

Є.В. Пальтов<sup>1</sup>  
З.З. Масна<sup>1</sup>  
І.В. Челпанова<sup>1</sup>  
В.Б. Фік<sup>1</sup>  
М.В. Паньків<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
<sup>2</sup> КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова»  
Львів, Україна

Надійшла: 14.08.2023

Прийнята: 07.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.92-104>

УДК:617.7-02:615.212.7]-08-091.

## ВПЛИВ КОРЕКЦІЇ НА ДИНАМІКУ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ШАРАХ СІТКІВКИ ПРИ ОПОЇДНІЙ РЕТИНОПАТІЇ НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОПОЇДНОГО ВПЛИВУ

Paltov Ye.V. , Masna Z.Z. , Chelpanova I.V.  ✉, Fik V.B. , Pankiv M.V.  The effect of correction on the dynamics of pathomorphological changes in the layers of the retina in opioid retinopathy in the early stages of experimental opioid exposure.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Communal non-commercial enterprise «1 territorial medical association of the city of Lviv», Lviv, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** In specialized domestic and foreign literature, great importance is attached to the study of the retina and the processes of its structural changes under the influence of various factors and nosologies. However, the problem of correction of opioid retinopathy in subchronic periods of experimental opioid exposure still remains unsolved. **Objective.** The purpose of the study is to find out the features of the pathological changes in the layers of the retina and links of its hemomicrocirculatory bed in the subchronic period of correction of opioid retinopathy under experimental opioid exposure. **Methods.** The research material is sexually mature, outbred male rats in the amount of 34 animals, weighing 160 - 270 g, aged 4.5 - 7.5 months. Animals were injected intramuscularly with nalbuphine once a day. The initial dose of nalbuphine during the first 2 weeks was 0.212 mg/kg. The animals were removed from the experiment by an overdose of diethyl ether. Ultrastructural preparations were prepared according to the generally accepted method. Under the conditions of two-week administration of opioid followed by four-week withdrawal, degenerative changes were found in the pigment epithelium, outer and inner segments of photoreceptors, axons of the outer retinal layer, amacrine, bipolar and ganglion cells of the retina. Six weeks later, rats treated with opioids for two weeks and then withdrawn, followed by correction with pentoxifylline for four weeks, showed a general tendency toward improvement, manifested by minor degenerative changes in the pigment epithelium and destruction of the membranous discs of the outer segments of the photoreceptors. Six weeks later, hyperemia and perivascular edema in the choroidal vessels were found in rats treated with an opioid for two weeks, followed by continued opioid administration with pentoxifylline for four weeks. **Results.** The results of the study show that with a two-week opioid exposure, the most prognostically favorable indicators were in the group where complete withdrawal was carried out with subsequent correction with the drug pentoxifylline. It can also be concluded that during the correction of opioid retinopathy, it cannot be carried out with drugs of the antibradykinin group (pentoxifylline) without complete withdrawal of the opioid because this contributes to a sharp increase in pathomorphological manifestations in the layers of the retina and is a prognostically unfavorable moment.



**Key words:** retina, opioid, subchronic period, correction, rat.


### Citation:

Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV, Fik VB, Pankiv MV. [The effect of correction on the dynamics of pathomorphological changes in the layers of the retina in opioid retinopathy in the early stages of experimental opioid exposure]. Morphologia. 2023;17(3):92-104. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.92-104>

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

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

 Pankiv M.V. 0000-0002-3714-2577

✉ [ilona.med75@gmail.com](mailto:ilona.med75@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

## Вступ

Питання актуальності впливу препаратів опіоїдної групи на організм людини з кожним роком набирає все більшого значення, як свідчать дані вітчизняної літератури [1 - 4]. Вченими у фаховій медичній літературі висвітлюються питання опіоїдного впливу на експериментальному рівні на клітинному, тканинному, органному та організменному рівнях. Ці дослідження присвячені проблемі негативного впливу на тканини та органи в залежності від дози, частоти та терміну вживання. [5 -11].

Незважаючи, що у літературних джерелах присутні повідомлення про патоморфологічні зміни у ряді органів та систем на тлі опіоїдного впливу і, зокрема зміни структур, що стосуються органа зору [12 -18] і досі лишається нез'ясованим питання корекції проявів опіоїдної ретинопатії на ранніх термінах вживання препаратів опіоїдної групи в експерименті.

Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення змін у клітинних шарах сітківки у субхронічний період експериментального опіоїдного впливу та корекція цих змін.

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

## Матеріали та методи

Матеріалом дослідження слугували статево зрілі, безпородні шури – самці в кількості 34 - ри тварини, масою 160 - 270 г, віком 4,5 – 7,5 місяців. Тваринам проводили ін'єкції препарату налбуфін внутрішньо м'язово, щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу (10–11 година ранку) впродовж 42 діб. Початкова доза налбуфіну впродовж перших 2 – х тижнів становила 0,212 мг/кг, наступних 2 – х (II – IV тижня ) – 0,225 мг/кг, наступна (IV – VI тижня ) – 0,252 мг/кг. Таким чином, створювали умови хронічного опіоїдного впливу [19].

Тварини поділені на 5 груп. 1- а група тварин отримувала налбуфін впродовж 42 діб з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 6 тижня експериментального опіоїдного впливу); 2- а група контрольна, яка впродовж 42 діб отримувала ін'єкції фізіологічного розчину внутрішньо м'язово в одному проміжку часу (10 – 11 година ранку); 3- я група (2 тижні введення налбуфіну з подальшою його відміною на 4 тижні); 4- а група (2 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну); 5- а група (2 тижні введення опію з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну). Таким чином, створювали умови хронічного опіоїдного впливу [19]. Корекція проводилась на ранніх термінах де доза пентоксифіліну становила 2,857 мг/кг.

Усі тварини знаходились в умовах віварію і робота, що стосувалася питань утримання, до-

гляду, маркування та всі інші маніпуляції проводилися із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [Страсбург, 1985], «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики [Київ, 2001]. Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01. 11. 2000 року (протокол № 10 від 26.12. 2011 року). Як матеріал для ультраструктурного дослідження використали очні яблука щурів з врахуванням збереження топографічного співвідношення оболонок ока. Ультраструктурні препарати готували за загальноприйнятою методикою [20].

## Результати дослідження

Через шість тижнів експерименту у щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опію, а згодом впродовж чотирьох тижнів введення опію було проведено його відміну нами були виявлені помірні дегенеративні зміни в пігментному епітелії та фоторецепторах, а також дегенеративні зміни в амакринових та біполярних клітинах сітківки. Гемокапіляри власне судинної оболонки помірно розширені, цитоплазма ендотелію була дещо набухла, містила дрібні мікроевезикули. В ядрах пігментного епітелію незначно збільшувалась кількість гетерохроматину. Окремі ядра зміщуються в середні відділи цитоплазми. Базальна складчатість пігментного епітелію виражена помірно. Також у цитоплазмі пігментного епітелію візуалізуються чисельні, дещо розширені каналці гладкої ендоплазматичної сітки. В апікальних та середніх відділах цитоплазми нагромаджуються чисельні дрібні та середні фагосоми, що заповнені матеріалом середньої та високої електронної щільності (рис. 1).

В базальних відділах клітини візуалізувались набухлі мітохондрії з просвітленим матриксом та вкороченими кристами. Значна кількість дрібних фагосом нагромаджується в цитоплазмі апікальних мікроросинок та на апікальній поверхні пігментного епітелію. Ультраструктурні зміни у фотосенсорному шарі виражені помірно і характеризуються набуханням мембранних дисків, їх нещільним розташуванням в окремих фоторецепторах. У внутрішньому сегменті фоторецепторів ресструється набухання та просвітлення цитоплазми фоторецепторів, розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, набухання мітохондрій та просвітлення їх матриксу, вогнищева деструкція крист мітохондрій (рис. 2).

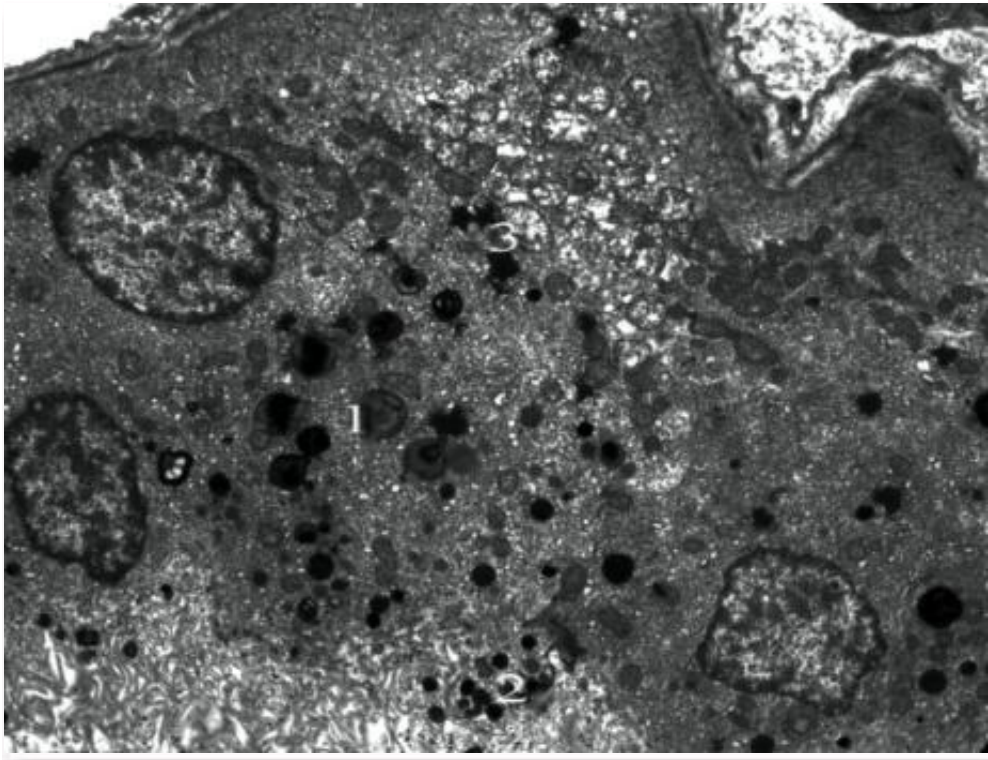


Рис. 1. Ультраструктура сітківки ока щура за умов двотижневого введення опію з подальшою чотиритижневою його відміною.  $\times 2200$ . 1 – збільшення кількості фагосом, що заповнені матеріалом середньої та високої електронної щільності в цитоплазмі пігментного епітелію; 2 – значна кількість дрібних фагосом в цитоплазмі апікальних мікроворсинок; 3 – набухання окремих мітохондрій та просвітлення їх матриксу.

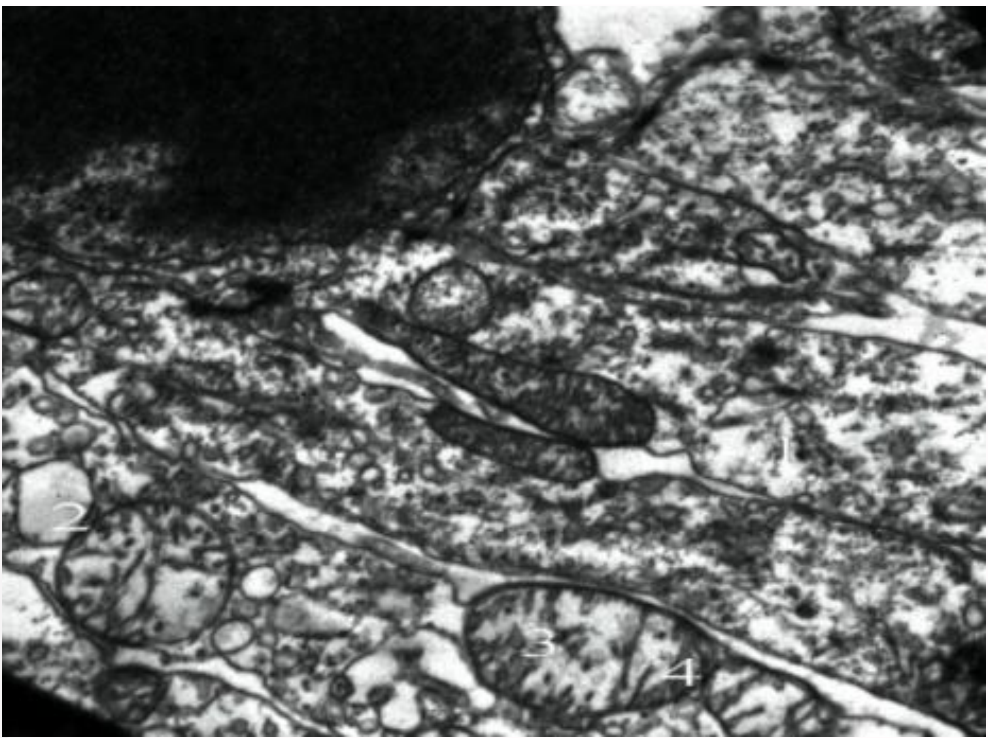


Рис. 2. Ультраструктура сітківки ока щура за умов двотижневого введення опію з подальшою чотиритижневою його відміною.  $\times 6000$ . 1 – набухання та просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів; 2 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки; 3 – набухання мітохондрій та просвітлення їх матриксу; 4 – вогнищева деструкція крист мітохондрій.

У зовнішньому ядерному шарі зустрічаються поодинокі зменшені в об'ємі ядра з нечіткими контурами та інвагінаціями каріолеми. Між ядрами фоторецепторів візуалізуються дещо набухлі, гіпертрофовані відростки клітин Мюллера. У зовнішньому сітчастому шарі візуалізуються інтенсивноосміофільні синаптичні мембрани, у пресинаптичних відділах дещо зменшується кількість синаптичних везикул, аксоплазма аксонів набухла та просвітлена. Цитоплазма біполярних клітин просвітлена, електроннонещільна, особливо в перинуклеарній зоні. Спостерігається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, руйнування окремих рибосом. Цитоплазма амакринових клітин також набухла і просвітлена. В цитоплазмі амакринових клітин візуалізуються набухлі мітохондрії з просвітленим матриксом та зруйнованими кристами, а також розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки. Поблизу ядер амакринових клітин візуалізуються дещо ущільнені, переповнені інтенсивноконденсованим хроматином ядра клітин Мюллера. У внутрішньому сітчастому шарі відзначається розширення та переповнення еритроцитами судин різного калібру, накопичення помірної кількості електронноосвітлених мас трансудату в перикапілярних ділянках, набухання та просвітлення аксоплазми аксонів біполярних клітин. В окремих ядрах гангліонарних клітин формується неглибокі інвагінації каріолеми. Також відзначається помірний набряк цитоплазми гангліонарних клітин, розширення та дезорганізація каналців гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, деструкція рибосом. У шарі нервових волокон відзначається просвітлення аксоплазми аксонів гангліонарних клітин.

Через шість тижнів експерименту в щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опію, а згодом було проведена його відміна з подальшою корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів, у щурів даної підгрупи, альтеративні зміни пігментного епітелію, фоторецепторів біполярних та амакринових клітин були незначно виражені у порівнянні з підгрупами тварин на ранньому та пізньому періодах корекції, що одночасно впродовж шести та десяти тижнів отримували налбуфін з пентоксифіліном. Також відзначали тенденцію щодо менш вираженого рівня дисциркуляторних змін (гіперемії, стазів та периваскулярних набряків) в судинах хоріоїдеї, внутрішнього сітчастого та гангліонарного шарів. Окремі судини хоріоїдеї мали незначно збільшені просвіти, переповнені еритроцитами. Периваскулярні набряки мали тенденцію до зменшення. Епітеліальний пласт пігментного епітелію переважно збережений. Спостерігаються помірно виражені альтеративні зміни пігментного епітелію. В цитоплазмі пігментного епітелію нагромаджуються інтенсивноосміофільні фагосоми різного розміру (рис.3). В багатьох пігмен-

тних епітеліоцитів ядра зміщуються в середні та апікальні відділи цитоплазми. В окремих ядрах наявні інвагінації каріолеми, а в каріоплазмі таких ядер збільшується вміст гетерохроматину. Поодинокі ядра у стані пікнозу. Канальці гладкої ендоплазматичної сітки незначно розширені. Базальна складчатість в пігментних епітеліоцитах виражена помірно. Окремі мітохондрії набухають, їх матрикс просвітлюється. Відзначається деструкція та розшарування окремих апікальних мікроворсинок. На апікальній поверхні пігментного епітелію місцями візуалізуються об'ємні фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів (рис. 3).

У фотосенсорному шарі рееструються помірно виражені дегенеративні зміни зовнішніх сегментів фоторецепторів, що характеризувались деструкцією окремих мембранних дисків та просвітленням цитоплазми зовнішніх сегментів фоторецепторів (рис. 4). Цитоплазма внутрішніх сегментів фоторецепторів в окремих ділянках неоднорідна, місцями набухла та просвітлена (рис. 4). Також відзначали розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки внутрішніх сегментів фоторецепторів. Унаслідок пікноморфних змін окремих ядер фоторецепторів у зовнішньому ядерному шарі трапляються невеликі зони без ядер, які заповнені гіпертрофованими відростками клітин Мюллера.

Зовнішній сітчастий шар неоднорідної товщини. Аксоплазма аксонів фоторецепторів, дещо просвітлена, кількість синаптичних везикул у таких ділянках незначна. Також відзначається неоднорідне набухання синаптичних мембран (рис. 5). У внутрішньому ядерному шарі подекуди візуалізуються біполярні клітини в яких розвиваються дегенеративні зміни. Цитоплазма біполярних клітин виразно набухла, просвітлена, відзначається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та вогнищева дегрануляція каналців унаслідок деструкції рибосом. Дегенеративні зміни окремих амакринових клітин характеризуються просвітленням цитоплазматичного матриксу, розширенням каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, з деструкцією рибосом, набуханням мітохондрій, просвітленням матриксу та руйнуванням крист.

Унаслідок розвитку некротичних змін ядра окремих амакринових клітин зменшені в об'ємі, ущільнені, переповнені інтенсивноконденсованим хроматином. У горизонтальних клітинах виявили помірно виражені дегенеративні зміни, що характеризуються розширенням каналців гранулярної ендоплазматичної сітки (рис. 6). Відростки клітин Мюллера дещо набухлі, ядра збережені, містять значну кількість гетерохроматину. Окремі капіляри внутрішнього сітчастого шару розширені, переповнені еритроцитами. Навколо розширених капілярів нагромаджуються електронноосвітлі маси трансудату.

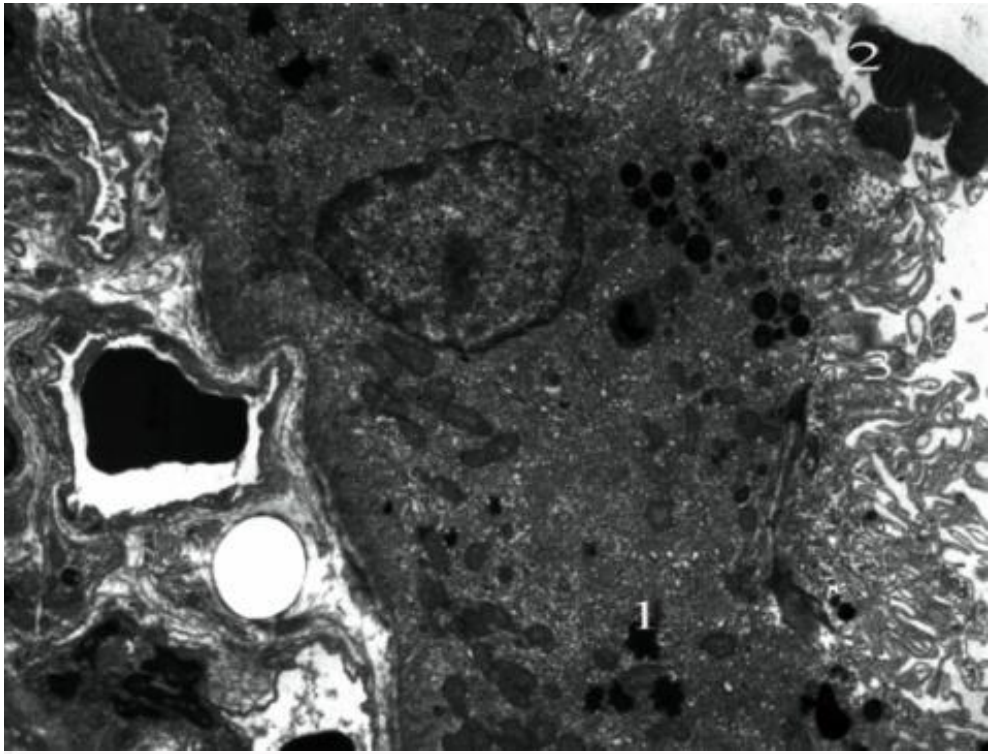


Рис. 3. Ультраструктура сітківки ока щура за умов двохтижневого введення опіюїду, з подальшою його відміною та корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів.  $\times 6000$ . 1 – осміюфільні фагосоми різного розміру в цитоплазмі пігментного епітелію; 2 – фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів на апікальній поверхні пігментного епітелію; 3– деструкція та розшарування апікальних мікроворсинок.

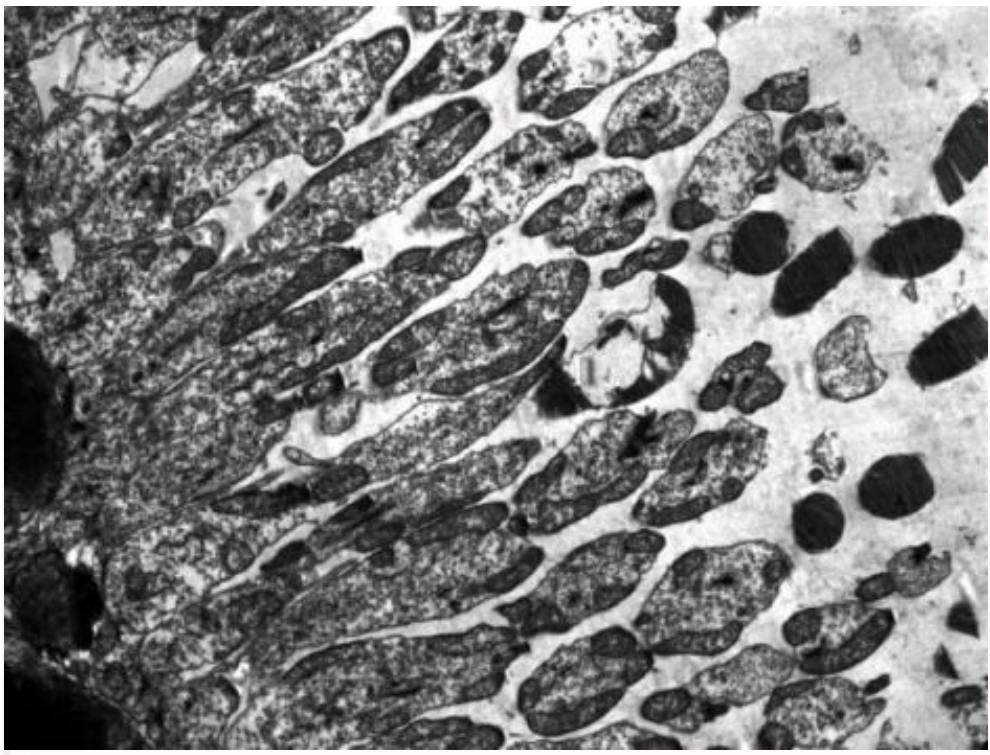


Рис. 4. Ультраструктура сітківки ока щура за умов двохтижневого введення опіюїду, з подальшою його відміною та корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів.  $\times 2200$ . 1 – деструкція мембранних дисків та просвітлення цитоплазми зовнішніх сегментів фоторецепторів; 2 – набухання та просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів.

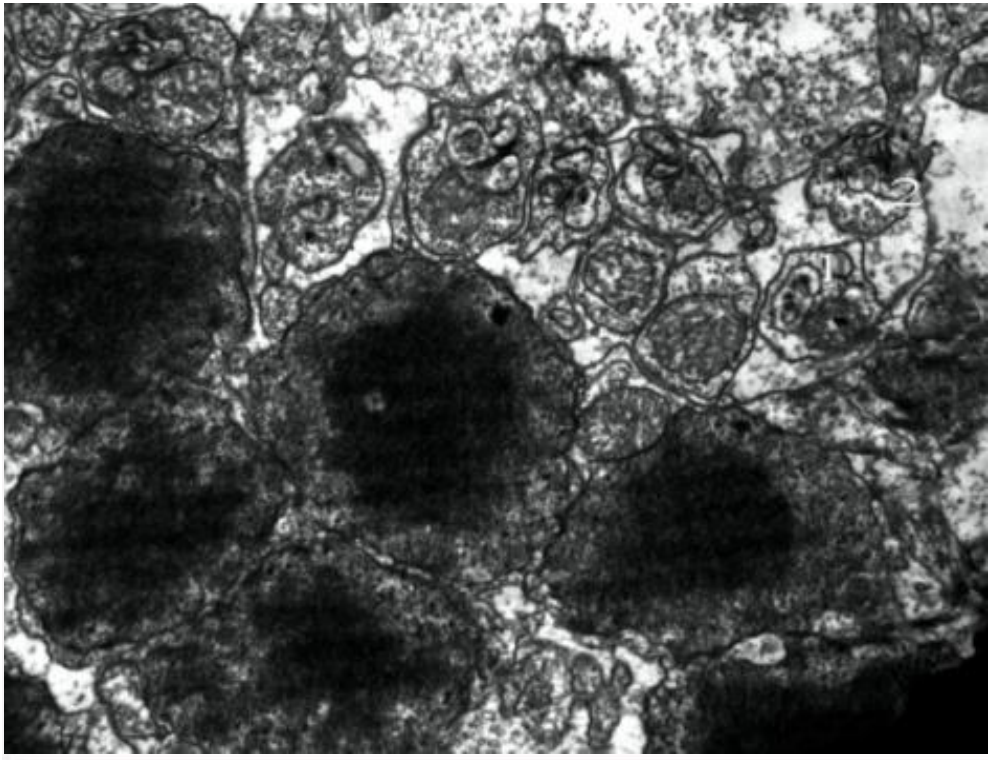


Рис. 5. Ультраструктура сітківки ока щура за умов двохтижневого введення опіюїду, з подальшою його відміною та корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів.  $\times 3800$ . 1 – набухання та просвітлення аксоплазми аксонів зовнішнього сітчастого шару; 2 – неоднорідне набухання синаптичних мембран.

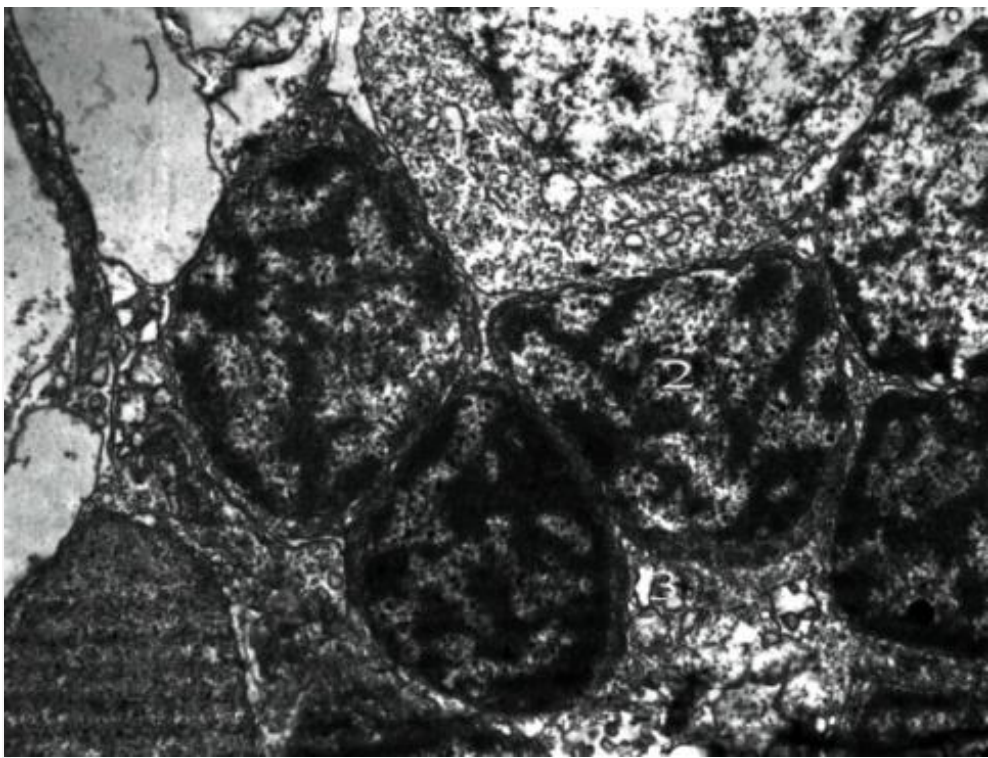


Рис. 6. Ультраструктура сітківки ока щура за умов двохтижневого введення опіюїду, з подальшою його відміною та корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів.  $\times 3000$ . 1 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки цитоплазми горизонтальної клітини внутрішнього ядерного шару; 2 – ядра біполярних клітин; 3 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки цитоплазми біполярних клітин.

Дегенерація синапсів внутрішнього сітчастого шару помірно виражена, характеризується неоднорідним розташуванням синаптичних міхурців, просвітленням аксоплазми аксонів, розпушенням окремих синаптичних мембран.

У гангліонарних нейронах виявили помірно виражені дегенеративні зміни, які характеризувалися просвітленням цитоплазми, розширенням каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та деструкцією окремих рибосом. Окремі мітохондрії набухають, їх матрикс просвітлюється. У судинах гангліонарного шару та шару нервових волокон помірно виражена гіперемія. Капіляри мали незначно розширенні просвіти, та були переповнені еритроцитами. Цитоплазма окремих ендотеліальних клітин містила надмірну кількість дрібних везикул. Також відзначалося розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки цитоплазми ендотеліоцитів. Довкола судин з розширеними просвітами нагромаджується помірна кількість трансудату. Відростки мікрогліальних клітин незначно набухли, їх цитоплазма просвітлена. Мікротрубочки у мікрогліальних клітинах розташовуються хаотично, відзначається вогнищева дегрануляція каналців гранулярного ендоплазматичного ретикулуму. Внутрішня погранична мембрана незначно набухла, неоднорідної електронної щільності.

Через шість тижнів експерименту у щурів,

яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну, нами було виявлено розвиток виражених дисциркуляторних процесів та альтеративних змін. Значна кількість судин хоріоїдеї розширені, переповнені еритроцитами та плазмою крові. В капілярах реєструються стази. Також спостерігається розвиток периваскулярних набряків. Мембрана Бруха неоднорідно набухла, просочена трансудатом, колагенові волокна розташовуються хаотично. Значна кількість пігментних епітеліоцитів зазнає дегенеративних та некротичних змін. У цитоплазмі пігментного епітелію нагромаджується значна кількість інтенсивноосміфільних фагосом, відзначається набухання мітохондрій, просвітлення матриксу та вогнищеве руйнування крист мітохондрій, деструкція та розшарування апікальних мікроворсинок (рис. 7). Унаслідок розвитку некротичних змін ядра пігментного епітелію зменшуються в об'ємі, ущільнюються (рис.7), заповнюються інтенсивно конденсований хроматином. В деяких клітинах пігментного епітелію цитоплазма неоднорідної електронної щільності: переважно інтенсивноосміофільна, а місцями просвітлена. Базальна складчатість в таких клітинах неоднорідна, матрикс мітохондрій дещо ущільнений.

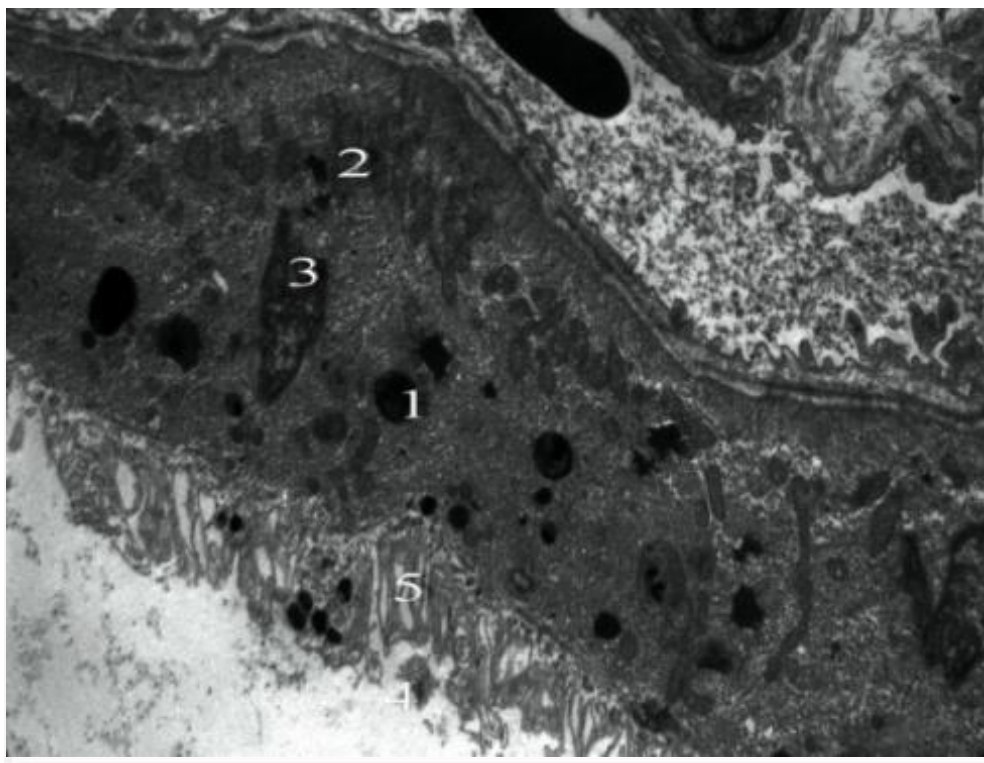


Рис. 7. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну.  $\times 3000$ . 1 – фагосоми з інтенсивноосміофільним вмістом в цитоплазмі пігментного епітелію; 2 – набухання мітохондрій, просвітлення матриксу та вогнищеве руйнування крист мітохондрій; 3 – зменшення в об'ємі та ущільнення ядра пігментного епітелію; 4 – вогнищева деструкція апікальних мікроворсинок; 5 – вогнищеве розшарування апікальних мікроворсинок.

В епітеліоцитах у яких відзначається просвітлення цитоплазми базальна складчатість згладжується, відзначається розширення каналців гладкого ендоплазматичного ретикулуму. Міжклітинні проміжки у шарі пігментного епітелію розширені. Унаслідок каріолізу в окремих пігментних епітеліоцитах відсутні ядра. У фотосен-

сорному шарі рееструються виражені альтеративні зміни в зовнішніх сегментах фоторецепторів, що супроводжуються деструкцією мембранних дисків, їх хаотичним розташуванням та лізосом (рис. 8). В зовнішніх сегментах фоторецепторів з'являлись вакуолі (рис. 8).

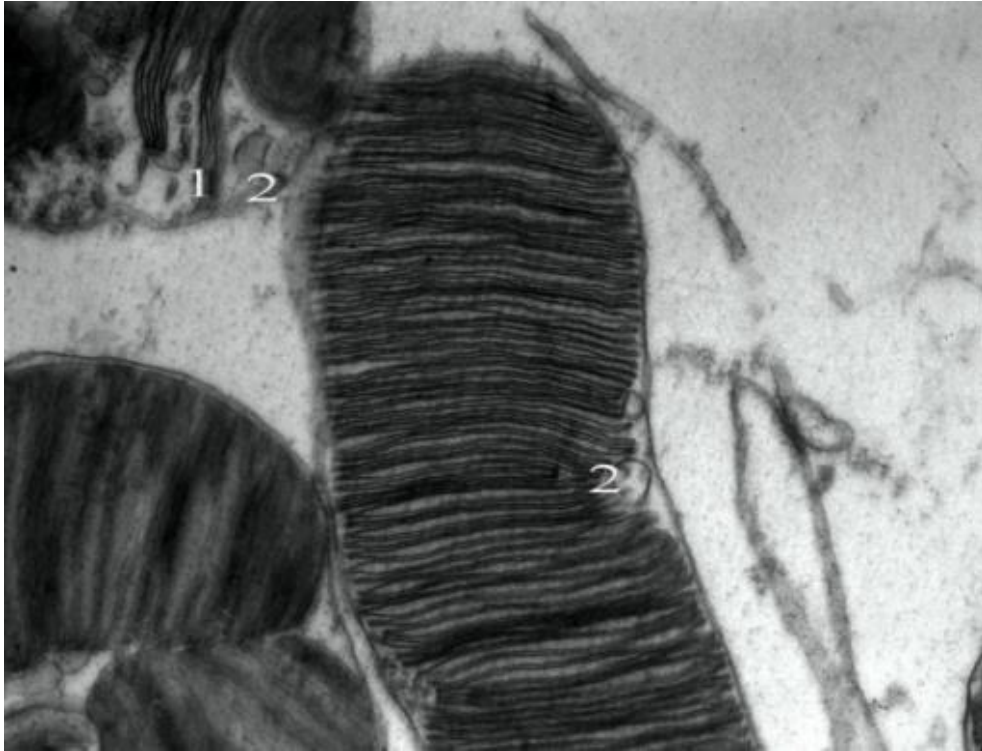


Рис. 8. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну.  $\times 15000$ . 1 – деструкція окремих мембранних дисків; 2 – вакуолі в цитоплазмі зовнішнього сегменту фоторецептора.

Деякі зовнішні сегменти фоторецепторів відриваються від внутрішніх сегментів та втрачають з ними зв'язок розташовувались хаотично. Це відбувається унаслідок руйнування вузького цитоплазматичного перешийку між зовнішнім та внутрішнім сегментами фоторецепторів. Внутрішні сегменти фоторецепторів набухають, їх цитоплазма просвітлюється, відзначається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, деструкція рибосом. Також відзначається набухання мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів, просвітлення їх матриксу, вкорочення та руйнування крист (рис. 9).

У зовнішньому ядерному шарі розвиваються дегенеративні та некротичні зміни фоторецепторів. Цитоплазма фоторецепторів у перинуклеарній зоні просвітлена та набухла. У місцях контакту цитоплазматичної мембрани дегенеративно змінених тіл фоторецепторів та відростків клітин Мюллера з'являються інтенсивноосміофільні мієліноподібні нитчасті структури. Зустрічаються пікнотичні зменшені ядра фоторецепторів з

нечіткими контурами каріолеми, переповнені інтенсивно конденсованим хроматином. Без'ядерні ділянки у зовнішньому сітчастому шарі заповнені гіпертрофованими відростками клітин Мюллера. У зовнішньому сітчастому шарі відзначали розвиток вираженого периваскулярного набряку (рис. 10), а також дегенерацію синапсів світлого типу. Унаслідок розвитку периваскулярного набряку навколо судин нагромаджується значна кількість електронно-світлого трансудату.

В ядрах ендотелію візуалізуються глибокі інвагінації каріолеми. На люмінальній поверхні ендотелію локалізуються видовжені мікроворсинки різної довжини. Аксоплазма аксонів набухла, просвітлена (рис. 10), синаптичні мембрани розпушені, фрагментовані, матрикс мітохондрій вакуолізований. Мітохондрії аксонів набухли, їх матрикс просвітлюється, кристи зазнають деструкції.



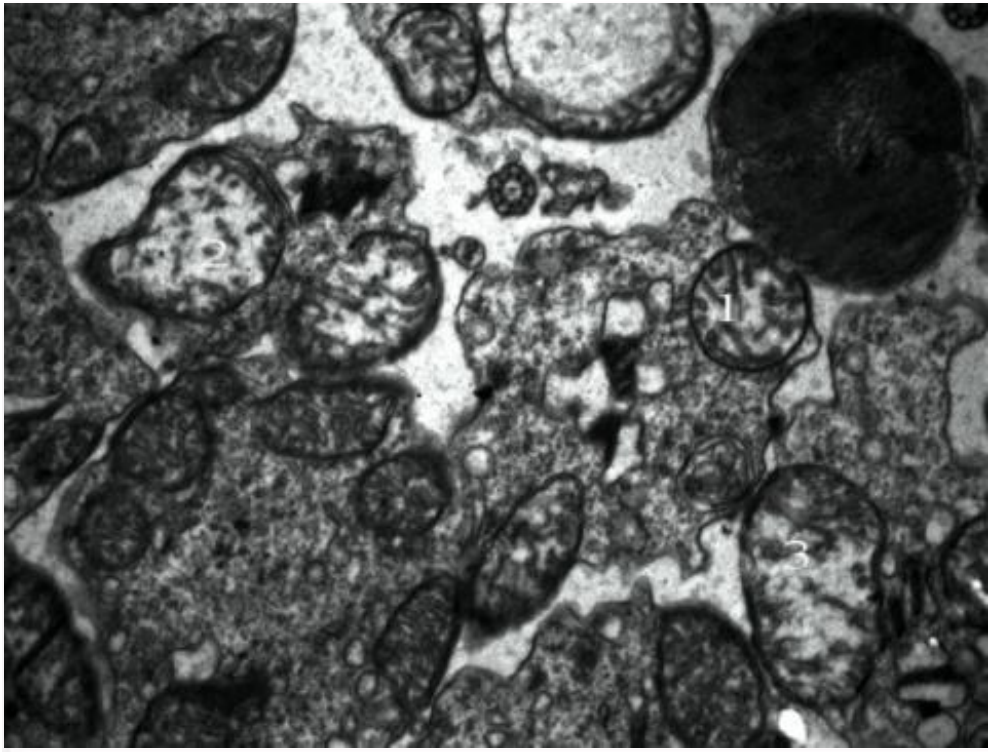


Рис. 9. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну.  $\times 4500$ . 1 – набухання мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів; 2 – просвічення матриксу мітохондрій; 3 – вкорочення та руйнування крист мітохондрій.

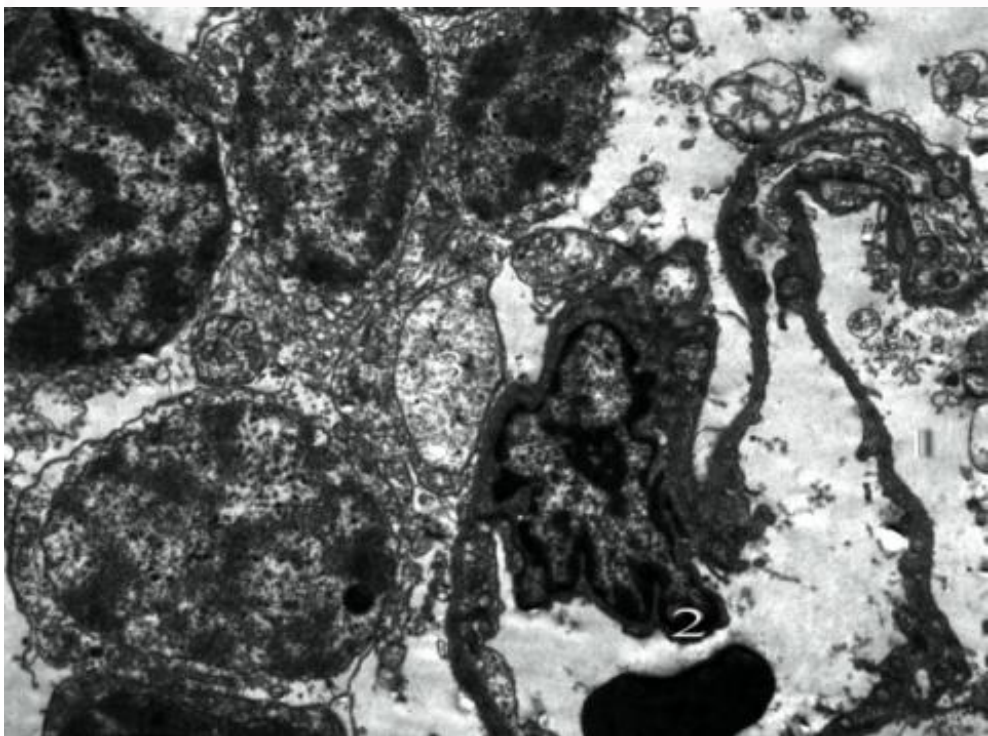


Рис. 10. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну.  $\times 3000$ . 1 – периваскулярний набряк у зовнішньому сітчастому шарі; 2 – глибокі інвагінації каріолеми ендотеліоцита; 3 – набухання та просвітлення цитоплазми аксонів зовнішнього сітчастого шару.

Виразені альтеративні зміни виявили в амакринових та біполярних нейронах. Цитоплазма біполярних нейронів виразно просвітлена, біль-

шість органелл зруйновані. Ядра таких біполярних нейронів зменшені в об'ємі, ущільнені, з нечіткими контурами, у стані пікнозу (рис. 11).

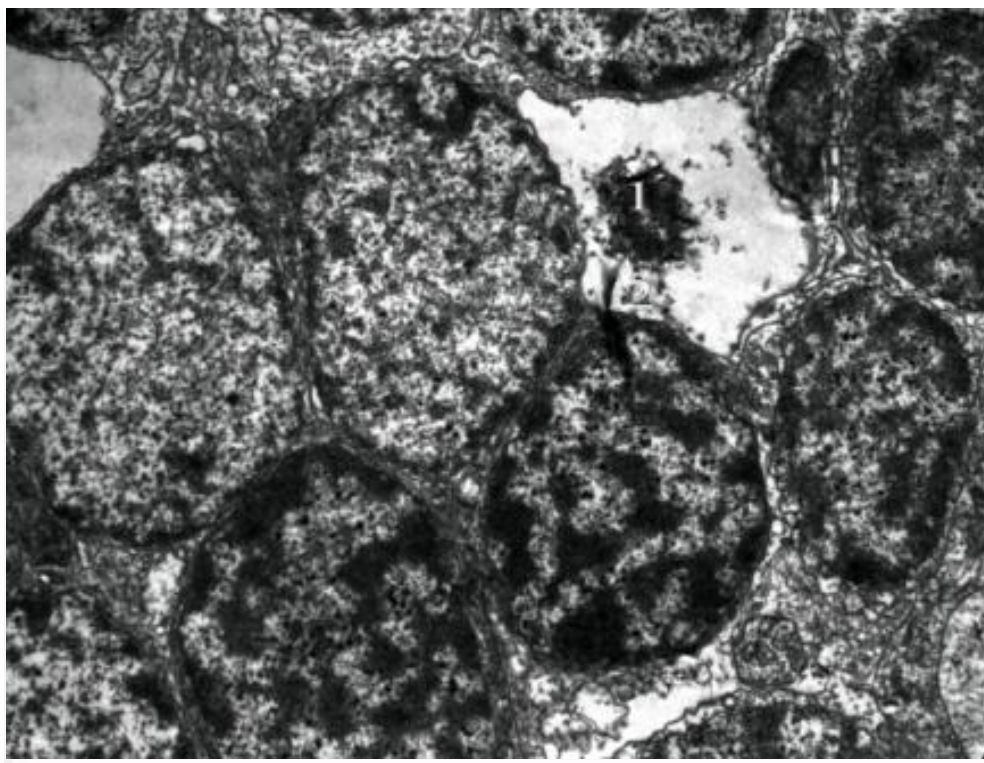


Рис. 11. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну.  $\times 3000$ . 1 – некротичні зміни біполярних клітин (каріопікноз ядра біполярного нейрона); 2 – просвітлена цитоплазма та фрагменти зруйнованих органелл.

Значна частина амакринових клітин також зазнає некротичних змін, що супроводжуються деструкцією органелл, просвітленням цитоплазми та пікнозом ядра. Перикаріони клітин Мюллера набухають, їх цитоплазма просвітлюється, ядра окремих клітин Мюллера також перебувають у стані пікнозу. Виразені дисциркуляторні зміни виявили у внутрішньому сітчастому шарі. Більшість гемокапілярів внутрішнього сітчастого шару мали збільшені просвіти, переповнені еритроцитами. В цитоплазмі ендотелію капілярів нагромаджуються піноцитозні міхурці. На люменальній поверхні ендотеліоцитів візуалізуються видовжені мікроворсинки. В ядрах ендотеліоцитів збільшується вміст гетерохроматину. Перикапілярні ділянки просочені електронносвітлимими масами трансудату. Аксони внутрішнього сітчастого шару набухли, їх аксоплазма просвітлена, а місцями гомогенізована (рис. 12). Спостерігається набухання мітохондрій аксонів, просвітлення їх матриксу та деструкція крист. Значна кількість синаптичних міхурців зруйнована, синаптичні мембрани неоднорідно осміофільної щільності, розпушені, фрагментовані (рис. 13).

У гангліонарних нейронах реєструються дегенеративні зміни, що супроводжуються просві-

тленням цитоплазми перинуклеарних ділянок, розширенням каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та деструкцією рибосом. Плазматична мембрана гангліонарних клітин вогнищево фрагментована (рис. 13). В окремих гангліонарних клітинах розвиваються некротичні зміни. У судинах гангліонарного шару та шару нервових волокон також відзначали розвиток гіперемії, стазів та периваскулярних набряків. Цитоплазматичні відростки мікрогліальних клітин, які локалізуються поблизу капілярів гіпертрофопані, їх цитоплазма неоднорідно просвітлена, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки неоднорідно розширені, рибосоми розміщені неоднорідно.

#### Висновки

1. На ультраструктурному рівні при експериментальному опіоїдному впливі за умов двотижневого введення опіоїду з подальшою чотиритижневою його відміною нами спостерігалися, дегенеративні зміни в пігментному епітелії, зовнішніх та внутрішніх сегментах фоторецепторів, аксонах зовнішнього сітчастого шару, амакринових, біполярних та гангліонарних клітинах сітківки. Було присутнє явище гіперемії та помірний периваскулярний набряк у судинах внутрішнього сітчастого шару.

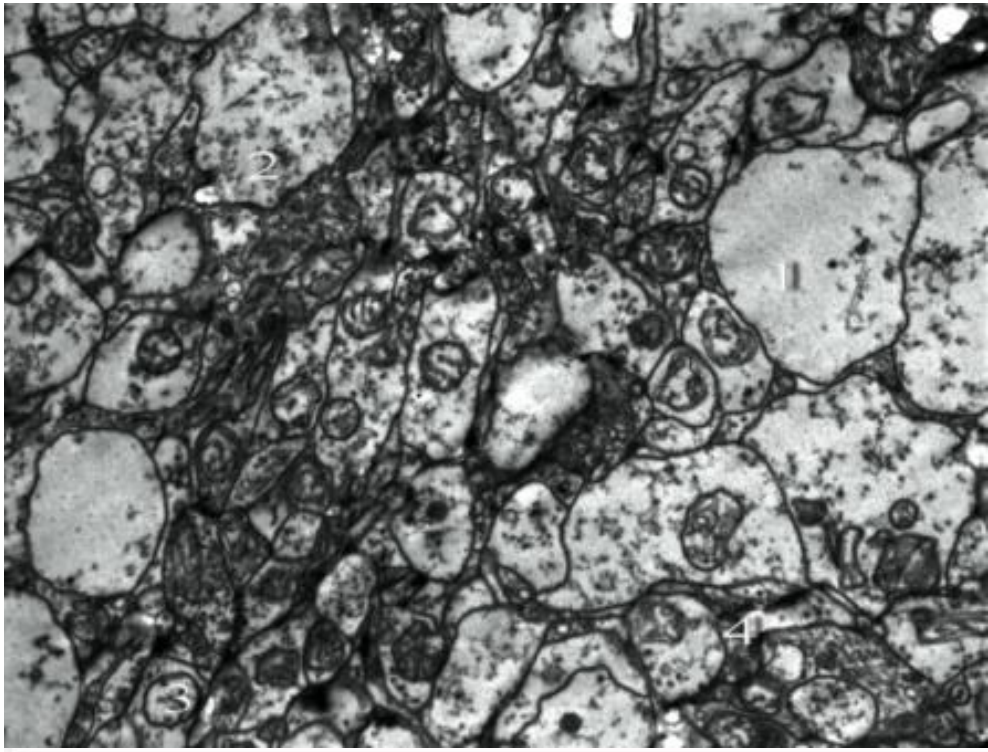


Рис. 12. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну.  $\times 4500$ . 1 – набухання аксоплазми аксонів внутрішнього сітчастого шару; 2 – просвітлення та гомогенізація аксоплазми аксонів внутрішнього сітчастого шару; 3 – набухання мітохондрій та фрагментація їх крист; 4 – фрагментація синаптичних мембран.

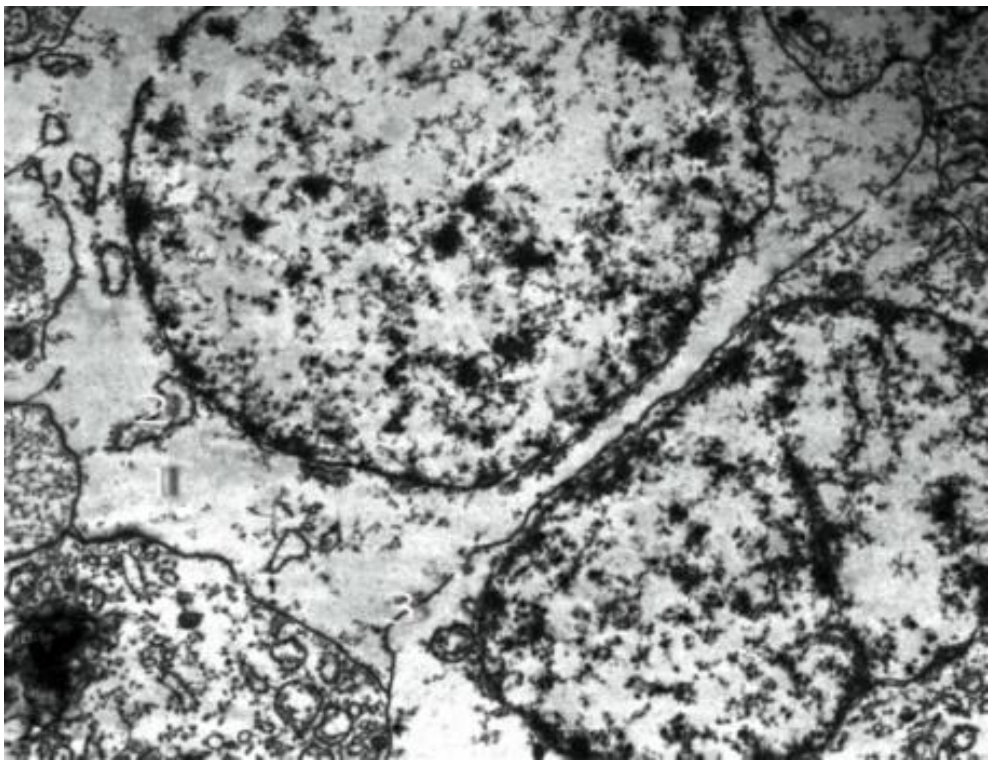


Рис. 13. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну.  $\times 3000$ . 1 – просвітлення перинуклеарних ділянок цитоплазми гангліонарної клітини; 2 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки; 3 – фрагментація цитоплазматичної мембрани.

2. Через шість тижнів експерименту у щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опіод, а згодом було проведена його відміна з подальшою корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів, ми спостерігали прояви загальної тенденції до покращення, що проявлялися незначними дегенеративними змінами пігментного епітелію та деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів. Були присутні поодинокі ділянки дегенерації та некротичних змін окремих фоторецепторів, дегенерація окремих біполярних та амакринових нейронів, помірна дегенерація окремих гангліонарних нейронів. В судинних шарах сітківки були присутні незначні прояви дисциркуляторних змін, зокрема в судинах внутрішнього сітчастого шару а також помірні дегенеративні зміни синапсів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів.

3. Через шість тижнів експерименту у щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опіод, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіод з паралельним введенням пентоксифіліну, нами було виявлено гіперемію та периваскулярні набряки в судинах хоріоїдеї. Дегенерація та некрози пігментного епітелію, дегенерація та деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, відрив окремих зовнішніх сегментів, дегенерація внутрішніх сегментів фоторецепторів, дегенерація та некротичні зміни фоторецепторів, дегенерація та некротичні зміни біполярних та амакринових нейро-

нів, дегенерація гангліонарних нейронів, гіперемія, стази та периваскулярні набряки в судинах гангліонарного шару, шару нервових волокон, у внутрішньому сітчастому шарі, реактивні та місцями некротичні зміни клітин Мюллера.

#### **Перспективи подальших досліджень**

Патоморфологічні прояви в шарах сітківки через два тижні експериментального опіоїдного впливу стали морфологічним підґрунтям для подальшого вивчення проявів динаміки опіоїдної ретинопатії в експерименті у субхронічний період. Отримані нами результати дали можливість проведення медикаментозної корекції результату якої в подальшому ми зможемо порівняти з результатами корекції у хронічний період експериментального опіоїдного впливу. В майбутньому це надасть більш широке патоморфологічне розуміння та можливість окреслити оптимальні терміни та тривалість корегуючого впливу проявів опіоїдної ретинопатії.

#### **Інформація про конфлікт інтересів**

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

#### **Джерела фінансування**

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

### **Літературні джерела References**

1. Fik V, Paltov Y, Lohash M, Kryvko Y. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short – term effect of opioid analgesic. *Deutscher Wissenschaftsherd. German Science Herald*. 2017;2:54–58.

2. Fik V, Paltov Y, Kryvko Y. Pathomorphological changes of periodontium at early terms of opioid effect *Natural Science Readings abstracts booc*. Bratislava. 2017;1:78–79.

3. Fik V, Paltov Y, Kryvko Y. [Morphological pattern of tissues of the periodontal complex during the four-week effect of an opioid analgesic]. *Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine*. 2017;1:136–139. Ukrainian.

4. Fik V. [Morphology of rat periodontal tissues after six-week opioid exposure]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2018;4(66):218–222. Ukrainian.

5. Onysko RM, Onysko IO. [Microstructural organization of tongue tissues 28 days after opioid withdrawal]. *Novyny stomatolohii*. 2013;3(76):101–106. Ukrainian.

6. Onysko IO, Korol AP, Maievskiy OIe,

Onysko RM. [Changes at the electron microscopic level in tongue tissues under the influence of small doses of opioid at the end of 6 and 8 weeks (experimental study)]. *Biomedical and Biosocial Antropology*. 2013;2:13–19. Ukrainian.

7. Popyk PM. [Morphometric characteristics of changes in the links of the hemomicrocirculatory channel of the pancreas under the influence of nalbuphine]. *Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2013;13(4):158–161. Ukrainian.

8. Vilkhova I. [Morphological changes of the renal corpuscle during two-, four- and six-week exposure to nalbuphine (experimental study)]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*. 2014;12(1):13–16. Ukrainian.

9. Vilkhova I. [Pathomorphological changes of the renal corpuscle in the late stages of chronic opioid exposure]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen*. 2015;3(1):25–31. Ukrainian.

10. Vilkhova I. [Changes in the structure of the renal corpuscle at different times of chronic opioid exposure]. *Svit medytsyny ta biolohii*.

2014;46(4):78–81. Ukrainian.

11. Vilkhova I. [Morphological changes in nephron tubules during chronic opioid exposure]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2015;49(2):85–88. Ukrainian.

12. Novytskyi Ia, Yakymiv NIa, Yerokhova OM. [Toxic damage to the optic nerves as a result of long-term administration of chloramphenicol against the background of narcotic dependence on code-terpin]. *Oftalmolohichnyi zhurnal*. 2012;3:43–45. Ukrainian.

13. Yakymiv NIa, Kryvko Y. [Microstructural characteristics of the iris-corneal angle of the eyeball of rats under opioid influence]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2013;4:120–124. Ukrainian.

14. Yakymiv NIa. [Ultrastructural characteristics of the structures of the iris-corneal angle of the eyeball of rats on the 35th and 42nd day of opioid exposure]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2014;2:185–188. Ukrainian.

15. Yakymiv NIa. [Ultrastructural characteristics of the structures of the iris-corneal angle of the eyeball of rats on the 7th, 14th, 21st, 28th day of opioid exposure]. *Ukrainskyi morfolohichni almanakh*. 2014;2:28–31. Ukrainian.

16. Pidvalna U. [Morphometric characteristics of the remodeling of the vascular membrane of the eyeball under the influence of nalbuphine]. *Ukrainskyi zhurnal Klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*. 2013;8(3):94–97. Ukrainian.

17. Paltov Y, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka Kh, Pankiv M, Voitsenko K. Dynamics of the onset of pathological changes in the retinal layers at the end of the first week of opioid exposure. *Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald*. 2016;2:30–33.

18. Paltov Y, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka Kh, Pankiv M, Voitsenko K. Pathomorphological manifestations in the retina layers during one - week of opioid analgesic exposure. *Natural Science Readings abstracts book. Bratislava*. 2016;1:25–27.

19. Paltov Y, Fik V, Vilkhova I, Onysko R, Fitkalo O, Kryvko Y, inventors; Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet imeni Danyla Halytskoho, assignee. A method of modeling chronic opioid exposure. *Ukrainian patent UA 76565*. 2013 Jan 10. Ukrainian

20. Mulish M, Welsh U. Romeis. *Microscopic technics*. Heidelberg. 2010;1:127-154.

**Пальтов С.В., Масна З.З., Челпанова І.В., Фік В.Б., Паньків М.В. Вплив корекції на динаміку патоморфологічних змін у шарах сітківки при опіоїдній ретинопатії на ранніх термінах експериментального опіоїдного впливу.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** У фаховій вітчизняних та закордонній літературі велике значення приділяється дослідженню сітківки та процесам її структурних змін за умов впливу різних чинників та нозологій. Але і досі лишається невирішеною проблема корекції опіоїдної ретинопатії у субхронічний період експериментального опіоїдного впливу. **Мета** дослідження — з'ясувати особливості патологічних змін у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла у субхронічний період корекції опіоїдної ретинопатії при експериментальному опіоїдному впливі. **Методи.** Матеріал дослідження — статеві зрілі, безпородні щури – самці в кількості 34 - ри тварини, масою 160 - 270 г, віком 4,5 – 7,5 місяців. Тваринам проводили ін'єкції препарату налбуфін дом'язово, щоденно 1 раз на добу. Початкова доза налбуфіну впродовж перших 2–х тижнів становила 0,212мг/кг. Ультроструктурні препарати готували за загально-прийнятою методикою. За умов двотижневого введення опіоїду з подальшою чотиритижневою його відміною виявлено, дегенеративні зміни в пігментному епітелії, зовнішніх та внутрішніх сегментах фоторецепторів, аксонах зовнішнього сітчастого шару, амакринових, біполярних та гангліонарних клітинах сітківки. Присутнє явище гіперемії та помірний периваскулярний набряк у судинах внутрішнього сітчастого шару. Через шість тижнів у щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом було проведено на його відміна з подальшою корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів, спостерігали прояви загальної тенденції до покращення, що проявлялися незначними дегенеративними змінами пігментного епітелію та деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів. Через шість тижнів у щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну, виявлено гіперемію та периваскулярні набряки в судинах хоріоїдеї. Дегенерація та некрози пігментного епітелію, дегенерація та деструкція мембранних дисків, дегенерація гангліонарних нейронів, гіперемія, стази та перивазальні набряки в судинах гангліонарного шару, шару нервових волокон, реактивні та місцями некротичні зміни клітин Мюллера. **Результати** проведеного дослідження засвідчують, що при двотижневому опіоїдному впливі найбільш прогностично сприятливими були показники у групі де була проведена повна відміна з подальшою корекцією препаратом пентоксифілін. Також можна зробити висновок, що при проведенні корекції опіоїдної ретинопатії її неможна проводити препаратами антибрадикінінової групи (пентоксифілін) без повної відміни опіоїду бо це сприяє різкому наростанню патоморфологічних проявів у шарах сітківки і є прогностично несприятливим моментом.

**Ключові слова:** сітківка, опіоїд, субхронічний період, корекція, щур.