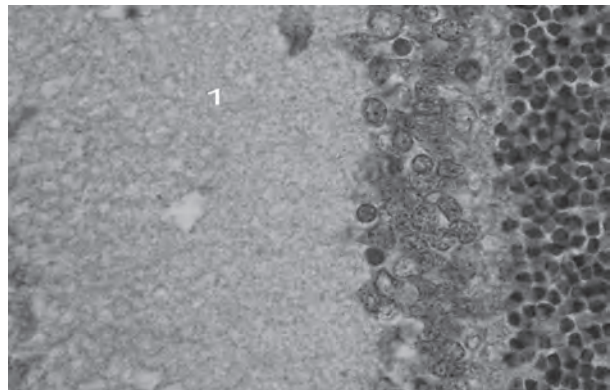


Рис. 10. Сітківка щура через вісім тижнів введення опію. Заб. азаном. Зб.: x1000. 1 – набряк внутрішнього сітчастого шару.

реповнені кров'ю, як це видно на **рисунок 11**. Спостерігаються явища проліферації ендотеліоцитів.

Судини, що розміщені на межі між нервоволокнистим (IX) та гангліонарним шарами, мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю, стінка судин нерівномірно потовщена, звивиста. Трапляються ознаки проліферації ендотелію, в деяких ділянках нервово-

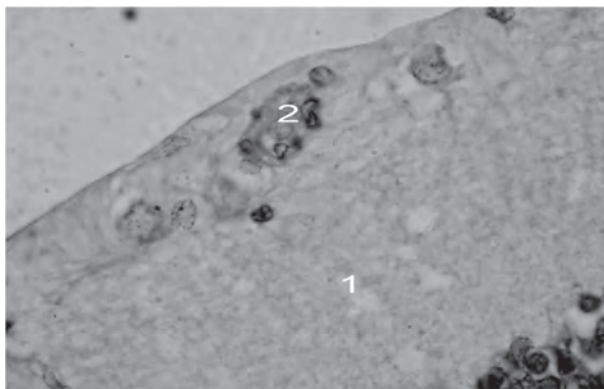


Рис. 11. Сітківка щура через вісім тижнів введення опію. Заб. азаном. Зб.: x1000. 1 – набряк внутрішнього сітчастого шару; 2 – розширений та переповнений капіляр гангліонарного шару.

волокнистого шару виявлено гліоз. У внутрішньому пограничному (X) шарі спостерігаються поодинокі крововиливи. Між внутрішнім пограничним шаром і

скловидним тілом нагромаджуються переважно еозинофільні, подекуди з базофільними включеннями зернисті маси.

Висновок. Через вісім тижнів експериментального впливу набуфіну виявлено глибокі зміни шарів сітківки, зокрема виявлено ознаки асептичного (серозного) ретиніту та ознаки некрозу нейроцитів.

Перспективи подальших досліджень. Патоморфологічні прояви в шарах сітківки через вісім тижнів експериментального опію впливу стануть морфологічним підґрунтям для подальшого вивчення глибини патоморфологічних проявів динаміки опію ангіо- та нейроретинопатії в експерименті на віддалених термінах. Отримані нами результати в подальшому можуть бути використані з метою проведення порівняльної характеристики, що стосується динаміки наростання патоморфологічних змін у шарах сітківки при короткотривалій, середньо- та довготривалій дії терапевтичних доз опію, що в подальшому дасть можливість розробити методи оптимальної корекції ангіо- та нейроретинопатій, що виникли в результаті опію впливу.

Література

1. Adrashkin A.P. Rol' serdechno-sosudistoy sistemy v tanatogeneze u opiynikh narkomanov vtoroy stadii / A.P. Adrashkin, I.V. Salomatin, B.F. Murashov [i dr.]. – М., 2003. – S. 18.
2. Внкв'кй А.М. «Зрhz narkotichnon' situatsiyn v Ukraїn 2012 (dann 2011 roku)» / А.М. Внкв'кй, М.Р. Zhdanova, S.V. Sidiyak, V.S. Beznogikh, A.H. Grishchenko, K.H. Lepekha, K.A. Matvkkva-Kukurudz, S.P. Taran, L.V. Turchenko, Yu.B. Yudin. – Кїв, 2012. – 25 s.
3. Vnl'khova H.V. Morfolognchnn zmnї nirkovogo tnl'tsya pri dvo-, chotiri- ta shestitizhnevomu vplivn nalbufinnu (yeksperimental'ne dosidzhennya) / H.V. Vnl'khova // Ukraїns'kiy medichniy al'manakh. – 2014. – Tom 12, № 1. – S. 13-16.
4. Logash M.V. Deyakn aspekti hstornї ornatn v kontekstn suchasnikh problem narkozalezhnostn / M.V. Logash, P.B. Pokotilo // Vnshnik problem vnlodnї ta meditsini. – 2013. – Vip. 4, T. 1 (42). – S. 129-131.
5. Onis'ko R.M. Mnkrostrukturna organhzatsnya tkanin yazika na 28 dobu pnslya vndmnї ornonda / R.M. Onis'ko, H.O. Onis'ko // Novini stomatolognї. – 2013. – № 3 (76). – S. 101-106.
6. Pal'tov K.V. Morfometrchnn zmnї sudinnon' obolonki ochnogo yabluka za umov vedennya ornondu (yeksperimental'ne dosidzhennya) / K.V. Pal'tov, V.B. Fnk, Yu.Ya. Krivko // Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine. – Lublin Republic of Poland. – April 2017. – S. 129-132.
7. Pal'tov K.V. Patomorfologchnn zmnї u sharakh sntknvki cherez shnst' tizhnny ornondnogo vplivu v yeksperimentn / K.V. Pal'tov, H.V. Chelpanova, V.B. Fnk, H.V. Vnl'khova, Kh.A. Kirik, Yu.Ya. Krivko // Svnt meditsini ta vnlodnї. – 2017. – № 2 (60). – S. 146-150.
8. Patent № 76565 Ukraїna. Sposnb modelyuvannya khronchnogo ornondnogo vplivu / Pal'tov K.V., Fnk V.B., Vnl'khova H.V., Onis'ko R.M., Fnt'kalo O.S., Krivko Yu.Ya.; zayavnik n patentovlasnik L'vns'kiy natsional'niy medichniy univrsitet nmenн Danila Galits'kogo; opubl. 10.01.2013, Byul. № 1.
9. Popik P.M. Morfometrchna kharakteristika zmnн lanok gemotmkrtsirkulyatornogo rusla rndshlunkovon' zalozi pnd vplivom nalbufinnu / P.M. Popik // Vnshnik Ukraїns'kon' medichnon' stomatologchnon' akademnї. – 2013. – T. 13, Vipusk 4. – S. 158-161.
10. Rakts'ka L.V. Tendentsnї roshirennya narkomannї v Ukraїn / L.V. Rakts'ka // Borot'ba z organhzovanoyu zlochinnnyu n koruptsnyku. – 2008. – S. 318.
11. Romeys B. Mikroskopicheskaya tekhnika / B. Romeys. – М.: Meditsina, 1953. – S. 71-72.
12. Treshchinskiy I.S. Nekotoryye voprosy narkomanii i toksikomanii na Ukraine [Tekst] / I.S. Treshchinskiy, L.A. Kharchenko, V.A. Usenko // Provizor. – 1998. – № 4. – S. 15-17.
13. Yakimn N.Ya. Mnkrostrukturna kharakteristika rayduzhno-rognvkovogo kuta ochnogo yabluka shchurnv pri ornondnomu vplivn / N.Ya. Yakimn, Yu.Ya. Krivko // Svnt meditsini ta vnlodnї. – 2013. – № 4. – S. 120-124.
14. Yakimn N.Ya. Ul'trastrukturna kharakteristika struktur rayduzhno-rognvkovogo kuta ochnogo yabluka shchurnv na 7-u, 14-u, 21-u, 28-u dobu ornondnogo vplivu / N.Ya. Yakimn // Ukraїns'kiy morfolognchniy al'manakh. – 2014. – № 2. – S. 28-31.
15. Paltov Y. Dynamics of occurrence of pathomorphological changes in retina layers at the end of the second week of opioid effect / Y. Paltov, Y. Kryvko, V. Fik, I. Vilkhova, Yu.R. Soguyko, K. Voitsenko, H. Ivasivka, M. Pankiv // Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. – 2017. – № 1. – P. 25 – 30.
16. Paltov Y. Dynamics of the onset of pathological changes in the retinal layers at the end of the first week of opioid exposure / Y. Paltov, Y. Kryvko, V. Fik, I. Vilkhova, Kh. Ivasivka, M. Pankiv, K. Voitsenko // Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. – 2016. – № 2. – P. 30-33.
17. Paltov Y. Morphological changes on the retina layers during twoweek effect of an opioid analgesic / Y. Paltov, Y. Kryvko, V. Fik, Yu. Soguyko, K. Voitsenko, H. Ivasivka, M. Pankiv // Natural Science Readings abstracts booc (May 18-21, 2017, Bratislava). – P. 79-80.
18. Paltov Y. Pathomorphological manifestations in the retina layers during one - week of opioid analgesic exposure / Y. Paltov, Y. Kryvko, V. Fik, I. Vilkhova, Kh. Ivasivka, M. Pankiv, K. Voitsenko // Natural Science Readings abstracts booc (May 19-22, 2016, Bratislava). – P. 25-27.

УДК: 611.843.1:615.212.7]-08''430.2''

ПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ШАРАХ СІТКІВКИ ЧЕРЕЗ ВІСІМ ТИЖНІВ ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Пальтов Е. В., Кривко Ю. Я.

Резюме. У представленій нами роботі була поставлена мета вивчити патоморфологічні прояви ангіо- та нейроретинопатій в результаті хронічного впливу терапевтичних доз опіоїдного анальгетика. Поставлена мета була досягнута за допомогою використання гістологічної методики візуалізації сітківки. Гістологічні препарати готували за загальноприйнятими методиками з використанням барвників гематоксилін, еозин, та (азан) за методикою Гайденгайна.

Результати дослідження у майбутньому дозволять сформувати патоморфологічну базу, яка може бути використана з метою проведення порівняльної характеристики. Щодо процесів динаміки наростання патоморфологічних змін у шарах сітківки під час короткотривалого та довготривалого впливу малих доз опіоїдів. Вказане вище в подальшому надасть можливість розробити методи оптимальної корекції ангіо- та нейроретинопатій, які виникли в результаті опіоїдного впливу.

Ключові слова: опіоїд, сітківка.

УДК: 611.843.1:615.212.7]-08''430.2''

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛОЯХ СЕТЧАТКИ ЧЕРЕЗ ВОСЕМЬ НЕДЕЛЬ ОПИОИДНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Пальтов Е. В., Кривко Ю. Я.

Резюме. В представленной нами работе была поставлена цель изучить патоморфологические проявления ангио- и нейроретинопатий в результате хронического воздействия терапевтических доз опиоидного анальгетика. Поставленная нами цель была достигнута при помощи использования гистологической методики визуализации сетчатки. Гистологические препараты которые были изготовлены на основании общепринятых методик с использованием красителей гематоксилин, эозин и (азан) по методике Гайденгайна.

Результаты исследования позволят в будущем сформировать патоморфологическую базу, которая может быть использована с целью проведения сравнительной характеристики процессов динамики нарастания патоморфологических изменений в слоях сетчатки при кратковременном и продолжительном воздействии малых доз опиоидов, что в дальнейшем даст возможность разработать методы оптимальной коррекции ангио- и нейроретинопатий, которые, возникают в результате опиоидного воздействия.

Ключевые слова: опиоид, сетчатка.

UDC: 611.843.1:615.212.7]-08''430.2''

PATHOLOGICAL CHANGES IN THE LAYERS OF THE RETINA AFTER EIGHT WEEKS OF OPIOID INFLUENCE AT THE EXPERIMENT

Paltov E. V., Kryvko Yu. Ya.

Abstract. In the represented work, the goal was to study the pathomorphological manifestations of angio- and neuroretinopathies as a result of the chronic influence of opioid analgesic therapeutic doses. Our goal was achieved by using the histological technique of retinal imaging.

The material of the study was sexually mature mongrel rats-males, in the number of 20 animals, weighing 230 g, the age of 5 months. The animals have been injected with Nalbuphine intramuscularly, daily, once a day in the same time interval (10-11 am) for 56 days. The initial dose of Nalbuphine for 2 weeks was 0.212 mg/kg, the following 2 (II-IV week) – 0.225 mg/kg, during (IV-VI week) – 0.252 mg/kg, and during (VI-VIII week) – 0.260 mg/kg. Thus, conditions for chronic opioid exposure were created.

Animals were divided into 2 groups. Group 1 of animals received Nalbuphine for 56 days with further collection of study material (end of 8-th week of experimental opioid exposure); 2-nd was group of control, which within 56 days received injections of physiological solution intramuscularly at the same period of time (10-11 am).

Histological preparations were made on the basis of conventional techniques using hematoxylin, eosin and azan by Heidenhain's method. Microscopic studies were carried out with the help of MBI-1 microscope and Nikon D 3100 digital camera.

As a result of our experimental study of the opioid analgesic Nalbuphine effects, it was found that it causes profound changes in the layers of the retina, namely, it leads to the appearance of signs of aseptic (serous) retinitis and leads to neurocytes necrosis.

Pathomorphological changes in the layers of retina after eight weeks of experimental opioid exposure will become the morphological basis for further study of the pathomorphological manifestations depth of the opioid angio- and neuropathy dynamics in the experiment at long-term effects.

The results obtained further, can be used as the purpose for making a comparative analysis of the increase in pathomorphological changes dynamics in the layers of retina for short-term, medium- and long-term use of therapeutic doses of opioids, that in the future will give the opportunity to develop methods for optimal correction of angio- and retinopathy that have arisen as a result of opioid exposure.

Keywords: opioid, retina.

Рецензент – проф. Шепітько В. І.
Стаття надійшла 02.08.2017 року