

Експериментальні дослідження

УДК 611.843.018:615.212.7]08:616-076.4

Ультроструктурні зміни сітківки ока щура на тлі тривалого експериментального опіоїдного впливу

Є. Пальтов, канд. мед. наук; З. Масна, д-р мед. наук; І. Челпанова, канд. мед. наук;
О. Дудок, канд. мед. наук; Х. Струс, канд. біол. наук; М. Щур, канд. мед. наук

Львівський національний
медичний університет
імені Данила Галицького

Львів (Україна)

Мета дослідження – з'ясувати особливості ультроструктурної реорганізації сітківки щура наприкінці четвертого та шостого тижнів після експериментального опіоїдного впливу.

Матеріал та методи. Дослідження проведено на 48 статевозрілих, безпородних, білих щурах-самцях масою 200-250 г, віком 4,5 місяців. Тваринам здійснювали ін'єкції препарату налбуфін (діюча речовина: *nalbuphine hydrochloride*) внутрішньом'язево, щоденно 1 раз на добу 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, а впродовж IV – VI тижнів – 0,252 мг/кг, що створювало умови хронічного опіоїдного впливу. Перша група (19 тварин) отримувала налбуфін впродовж 28 діб; друга група (19 тварин) отримувала налбуфін впродовж 42 діб; третя група (10 тварин) була контрольною, із яких 5 тварин отримували ін'єкції 0,22 мл/кг 0,9% фізіологічного розчину впродовж 28 діб внутрішньом'язево, 5 тварин – ідентичну дозу 0,9% фізіологічного розчину впродовж 42 діб. Трансмісійне електронно-мікроскопічне дослідження сітківки щурів проводили за загальноприйнятою методикою.

Результати. Наприкінці четвертого тижня експериментального опіоїдного впливу в сітківці щурів було виявлено збільшення кількості мікросудин сітківки з ознаками гіперемії та дегенеративні зміни у клітинах пігментного епітелію, посилення деструкції мембран дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, некробіотичні зміни ядер окремих фоторецепторів, дегенерація аксонів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів, дегенеративні зміни горизонтальних нейронів, поява дегенеративних та некротичних змін в цитоплазмі біполярних та амакринних клітин. Наприкінці шостого тижня продовжували прогресувати явища гіперемії судин сітківки, наростали дегенеративні та некротичні зміни окремих клітин пігментного епітелію, зовнішніх сегментів фоторецепторів, відмічалось вкорочення та деструкція крист мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів, некротичні зміни ядер окремих фоторецепторів, дегенерація аксонів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів, дегенеративні та некротичні зміни біполярних та амакринних клітин, гіпертрофія відростків клітин Мюллера, дегенерація гангліонарних клітин, гіперемія та помірні периваскулярні набряки судин зовнішнього та внутрішнього сітчастих шарів.

Висновки. Таким чином, при введенні щурам налбуфіну у діапазоні 0,212-0,252 мг/кг впродовж 4 тижнів в структурних компонентах сітківки виникали деструктивні процеси пігментного епітелію, зовнішніх сегментів фотосенсорних нейронів, дегенерація аксонів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів, дегенеративні та некротичні зміни біполярних та амакринних клітин, гіпертрофія відростків клітин Мюллера, дегенерація гангліонарних клітин та гіперемія, обумовлена порушеннями ультроструктури мікроциркуляторного русла. На 6 тижні експерименту посилювалися деструктивні та дегенеративні процеси в структурних компонентах сітківки.

Ключові слова:

очне яблуко, сітківка, щур, опіоїдний вплив, електронна мікроскопія

Вступ. Проблема, що стосується наслідків тривалого вживання медикаментозних препаратів, які відносяться до опіюїдної групи за медичними показами і, зокрема, неконтрольоване вживання психотропних та сильнодіючих препаратів без медичного призначення і надалі залишається актуальною. Особливо гостро стоїть питання застосування опіюїдів в умовах бойових дій [1-4]. У наукових джерелах вітчизняної та зарубіжної літератури присутні праці, в котрих висвітлені наслідки неконтрольованого вживання опіюїдів у клініці та в експериментальних дослідженнях, де задекларовані результати патоморфологічних змін в тканинах, органах та системах організму при тривалому вживанні опіюїдних препаратів у різних дозах [5-10]. Проте, зустрічаються лише поодинокі публікації, присвячені дослідженню патоморфологічних змін у структурах органу зору при експериментальному опіюїдному впливі на різних строках та при застосуванні різних доз, а також при варіаціях частоти та пролонгованості введення [11-14].

Враховуюче вищезгадане, застосування опіюїдів і надалі залишається актуальною проблемою можливого розвитку опіюїдної ретинопатії при тривалому їх застосуванні. Зокрема нез'ясованим залишається питання стабілізації патоморфологічних проявів в шарах сітківки та ланках гемомікроциркуляторного русла у субхронічний період експериментального опіюїдного впливу, тому вважаємо, що дане дослідження є актуальним як з точки зору експериментальної морфології, так і з точки зору практичної офтальмології.

Мета дослідження: з'ясувати особливості ультраструктурної реорганізації сітківки щура наприкінці четвертого та шостого тижнів після експериментального опіюїдного впливу.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на 48 статевозрілих, безпородних білих щурах-самцях, масою 200-250 г, віком 4,5 місяців. Тваринам здійснювали ін'єкції препарату налбуфін (діюча речовина: nalbuphine hydrochloride); внутрішньом'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, а впродовж (IV – VI тижня) – 0,252 мг/кг. Таким чином, створювали умови хронічного опіюїдного впливу [14]. Експериментальні тварини були поділені на групи:

1 група (19 тварин) – отримувала налбуфін впродовж 28 діб з наступним забором матеріалу (кінець 4 тижня експериментального опіюїдного впливу);

2 група (19 тварин) – отримувала налбуфін впродовж 42 діб з наступним забором матеріалу (кінець 6 тижня експериментального опіюїдного впливу);

3 група була контрольною (10 тварин), із яких 5 тварин отримували ін'єкції 0,22 мл/кг 0,9% фізіологічного розчину впродовж 28 діб внутрішньом'язово, решта 5 тварин впродовж 42 діб в одному проміжку

часу (10 – 11 година ранку), отримували ідентичну дозу 0,9 % фізіологічного розчину.

Усі тварини знаходилися в умовах віварію і процедури, що стосувалися 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» (Страсбург, 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». 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), (протокол №2 від 20 лютого 2012 року). Перед забором матеріалу дослідної ділянки тварину виводили з експерименту за допомогою диетилового ефіру. Для ультраструктурного дослідження використовували очні яблука щурів (задній полюс очного яблука) з врахуванням збереження топографічного співвідношення оболонок ока. Для електронно-мікроскопічного дослідження зразки тканин обробляли за загальноприйнятою методикою [15]. Дослідження не передбачали застосування статистичних методів аналізу даних.

Результати дослідження

Вивчення сітківки контрольних щурів з використанням трансмісійної електронної мікроскопії показало, що вона має типову будову подібну до сітківки людини і утворена десятьма шарами. Пігментний шар сітківки контактує з базальним комплексом та хоріокапілярним шаром власне судинної оболонки. Останній утворений клітинами з цитоплазмою середньої електронної щільності, ядра овальної форми з невеликою кількістю гетерохроматину, котрий прилягає до ядерної ламіни і нуклеолеми. У цитоплазмі невелика кількість органел, серед яких переважають мітохондрії, присутні також меланосоми різних розмірів і різної електронної щільності. На поверхні пігментних клітин зі сторони паличок і колбочок присутні відростки (рис. 1А).

Фотосенсорний шар сітківки утворений дендритами першого нейрона, що мають витягнуту форму (палички) або більш округлу (колбочки) (рис. 1Б). Палички утворені замкнутими дисками плазмолем. Зовнішній ядерний шар утворений тілами першого нейрона, що містять ядра різних розмірів з різною кількістю гетерохроматину (рис. 1 В). Зовнішній сітчастий шар досить вузький і утворений аксонами першого нейрона, дендритами другого нейрона та відростками променевих гліоцитів (клітин Мюллера). Аксони містять дрібну зернистість та поодинокі мітохондрії. Внутрішній ядерний шар сформований тілами другого нейрона, що мають ядра різних розмірів та

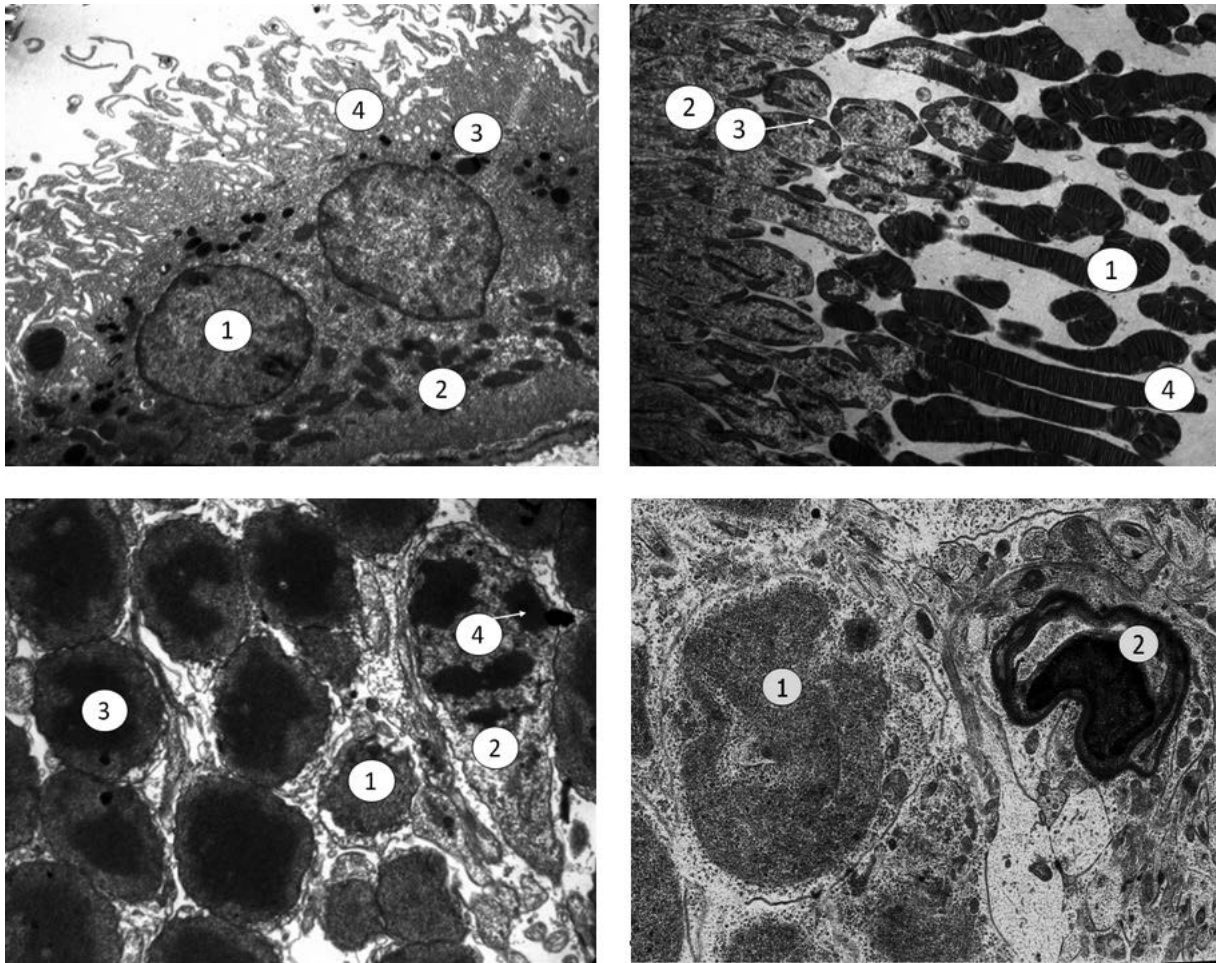


Рис. 1. Фрагменти сітківки шурів контрольної групи. А – ультраструктура клітин пігментного епітелію сітківки. X 3 000. 1 – ядра пігментного епітелію; 2 – чисельні мітохондрії в базальній частині цитоплазми клітин пігментного епітелію; 3 – фагосоми в апікальних відділах цитоплазми; 4 – апікальні мікроборсинки. Б – ультраструктура фотосенсорного шару сітківки. X 1 900. 1 – зовнішні сегменти фоторецепторів; 2 – внутрішні сегменти фоторецепторів; 3 – мітохондрії внутрішніх сегментів фоторецепторів; 4 – контуровані мембранні диски зовнішніх сегментів першого нейрона сітківки. В – ультраструктура зовнішнього ядерного шару сітківки. X 3 000. 1 – ядра фоторецепторних паличкових нейронів; 2 – ядра фоторецепторних колбочкових нейронів; 3 – гетерохроматин у ядрах паличкових нейронів; 4 – скупчення гетерохроматину в ядрах колбочкових нейронів. Г – нейрон гангліонарного шару та гемокапіляр у шарі нервових волокон сітківки. X 5000. 1 – ядро гангліонарного нейрона; 2 – гемокапіляр у шарі нервових волокон сітківки.

форми з невеликою кількістю гетерохроматину. Ядра оточені електронно-світлою цитоплазмою з невеликою кількістю органел. Тут присутні тіла амакринних та горизонтальних клітин.

Внутрішній сітчастий шар широкий і формує синнапси, утворені відростками з електронно-світлою цитоплазмою та цитоплазмою середньої електронної щільності, в якій присутні електронно-щільні пухирці та мітохондрії (рис. 1Г). Гангліонарний шар представлений нейронами різної форми та різних розмірів, здебільшого великими, зі світлою цитоплазмою та помірною кількістю органел, серед яких переважають мітохондрії. Ядра таких клітин містять невелику кількість гетерохроматину (рис. 1Г) та електронно-щільне ядрце. Шар нервових волокон утворений аксонами третього нейрона з світлою аксоплазмою і невеликою кількістю мітохондрій. У цьому шарі присутні гемока-

піляри, просвіт яких заповнений плазмою крові. Внутрішня межа перетинка у вигляді гомогенної смужки утворена відростками променевої гліоцитів.

В результаті проведеної трансмісійної електронної мікроскопії зразків стінки ока через чотири тижні перебігу експерименту виявили розвиток дегенеративних змін клітин пігментного епітелію, деструкцію мембран дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенерацію аксонів зовнішнього сітчастого шару, розвиток альтеративних процесів у нейронах зовнішнього та внутрішнього ядерного шарів. Просвіти дрібних артерій, а також гемокапіляри судинної оболонки були розширені, цитоплазма ендотелію набрякла, в якій спостерігались помітно розширеними каналці і везикули гладкої ендоплазматичної сітки. Ядра в окремих клітинах пігментного епітелію були зміщеними в напрямку апікальної поверхні клітини, розташовувалися

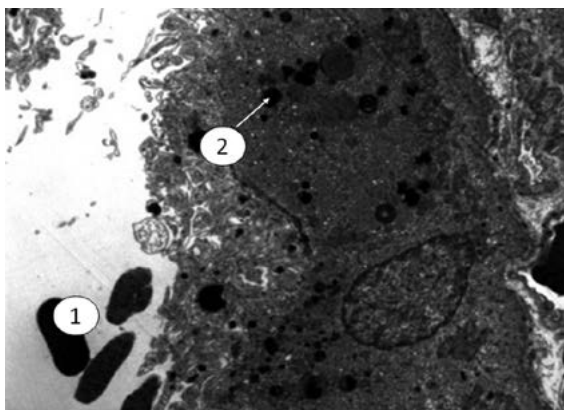


Рис. 2. Електронна мікрофотографія сітківки ока щура через чотири тижні експериментального опіоїдного впливу. X 1 900. 1 – фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів на апікальній поверхні пігментних епітеліоцитів; 2 – значна кількість інтенсивно осміофільних фагосом в різних ділянках цитоплазми клітин пігментного епітелію.

вертикально, ущільнювалися, в окремих пігментних епітеліоцитах набували грушоподібної форми, з виразними інвагінаціями каріолеми. На апікальній ділянці пігментних епітеліоцитів нагромаджувалися фагоцитовані фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів. В різних ділянках цитоплазми клітин пігментного епітелію, в порівнянні з контролем, збільшувалась кількість інтенсивно осміофільних фагосом різного розміру, утворених за рахунок захоплення фрагментів відпрацьованих дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів (рис. 2), що свідчить про інтенсивність процесу фагоцитозу.

У ділянці базального полюсу пігментоцитів плазмалема, яка має вигляд складок, неоднорідна, на окремих ділянках вона згладжена. В апікальній області даних клітин спостерігали набряк та вогнищеву деструкцію мікроворсинок (рис. 3).

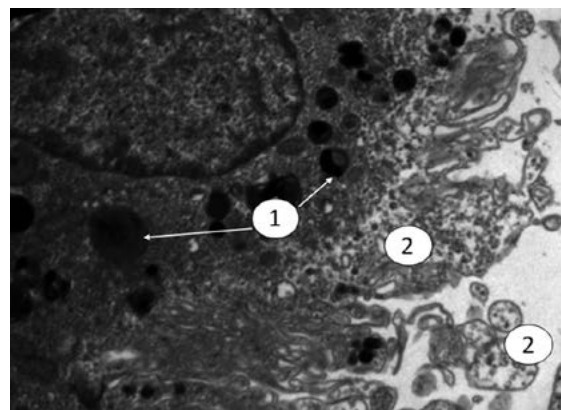


Рис. 3. Електронна мікрофотографія сітківки ока щура через чотири тижні експериментального опіоїдного впливу. X 4 500. 1 – значна кількість інтенсивно осміофільних фагосом, первинних та вторинних лізосом в апікальній області клітин пігментного епітелію; 2 – набряк цитоплазми та вогнищеву деструкцію апікальних мікроворсинок.

У зовнішніх сегментах фоторецепторів відзначили розвиток деструктивних змін, що супроводжувалися порушенням контурності мембранних дисків, повним розпадом деяких з них. Внаслідок деструктивних змін у цитоплазмі зовнішніх сегментів фоторецепторів накопичувався дрібнозернистий матеріал, з'являлися ділянки локального просвітлення цитоплазми (рис. 4).

Цитоплазма внутрішніх сегментів фоторецепторів часто була просвітленою (рис. 4). У таких ділянках відзначалося неоднорідне розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, деструкція вільних рибосом, набухання внутрішньомітохондріального матриксу. У зовнішньому ядерному шарі візуалізувалися ядра фоторецепторних нейронів неправильної форми, інколи зменшені в об'ємі (рис. 5).

У зовнішній сітчастий шар зміщувалися окремі ядра фоторецепторних клітин. Відзначалася неодно-

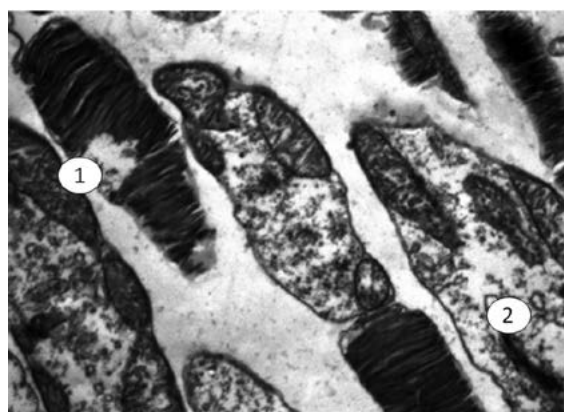


Рис. 4. Електронна мікрофотографія сітківки ока щура через чотири тижні експериментального опіоїдного впливу. X 7 500. 1 – дезорганізація мембранних дисків та деструкція мембран зовнішніх сегментів фоторецепторів; 2 – просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів, а також пошкодження крист мітохондрій.

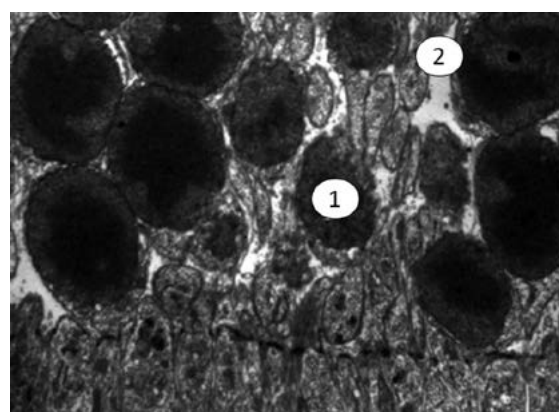


Рис. 5. Електронна мікрофотографія сітківки ока щура через чотири тижні експериментального опіоїдного впливу. X 3 000. 1 – зменшені в об'ємі окремі ядра фоторецепторних нейронів; 2 – міжклітинний набряк в зовнішньому ядерному шарі.

рідна електронна щільність аксоплазми аксонів фоторецепторів та хаотичне розташування синапсів у зовнішньому сітчастому шарі.

Ультраструктурні зміни біполярних нейронів внутрішнього ядерного шару теж були суттєвими. Спостерігалася втрата зв'язку рибосом з мембранами гранулярної ендоплазматичної сітки, просвітлення матриксу мітохондрій та вкорочення крист. У ядрах окремих біполярних нейронів збільшувалась кількість гетерохроматину. подекуди ідентифікували біполярні нейрони з пікнотичними ядрами і виразно просвітленою цитоплазмою. Водночас були присутні біполярні клітини із збереженими органелами та помірно просвітленою цитоплазмою. Помітних змін також зазнавали горизонтальні та амакринні клітини – допоміжні нейрони сітківки. Перикаріони горизонтальних клітин на межі зовнішнього сітчастого та внутрішнього ядерного шару були з ознаками набряку та помітним розширенням цистерн комплексу Гольджі та каналців гладкої ендоплазматичної сітки, що свідчить про зміну метаболічних процесів. Натомість у амакринних нейронах, перикаріони яких розташовувалися у внутрішньому ядерному шарі, виявлені зміни у вигляді неоднорідної електронної щільності цитоплазми, деструкції та дезагрегації (фрагментація на субдиниці) вільних рибосом. У ядрах таких клітин був збільшений вміст гетерохроматину, що може свідчити про зниження процесів транскрипції і, відповідно, пригнічення метаболічної активності, що є ознакою альтерації. Стосовно змін гліальних елементів, то вони торкалися, перш за все, радіальних гліоцитів (клітин Мюллера). Проте їхня маніфестація була несуттєвою і носила, скоріше за все, транзиторний характер.

У внутрішньому сітчастому шарі, окрім наростання дисциркуляторних змін в ланках мікроциркуляторного русла сітківки, що характеризувалися розвитком стазу та периваскулярних набряків, реєстрували просвітлен-

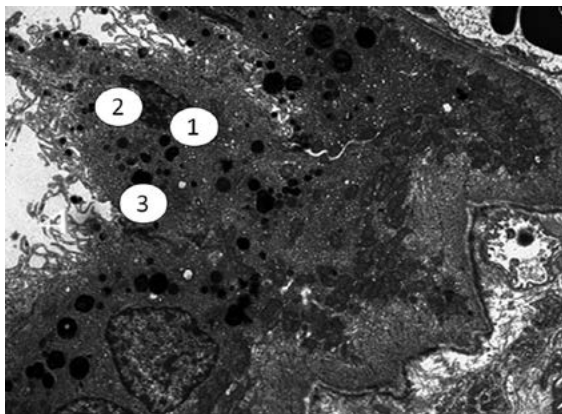


Рис. 6. Електронна мікрофотографія сітківки ока щура через шість тижнів експериментального опіоїдного впливу. X 1200. 1 – зменшене в об'ємі та вертикально розташоване ядро в набряклій цитоплазмі клітин пігментного епітелію; 2 – глибокі інвагінації каріолеми; 3 – значна кількість інтенсивно осміофільних фагосом.

ня аксоплазми аксонів, руйнування та нещільне розташування синаптичних везикул, що є ознаками поступово наростаючих процесів набряку у шарах сітківки. Цитоплазма гангліонарних нейронів була просвітленою з розширенням цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, руйнуванням окремих рибосом, а також з вкороченням та руйнуванням крист мітохондрій.

У шарі нервових волокон спостерігали деструкцію крист мітохондрій цитоплазми гліоцитів, а також розширення, з ділянками руйнувань, каналців гладкої ендоплазматичної сітки.

Через шість тижнів від початку введення налбуфіну більшість змін у досліджуваних структурах, в порівнянні з попереднім строком (4 тижень), мали тенденцію до поглиблення. Так, гемокапіляри сітківки мали розширені просвіти, одночасно спостерігали адгезію еритроцитів до люменальної поверхні ендотелію, зменшення вмісту піноцитозних пухирців на внутрішній поверхні ендотелію, що спричинило до зниження процесів трансендотеліального транспорту. Пігментоцити були неоднорідної електронної щільності. В їх ядрах збільшувався вміст гетерохроматину, деякі з них зазнавали пікнотичних змін. В апікальних відділах пігментних клітин було помітне накопичення осміофільних фагосом, поява котрих, ймовірно, зумовлена підвищеним фагоцитозом мембранних дисків фоторецепторів. Частина фрагментів дисків фоторецепторів мали осередкове руйнування мембран. На окремих ділянках спостерігалася деструкція апікальних відростків пігментоцитів (рис. 6).

Поблизу апікальної поверхні пігментного епітелію, у інтерфоторецепторному просторі, місцями візуалізувались ущільнені неоднорідні фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів. Також нами задекларовано набряк та гіпертрофію, а місцями деструкцію відростків пігментоцитів (рис. 7).

На багатьох ділянках зовнішні сегменти фоторецепторів локалізувалися нещільно, хаотично, мембрани дисків з ознаками втрати цілісності, іноді мембрани дисків були фрагментовані. Цитоплазма внутрішніх сегментів фоторецепторів з ділянками просвітлення, як прояв набрякового процесу. У мітохондріях відмічали фрагментацію та вкорочення крист (рис. 8). В окремих фоторецепторах відзначали зміни структури контактів між внутрішніми та зовнішніми сегментами. Набрякові процеси супроводжувалися появою значних проміжків між ядрами фотосенсорних клітин. Інколи ядра таких клітин були неправильної форми, з інвазіями каріолеми та ознаками каріопікнозу.

Зовнішній сітчастий шар вузький за рахунок переміщення ядер фоторецепторів та ядер біполярних нейронів. Спостерігалася просвітлення аксоплазми окремих аксонів фоторецепторів (рис. 9), набряк мітохондрій та розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки. У перинуклеарній зоні біполярних клітин відмітили ділянки просвітлення цитоплазми. Подібні зміни були присутні також у цитоплазмі амакринних

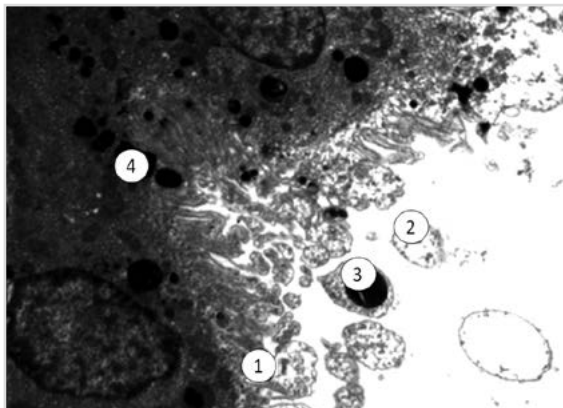


Рис. 7. Електронна мікрофотографія сітківки ока щура через шість тижнів експериментального опіювального впливу. X 3000. 1 – мікроборсинки пігментного епітелію; 2 – деструкція апікальних мікроборсинок; 3 – фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів на апікальній поверхні пігментного епітелію; 4 – осміюфільні фагосоми різного розміру в цитоплазмі пігментоцитів.

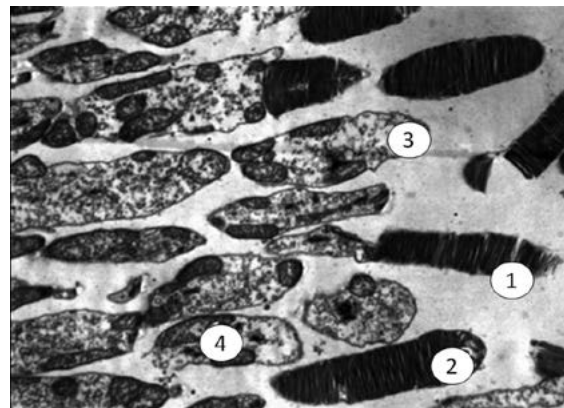


Рис. 8. Електронна мікрофотографія сітківки ока щура через шість тижнів експериментального опіювального впливу. X 3 800. 1 – розшарування мембран в дисках зовнішніх сегментів фоторецепторів; 2 – деструкція мембран дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів; 3 – набряк цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів; 4 – вкорочення та деструкція крист мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів.

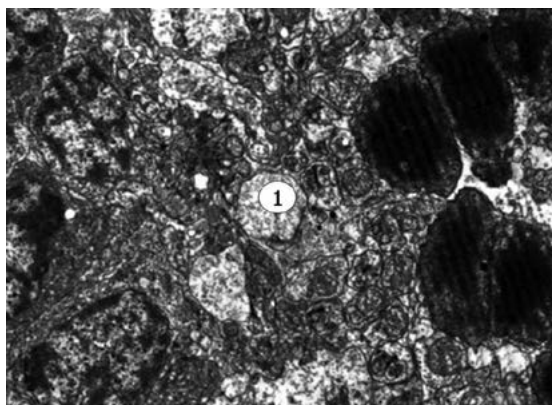


Рис. 9. Електронна мікрофотографія сітківки ока щура через шість тижнів експериментального опіювального впливу. X 2200. 1 – прояснення аксоплазми аксонів зовнішнього сітчастого шару.

клітин, з одночасною транспозицією їх ядер у внутрішній сітчастий шар. Окремі ядра амакринних та біполярних клітин перебували у стані каріопікнозу. У внутрішньому сітчастому шарі візуалізувався набряк аксоплазми біполярних нейронів, а також гіпертрофія відростків клітин Мюллера. Капіляри внутрішнього сітчастого шару з розширеними просвітами, переповнені еритроцитами, на люмінальній поверхні ендотеліоцитів відсутні мікроборсинки, на внутрішній поверхні незначна кількість піноцитозних пухирців, перикапілярні ділянки просочені електронно-світлим масами трансудату, що свідчить про порушення мікроциркуляції.

Ядра клітин гангліонарного шару округлої форми, фрагменти інтенсивно осміюфільного гетерохроматину щільно прилягають до ядерної мембрани, розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки з

деструкцією поодиноких рибосом. Подібні зміни проявлялися і у цитоплазмі гліоцитів.

Обговорення

Проведені нами ультраструктурні дослідження показали, що при введенні експериментальним тваринам налбуфіну у діапазоні 0,212-0,252 мг/кг упродовж 4-6 тижнів у сітківці спостерігалися зміни в структурі усіх нейронів, гліальних клітин, пігментоцитів та в компонентах мікроциркуляторного русла сітківки. Ряд патоморфологічних змін супроводжувався збільшенням проявів гіперемії судин та дегенеративними змінами у клітинах пігментного епітелію сітківки, в мембранах дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, некробіотичними змінами ядер окремих фоторецепторів, альтерацією аксонів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів, дегенеративними змінами горизонтальних нейронів, появою некротичних змін у структурах біполярних та амакринних клітин. Вищезгадані зміни, правдоподібно, обумовлені наростаючими явищами гіпоксії.

Слід зауважити, що попередньо проведені нами дослідження на ранніх строках (1 тиждень впливу аналогічної дози налбуфіну), показали, що морфологічні зміни в нейронах сітківки та клітинах пігментного епітелію були менше виражені, як на світлооптичному, так і на ультраструктурному рівнях, однак зберігалися тривалий строк [13].

Щур М. Б. та співавт. [16] при експериментальному гіпер- та гіпотиреозі у сітківці щурів спостерігали подібні зміни, до таких, як описано нами за умов впливу налбуфіну. Так, автори [16] констатували порушення цілісності мембранних компонентів паличок і колбочок, дезорганізацію відростків клітин пігментного епітелію та явища вакуолізації матриксу мітохондрій з дезорганізацією їх крист, а також наявністю нейронів

з просвітленою цитоплазмою та зменшеним вмістом органел.

При введенні шурам суміші спиртів (40% етанолу і 100% метанолу) в інтервалі від 3 годин до 7 діб при електронно-мікроскопічному дослідженні Молчанюк Н.І. [17] спостерігали подібні зміни як в судинній оболонці, клітинах шару пігментного епітелію, так і в нейронах сітківки. Молчанюк Н.І. [18] показала, що довгострокова токсична дія метанолу (в незначній його дозі) призводить до глибоких патологічних змін в клітинах хоріоретинального комплексу, до зниження резервних можливостей клітин, і, як результат, відображається в уповільненні репаративних процесів в період від 1 до 3 місяців спостереження.

Результати досліджень отримані нами при тривалому введенні налбуфіну (вподовж 6 тижнів) показали, що препарат має дещо подібну негативну дію, що і суміш спиртів, як показано в працях [17, 18] на структурні компоненти сітківки та мікроциркуляторного русла.

Підвальна УЄ. [11] при експериментальному дослідженні опіоїдного впливу на компоненти судинної оболонки ока шура показала звуження просвіту гемокapілярів судинної оболонки, в той час, як у нашому випадку просвіти гемокapілярів поступово розширювались. Цей феномен, очевидно, можна пояснити різницею дозування та тривалістю впливу анальгетика. У науковій літературі існує ряд праць, у яких висвітлюються морфологічні зміни структур мікроциркуляторного русла та інших компонентів органа зору внаслідок дії аналогічної дози налбуфіну (в ділянці райдужно-рогівкового кута) [10], а також структур центральної нервової системи [19], та органів травної системи [5]. Новицький І. Я. та свівавт [8] показали негативний вплив кодтерпіну, на зоровий нерв, за результатами їх спостережень, офтальмоскопічна картина варіювала від повної відсутності патологічних змін до папіліту та атрофії диска зорового нерва.

Отримані нами результати досліджень сітківки на тлі введення налбуфіну доповнюють результати досліджень інших авторів, які вивчали компоненти органа зору за умов дії тих чи інших препаратів [11, 17, 18]. Виявлене нами ураження ланок мікроциркуляторного русла сітківки, правдоподібно, є основним тригером запуску патологічних процесів в сітківці, натомість, ультраструктурні зміни відростків пігментоцитів на тлі набряку в інтрафоторецепторному просторі можуть провокувати виникнення ділянок локального відшарування сітківки, а деструкція нейронів сітківки спричинятиме порушення проведення нервових імпульсів до зорових центрів головного мозку та блокувати світло сприйняття.

Висновок

Таким чином, при введенні шурам налбуфіну у діапазоні 0,212-0,252 мг/кг упродовж 4 тижнів в структурних компонентах сітківки виникали деструктивні

процеси пігментного епітелію, зовнішніх сегментів фотосенсорних нейронів, дегенерація аксонів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів, дегенеративні та некротичні зміни біполярних та амакринних клітин, гіпертрофія відростків клітин Мюллера, дегенерація гангліонарних клітин та гіперемія, обумовлена порушеннями ультраструктури мікроциркуляторного русла. На 6 тижні експерименту посилювалися деструктивні та дегенеративні процеси в структурних компонентах сітківки.

Література

1. **Costa AVF; Bezerra LC; Paula JA.** Use of psychotropic drugs in the treatment of fibromyalgia: a systematic review. *J.Hum. Growth Dev.*2021;31(2):336-345.
2. **Balayssac D, Pereira B, Darfeuille M, CuqP, Vernhet L, Collin A, et al.** Use of Psychotropic Medications and Illegal Drugs, and Related Consequences Among French Pharmacy Students - SCEP Study: A Nationwide Cross-Sectional Study. 2018;9
3. **Raietska LV.** [Trends in the spread of drug addiction in Ukraine]. *Borotba z orhanizovanoiu zlochynnistiu i koruptsiei.* 2008; s. 318. [Ukraine]
4. **Schiller EY, Goyal A, Mechanic OJ.** Opioid Overdose. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.
5. **Fik VB, Kryvko Yula, Paltov EV.** [Microstructural changes of periodontal tissues under the conditions of action of an opioid analgesic in the early stages]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk.* 2018;22((85)1): 141 – 148. [Ukraine]
6. **Grecco GG , MorkBE, Huang JY, Metzger CE, HaggertyDL, Reeves KC, et al.** Prenatal methadone exposure disrupts behavioral development and alters motor neuron intrinsic properties and local circuitry. *Elife.* 2021
7. **Choi NG, DiNitto DM, Marti CN, Choi BY.** Adults who misuse opioids: Substance abuse treatment use and perceived treatment need. *Subst Abus.* 2019;40(2):247-255.
8. **Novytskyi Іа, Yakymiv NІа, Yerokhova ОМ.** [Toxic damage to the optic nerves as a result of long-term administration of chloramphenicol against the background of narcotic dependence on codeterpin]. *Oftalmolohichnyi zhurnal.* 2012;3:43–45. [Ukraine]
9. **Dhingra D, Kaur S, Ram J.** Illicit drugs: Effects on eye. *Indian J Med Res.* 2019 Sep;150(3):228-238.
10. **Yakymiv NІа.** [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 morfologichni almanakh.* 2014;2:28–31. [Ukraine]
11. **Pidvalna UІe.** [Morphometric characteristics of the remodeling of the vascular membrane of the eyeball under the influence of nalbuphine]. *Ukrainskyi zhurnal Klinichnoi ta laboratornoi medytsyny.* Luhansk. 2013;8(3):94–97. [Ukraine]
12. **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.
13. **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 booc.* Bratislava. 2016: 25–27.

14. **Paltov YeV, Fik VB, Vilkhova IV, Onysko RM, Fitkalo OS, Kryvko YuIa.** Patent №76565 Ukraina. [Patent No. 76565 Ukraine. A method of modeling chronic opioid exposure]. Zaiavnyk i patentovlasnyk Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet imeni Danyla Halytskoho. opubl. 10. 01. 2013. Biul. 1. [Ukraine]
15. **Mulish M, Welsh U. Romeis.** Mikroskopische technik. 19 Auflage. Heidelberg. 2015;87-98.
16. **Shchur MB, Smolkova OV, Strus KhI, Yashchenko AM.** [Elekronno-mikroskopichne doslidzhennya sitkivky shchuriv za umov eksperymental'noho hiper- ta hipotyrozu. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. Medychna nauka v praktyku okhorony zdorov'ya]. 2017;T.17.V.4(60)2:103-109. [Ukraine]
17. **Molchanyuk NI.** [Vplyv sumishi spyrtiv (40% etanolu i 100% metanolu) na ul'trastrukturu sudynnoyi ta sitchastoyi obolonok ochey shchuriv]. Visnyk problem biolohiyi ta medytsyny. 2019, 4(1)153: 222-227. [Ukraine]
18. **Molchanyuk NI.** [Ul'trastrukturni zminy klityn khorioretynal'noho kompleksu ochey shchuriv u viddaleni stroky pislya in'yektsiyi sumishi 40% etanolu i 100% metanolu. Oftal'molohichnyy zhurnal]. 2020,6:25-29. [Ukraine]
19. **Bekesevych AM.** [Osoblyvosti strukturnoyi orhanizatsiyi lanok hemomikrotsyrkulyatornoho rusla kory mozochka shchura za umov 2- ta 4-tyzhnevoho vvedennya opioyidu]. Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya. 2016, 15(1): 24-27. [Ukraine]

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Ілона Челпанова - *ilona.med75@gmail.com*

Внесок авторів. Пальтов Є. – концепція, проведення експерименту та аналіз даних, написання статті, редагування та затвердження остаточного варіанту

статті; Масна З. – написання статті, редагування та затвердження остаточного варіанту статті; Челпанова І. – проведення експерименту та аналіз даних, написання статті, редагування та затвердження остаточного варіанту статті; Дудок О. – написання статті, редагування та затвердження остаточного варіанту статті; Струс Х. – написання статті, редагування та затвердження остаточного варіанту статті; Щур М. – написання статті, редагування та затвердження остаточного варіанту статті. Усі автори проаналізували результати та схвалили остаточний варіант рукопису.

Дозвіл комісії з біоетики про проведення досліджень. Дослідження виконане у відповідності з планом наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є частиною науково-дослідної теми кафедри нормальної анатомії та оперативної хірургії з топографічною анатомією «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (номер держреєстрації 0120U002129) впродовж 2020-2024 рр.

Конфлікт інтересів. Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, який б міг вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Джерела підтримки: відсутні.

Надійшла 30.09.2023