

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ В ШАРАХ СІТКІВКИ ПРИ ШЕСТИТИЖНЕВОМУ ВЖИВАННІ ОПІОЇДНОГО АНАЛЬГЕТИКА З ПАРАЛЕЛЬНОЮ ЧОТИРЬОХТИЖНЕВОЮ КОРЕКЦІЄЮ ПЕНТОКСИФЛІНОМ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Пальтов Е. В., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, доцент кафедри нормальної анатомії, кандидат медичних наук. Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2622-4753>

Фік В. Б., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, доцент кафедри нормальної анатомії, кандидат медичних наук. Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2284-4488>

Подоліук М. В., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, асистент кафедри нормальної анатомії, Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3490-8976>

Кривницький Р. П., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, асистент кафедри нормальної анатомії, кандидат медичних наук. Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2764-8814>

Согуйко Ю. Р., Львівська медична академія імені Андрія Крупинського, асистент кафедри, кандидат медичних наук. Україна,

Кривко Ю. Я., Львівська медична академія імені Андрія Крупинського, ректор, професор, доктор медичних наук. Україна

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/30062020/7128

ARTICLE INFO

Received: 20 April 2020
Accepted: 04 June 2020
Published: 30 June 2020

KEYWORDS

retina,
the rat,
the combined effect opioid and
pentoxifylline.

ABSTRACT

In originally issued as document our work, the goal was to study the pathological manifestations of angio and neuromyopathy as a result of chronic exposure to therapeutic doses of opioid analgesic and the possibility of simultaneous correction of these changes with the drug pentoxifylline in the early stages restrukturizatsii changes in the retinal layers. The goal was achieved through the use of histological techniques retinal. Histological preparations were made by the conventional method with the use of dyes, hematoxylin, eosin, and (adhan) by the method Heidenhaina. The results of the study in the future will form a pathological base, with clinical guidelines that to unwanted simultaneous use of pentoxifylline and opob. These data can be used for the comparative performance, relative to the processes of the dynamics of increase of pathological changes in the layers of the retina during short and long term exposure of low doses of opioids and correction of these changes with the drug pentoxifylline on early and psdn terms of opioid effect. The above will further provide the opportunity to establish the most optimal timeframe for which a characteristic set of pathological manifestations elementary phenomena ungeneralised in the layers of the retina that can best be coregular influence.

Citation: Paltov E. V., Fik V. B., Podoliuk M. V., Krynytskyi R. P., Soguiko Yu. R., Kryvko J. J. (2020) Morphological Characteristics of Pathomorphological Manifestations in the Retinal Layers with Six-Week Use of an Opioid Analgesic with a Parallel Four-Week Correction with Pentoxifylline in the Experiment. *International Academy Journal Web of Scholar*. 6(48). doi: 10.31435/rsglobal_wos/30062020/7128

Copyright: © 2020 Paltov E. V., Fik V. B., Podoliuk M. V., Krynytskyi R. P., Soguiko Yu. R., Kryvko J. J. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Результати статі відповідають плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є частиною науково-дослідної теми кафедри нормальної анатомії «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» з терміном виконання 2020-2024 рр., номер держреєстрації 0120U002129.

Вступ. За даними вітчизняної статистики і надалі лишається актуальним питання контрольованого обігу психотропних, сильнодіючих та опіоїдних препаратів та прекурсорів медичного призначення [1, 2]. Дані статистики свідчать, що є велика розбіжність між офіційними даними в порівнянні з об'ємом існуючої проблеми немедичного безконтрольного вживання сильнодіючих препаратів як медичного так і кустарного виробництва [3, 4].

Зокрема у наукових фахових виданнях висвітлюються дані щодо патології структур органу зору, що стосується райдужно – рогівкового кута та елементам судинної оболонки [5 – 10].

Досі залишається відкритим ряд питань, що стосуються проявів опіоїдної ангіо- та нейроретинопатії при корекції експериментальних опіоїдних впливів. Зокрема докінця нез'ясованим є питання плавності наростання і глибини ангіо- та нейроретинопатій та прояви у шарах сітківки на ранніх термінах при одночасному впливі опіоїду та проведені медикаментозної корекції в продовж останніх чотирьох тижнів.

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

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом дослідження слугували статевозрілі, щури-самці лінії “Wistar”, в кількості 15-ти тварин, масою 190 г, віком 4,5 місяців. Тваринам проводили ін'єкції препарату налбуфін дом'язово, щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу (10–11 година ранку) впродовж 42 дб. Початкова доза налбуфіну впродовж перших 2-х тижнів становила 0,212 мг/кг, наступних 2-х (II – IV тижня) – 0,225 мг/кг, а в продовж (IV – VI тижня) – 0,252 мг/кг. Таким чином, створювали умови хронічного опіоїдного впливу [11]. З 14-ої по 42-гу добу паралельно з налбуфіном проводили ін'єкції пентоксифіліну, щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу (10–11 година ранку) впродовж 28 дб. Доза пентоксифіліну становила 2,857 мг/кг. Наприкінці 6-го тижня забирали матеріал для проведення мікроскопічного дослідження сітківки.

Тварини поділені на 3 групи. 1-а група тварин отримувала налбуфін протягом 42 дб дом'язово в одному проміжку часу (10–11 година ранку) з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 6 тижня експериментального опіоїдного впливу); 2-а група контрольна, яка протягом 42 дб отримувала ін'єкції фізіологічного розчину дом'язово в одному проміжку часу (10–11 година ранку) з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 6 тижня); 3-а група отримувала налбуфін протягом 42 дб дом'язово з паралельною корекцією пентоксифіліном впродовж 28 дб останні чотири тижні з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 6 тижня експериментального чотирьох тижневого впливу пентоксифіліну з паралельним шеститижневим опіоїдним впливом).

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». 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 проведенням забору прижиттєвого 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 гематоксиліну, еозину та азану за методом Гайденайна [12,13]. Мікроскопічні дослідження та фотографування препаратів здійснювали за допомогою мікроскопа МБІ – 1 і цифровим фотоапаратом Nikon D 3100.

Результати дослідження.

Через **шість тижнів** експерименту в щурів, яким впродовж **двох тижнів** вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну, структура **пігментного епітелію (I)** порушена. Цитоплазма пігментних епітеліоцитів вузька, набрякла в окремих клітинах просвітлена, базальна мембрана розпушена, як це показано на рис.1.

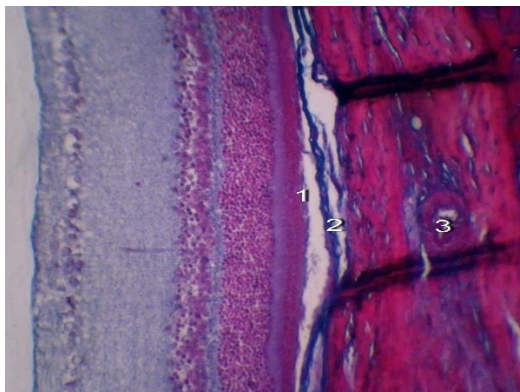


Рис.1. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіоїду з подальшим чотиритижневим введенням опіоїду та пентоксифіліну. Заб. азаном. Зб. X 400.

1 – набряк пігментного епітелію; 2 – базальна мембрана; 3 – набряк ендотелію судин хоріоїдеї.

У внутрішніх ділянках **фотосенсорних (II)** клітин трапляються просвітлення з формуванням видовжених порожнин. Спостерігається переміщення ядер фотосенсорних клітин у фотосенсорний шар, як це видно на рис.2. Ядра фотосенсорних клітин переважно локалізуються між внутрішніми ділянками фоторецепторів.

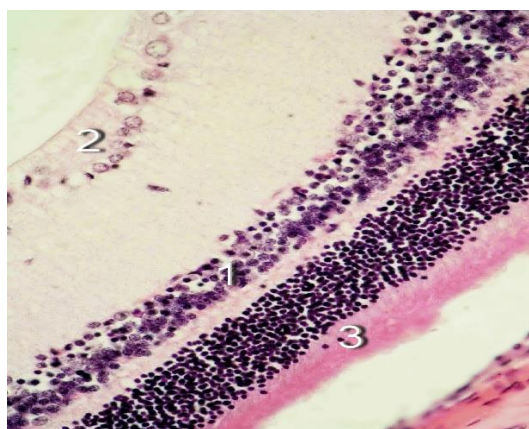


Рис.2. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіоїду з подальшим чотиритижневим введенням опіоїду та пентоксифіліну. Заб. азаном. Зб. x 400.

1 – пікноз ядер у внутрішньому ядерному шарі;
2 – просвітлення основної речовини гангліонарного та нервоволокнистого шарів;
3 – транспозиція ядер фотосенсорних клітин.

Зовнішній пограничний шар (III) зберігає звичайну будову. У **зовнішньому ядерному шарі (IV)** спостерігаються ядра неправильної форми, пікнотичні, як це показано на рис. 3. Місцями наявні невеликі проміжки між ядрами фотосенсорних клітин. Поблизу ядер фотосенсорних клітин трапляються просвітлення у вигляді дрібних вакуолей. В окремих ділянках ядра фотосенсорних клітин переміщуються у зовнішній сітчастий шар. **Зовнішній сітчастий шар (V)** містить просвітлення, як це видно на рис. 4. У зовнішній сітчастий шар переміщуються ядра фотосенсорних клітин, у зовнішньому сітчастому шарі трапляються ядра біполярних та горизонтальних клітин.

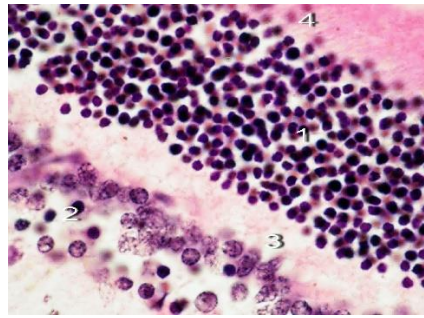


Рис.3. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіюїду з подальшим чотиритижневим введенням опіюїду та пентоксифіліну. Заб. азаном. Зб. х. 1000.

- 1– збільшення відстані між ядрами у зовнішньому ядерному шарі;
 2– збільшення відстані між ядрами та пікноз ядер у внутрішньому ядерному шарі;
 3– просвітлення основної речовини зовнішнього сітчастого шару;
 4–транспозиція ядер фотосенсорних клітин.

У **внутрішньому ядерному шарі (VI)** у деяких ділянках з'являються проміжки, що незаповнені ядерними частинами клітин сітківки. Місцями ядра амакринових клітин занурюються у внутрішній сітчастий шар. Виявлено ядра амакринових та біполярних клітин у стані каріопікнозу та каріорексису, спостерігається просвітлення цитоплазми амакринових клітин. Судини, які розташовані на межі внутрішнього ядерного та сітчастого шарів, незначно розширені та наповнені кров'ю. Спостерігається просвітлення основної речовини внутрішнього ядерного шару, проміжки між ядрами зростають, як це показано на рис.3 та рис.4. У **внутрішній сітчастий шар (VII)** занурюються ядра радіальних гліоцитів та амакринових клітин, як це видно на рис. 5.

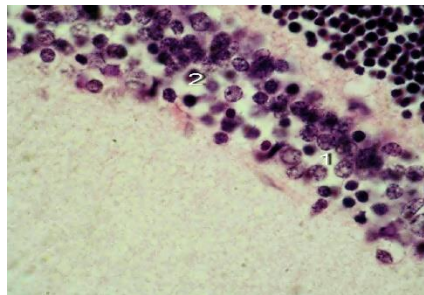


Рис.4. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіюїду з подальшим чотиритижневим введенням опіюїду та пентоксифіліну. Заб. азаном. Зб. х 1000.

- 1– збільшення відстані між ядрами у внутрішньому ядерному шарі;
 2– пікноз ядер біполярних та амакринових клітин.

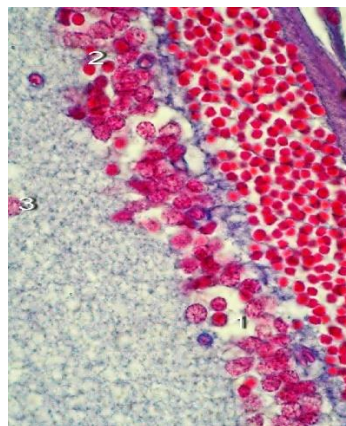


Рис. 5. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіюїду з подальшим чотиритижневим введенням опіюїду та пентоксифіліну. Заб. азаном. Зб. х 1000.
 1 – збільшення відстані між ядрами у внутрішньому ядерному шарі; 2 – пікноз ядер біполярних та амакринових клітин; 3 – транспозиція клітин внутрішнього ядерного шару.

У гангліонарному шарі (VIII) виявлено ядра з просвітленим центром і хроматин їх розміщений біля оболонки ядра. Навколо гангліонарних клітин сполучна тканина просвітлена. Місцями наявні пікнотичні ядра. На деяких ділянках сітківки гангліонарні клітини не утворюють суцільного шару, розташовуються віддалено одна від одної. Навколо гангліонарних клітин сполучна тканина просвітлена, набрякла. Судини, що розташовані на межі гангліонарного та нервоволокнистого шарів, мають незначно розширені просвіти, містять надмірну кількість крові (здебільшого венозні судини), як це показано на рис.6. Місцями трапляються судини, які не містять крові. Ендотелій судин набряклий, спостерігається проліферація ендотелію. Просвіт таких судин дещо звужений, іноді містить незначну кількість крові. Трапляються вени, які містять надмірну кількість склеєних еритроцитів.

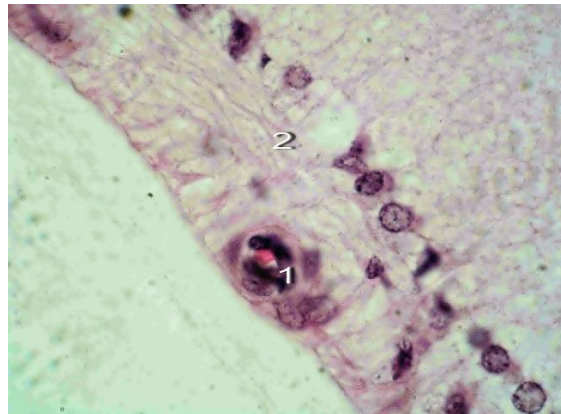


Рис.6. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіюїду з подальшим чотиритижневим введенням опіюїду та пентоксифіліну. Заб. азаном. Зб. x 1000.

1 – набрак ендотелію судини в нервоволокнистому шарі;
2 – просвітлення та вакуолізація в гангліонарному шарі.

Основна речовина **нервоволокнистого шару (IX)** дещо просвітлена, як це видно на рис.6. Структура **внутрішнього пограничного шару (X)** збережена.

Перспективи подальших розробок: Патоморфологічні прояви в шарах сітківки через шеститижневий вплив опіюїдного анальгетика та корекцією препаратом пентоксифілін впродовж останніх чотирьох тижнів створять морфологічне підґрунтя для подальшого розуміння можливостей проведення корекції початкових явищ ангіонейроретинопатії у шарах сітківки на ранніх термінах при одночасному вживанні опіюїду з корегуючим препаратом.

Отримані нами результати в подальшому можуть бути використані з метою проведення порівняльної характеристики, що стосується динаміки наростання патоморфологічних змін у шарах сітківки при короткотривалій та довготривалій дії малих доз опіюїдів, що в подальшому дасть можливість розробити та порівняти зміни під час проведення корегуючого впливу на ранніх та пізніх термінах виникаючої опіюїдної ангіонейроретинопатії, а також порівняти ці зміни у експериментальних підгрупах на ранніх термінах з пізніми термінами.

Висновки. Таким чином, у сітківці щура за умов двотижневого введення опіюїду з подальшим чотиритижневим введенням опіюїду та пентоксифіліну, виявлено прогресування некротичних змін поодиноких фотосенсорних клітин, клітин внутрішнього ядерного шару, явища стазу крові у судинах, транспозиція ядер фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару у зовнішній сітчастий шар, посилена вакуолізація цитоплазми клітин внутрішнього ядерного шару, більш виражені некротичні зміни у шарі гангліонарних клітин. Виходячи з вище зазначених патоморфологічних змін можна чітко порекомендувати не проводити корекції ангіонейроретинопатичних змін з паралельним введенням опіюїду. Така комбінація метикаментозного поєднання сприяла значному, прогресуючому погіршенню стратифікації клітин у шарах сітківки як наслідок прогресування дисциркуляторних змін у ланках судинних сіток зі сторони ретинального та хоріоїдального джерел кровопостачання сітківки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Раєцька ЛВ. Тенденції поширення наркоманії в Україні. Боротьба з організованою злочинністю і корупцією. 2008:318.
2. Вієвський АМ. Зріз наркотичної ситуації в Україні 2012 року (дані 2011 року). К., 2012:15.
3. Логаш МВ, Покотило ПБ. Деякі аспекти історії опіатів в контексті сучасних проблем наркозалежності. Вісник проблем біології та медицини. 2013;4(1(42)):129-131.
4. Трецинский ИС, Харченко ЛА, Усенко ВА. Некоторые вопросы наркомании и токсикомании на Украине. Провизор. 1998; 4:15-17.
5. Новицький ІЯ, Якимів НЯ, Єрохова ОМ. та ін. Токсичне ураження зорових нервів внаслідок тривалого прийому левоміцетину на тлі наркотичної залежності від код терпіню. Офтальмол. журнал. 2012; 3:43–45.
6. Якимів НЯ, Кривко ЮЯ. Мікроструктурна характеристика райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів при опіоїдному впливі. Світ медицини та біології. 2013;4:120–124.
7. Якимів НЯ. Ультраструктурна характеристика структур райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів на 35-у та 42-у добу опіоїдного впливу. Світ медицини та біології. 2014;2:185–188.
8. Якимів НЯ. Ультраструктурна характеристика структур райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів на 7-у, 14-у, 21-у, 28-у добу опіоїдного впливу. Український морфологічний альманах. 2014;2:28–31.
9. Якимів НЯ. Морфологическая характеристика структур радужно-роговичного угла крыс на разных сроках действия и на ранних сроках после отмены экспериментального опиоидного влияния. Офтальмология. Восточная Европа. 2014;2:89–97.
10. Підвальна УЄ. Морфометрична характеристика перебудови судинної оболонки очного яблука під впливом налбуфіну. Український журнал Клінічної та лабораторної медицини. м. Луганськ. 2013;8(3):94–97.
11. Патент №76565 Україна. Спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу./С.В. Пальтов, В.Б. Фік, І.В. Вільхова, Р.М. Онисько, О.С. Фітькало, Ю. Я. Кривко; заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького . – опубл. 10. 01. 2013, Бюл. №1.
12. Ромейс Б. Микроскопическая техника. М.: Медицина. 1953:71-72.
13. Горальський Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І. За редакцією Горальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. *Навчальний посібник*. Вид. III, виправленне і доповнене. Житомир: Полісся, 2015. 286 с.