

ДИНАМІКА ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ШАРАХ СІТКІВКИ ЧЕРЕЗ ДВОХТИЖНЕВИЙ ОПІОЇДНИЙ ВПЛИВ З ПОДАЛЬШОЮ ВІДМІНОЮ ОПІОЇДУ ТА ЧОТИРЬОХТИЖНЕВОЮ КОРЕКЦІЄЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Пальтов Е. В., Ковалишин О. А., Фік В. Б., Подоліук М. В., Голейко М. В., Кривко Ю. Я.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії, м. Львів, Україна

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30112019/6774

ARTICLE INFO

Received: 24 September 2019

Accepted: 09 November 2019

Published: 30 November 2019

KEYWORDS

opioid,
retina,
rat,
early term,
correction.

ABSTRACT

Our article aims to study the pathomorphological manifestations of angio- and neuroretinopathies as a result of chronic exposure to therapeutic doses of opioid analgesics and the possibility of correction of these changes with the help of pentoxifylline at early stages of destructive changes in the layers of the retina. This goal was achieved by using a histological retinal imaging technique. Histological preparations were prepared according to the conventional method using the dyes hematoxylin, eosin, and (azan) in compliance with the method of Heidenhain.

The results of the study in the future will allow us to form a pathomorphological base, which can be used for comparative characterization of the dynamics of the growth of pathomorphological changes in the retinal layers during the short and long term exposure to low doses of opioids and the correction of these changes with pentoxifylline at the early and late stages of opioid exposure. The above will further enable us to establish the most optimal time framework for which there is a characteristic set of pathomorphological manifestations of the initial phenomena of angioneuroretinopathy in the layers of the retina, which is best exposed to corrective effects.

Citation: Paltov E. V., Kovalyshyn O. A., Fik V. B., Podoliuk M. V., Holeiko M. V., Kryvko Yu. Ya. (2019) Dynamics of Pathomorphological Changes in the Retinal Layers Due to a Two-Week Opioid Effect Followed by Opioid Withdrawal and a Four-Week Correction in the Experiment. *World Science*. 11(51), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30112019/6774

Copyright: © 2019 Paltov E. V., Kovalyshyn O. A., Fik V. B., Podoliuk M. V., Holeiko M. V., Kryvko Yu. Ya. 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 статті відповідають плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є частиною науково-дослідної теми кафедри нормальної анатомії «Структурна організація, ангіоархітектоніки та антропометричні особливості органів у внутрішньо та позаутробному періодах розвитку, за умов екзо- та ендопатогених факторів» (номер держреєстрації 0115U000041), яка виконується впродовж 2015 – 2019 рр.

Вступ. За даними вітчизняної та зарубіжної статистики країн Європи та Америки і надалі лишається актуальним питання неконтрольованого вживання психотропних, сильнодіючих та опіоїдних препаратів без медичного призначення [1 - 4].

Зокрема у наукових профільних публікаціях висвітлюються дані щодо патоморфологічних змін присвячені структурам 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 до кінця нез'ясованим є питання плавності наростання і глибини ангіо- та нейроретинопатій та прояви у

шарах сітківки на ранніх термінах при повній відміні двотижневого опіоїдного впливу з подальшим проведенням медикаментозної корекції.

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 статеві зрілі, щурів самці лінії “Wistar”, в кількості 15-ти тварин, масою 160 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 14 діб. Початкова доза налбуфіну впродовж перших 2-х тижнів становила 0,212 мг/кг. Таким чином, створювали умови хронічного опіоїдного впливу [11]. В подальшому наприкінці 14 доби відміняли налбуфін і впродовж 4 тижнів вводили пентоксифілін, щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу (10-11 година ранку) впродовж 28 діб. 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 14 діб з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 2 тижня експериментального опіоїдного впливу); 2-а група тварин отримувала налбуфін протягом 14 діб з подальшою відміною. А з кінця 14 доби пентоксифілін з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 6 тижня експериментального коригуючого впливу). 3-я група контрольна, яка протягом 42 діб отримувала ін'єкції фізіологічного розчину дом'язово в одному проміжку часу (10-11 година ранку) з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 6 тижня). 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 гема-токсиліну, еозину та азану за методом Гайденайна [12]. 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 введення опіоїду було відмінено та була проведена щоденна корекція пентоксифіліном, структура пігментного епітелію (І) збережена. Лише місцями клітини пігментного епітелію розміщуються нещільно. Ядра клітин у таких ділянках дещо просвітлені, цитоплазма нерівномірно набрякла, просвітлена, вакуолізована. Базальна мембрана на окремих ділянках неоднорідна, розпушена, як це видно на рис. 1.

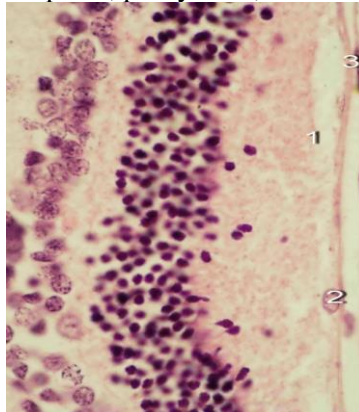


Рис. 1. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіоїду з подальшою чотиритижневою його відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. x 1000. 1- незначна деструктуризація зовнішніх ділянок фоторецепторів; 2- просвітлення цитоплазми та набряк ядра пігментного епітеліоцита; 3- неоднорідність та розрідження базальної мембрани.

У фотосенсорному шарі (II) зовнішні ділянки поодиноких фото сенсорних клітин розріджені, вкорочені, спостерігається незначне руйнування зовнішніх ділянок фоторецепторів, як це показано на рис. 2. На окремих ділянках у фотосенсорний шар переміщуються ядра фотосенсорних клітин.

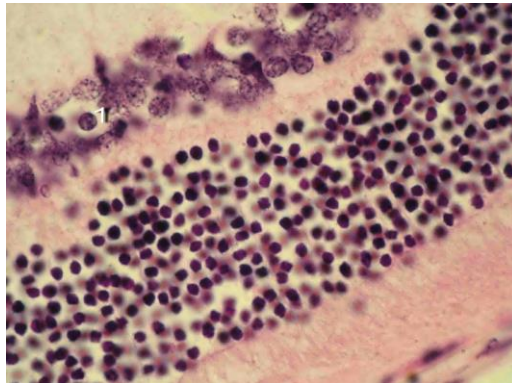


Рис. 2. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіюїду з подальшою чотиритижневою його відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. x 1000.
1 – вакуолізація цитоплазми біполярних клітин.

Структура зовнішнього пограничного шару (III) збережена. У зовнішньому ядерному шарі (IV) місцями спостерігаються ядра неправильної форми, іноді – пікнотичні, проміжки між ними розширені, як це видно на рис. 3 та рис. 4.

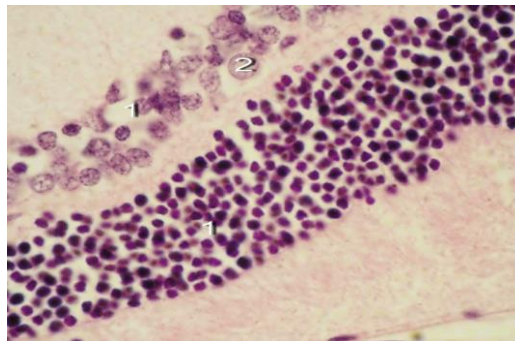


Рис. 3. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіюїду з подальшою чотиритижневою його відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. Гематоксиліном та еозином. Зб. x 1000.
1 – збільшення відстані між ядрами зовнішнього та внутрішнього ядерного шарів;
2 – вакуолізація цитоплазми клітин внутрішнього ядерного шару.

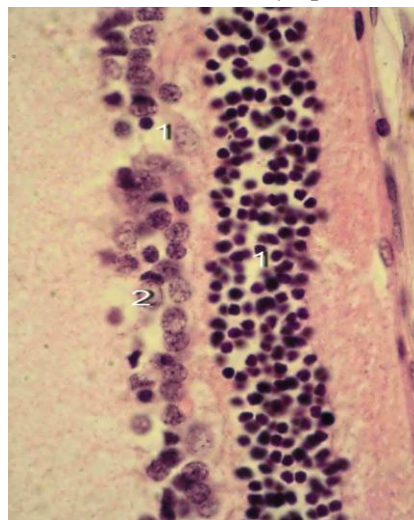


Рис. 4. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіюїду з подальшою чотиритижневою його відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. x 1000.
1 – незначні проміжки між ядрами зовнішнього та внутрішнього ядерних шарів; 2 – вакуолізація цитоплазми поодиноких біполярних та амакринових клітин.

У зовнішньому сітчастому шарі (V) виявлено поодинокі транспозиції ядер клітин внутрішнього ядерного шару, а також ядер фосенсорних клітин. Місцями зовнішній сітчастий шар містить звужені ділянки, у яких внаслідок зміщення ядер нервових клітин, ядра фотосенсорних клітин розміщуються поблизу ядер клітин внутрішнього ядерного шару. У внутрішньому ядерному шарі (VI) структура збережена, проте ядра деяких горизонтальних клітин не формують суцільного ряду і розміщені на межі з зовнішнім сітчастим шаром. Деяко глибше розміщені ядра біполярних клітин, як це показано на рис. 5.

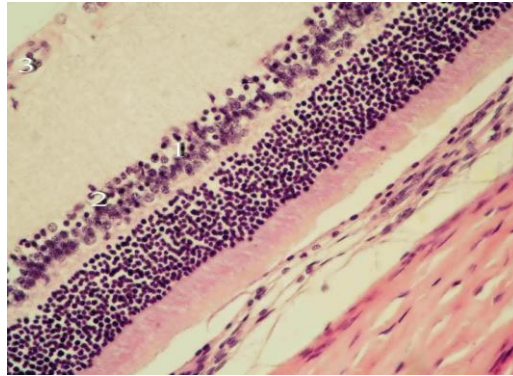


Рис. 5. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіюїду з подальшою чотиритижневою його відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб. x 400.

- 1– збільшення відстані між ядрами внутрішнього ядерного шару;
 2– вакуолізація цитоплазми біполярних та амакринових клітин з ознаками каріопікнозу;
 3– вакуолізація цитоплазми гангліонарних клітин.

Виявлено також поодинокі пікнотичні ядра біполярних та амакринових клітин неправильної форми, як це видно на рис. 6.

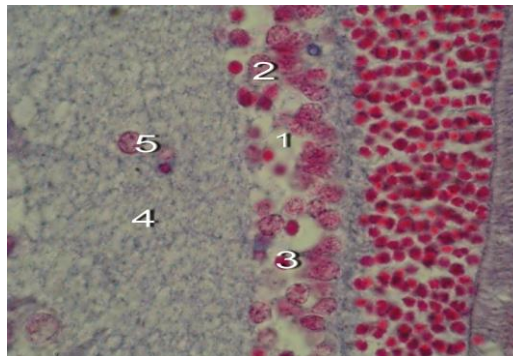


Рис. 6. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіюїду з подальшою чотиритижневою його відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. азаном. Зб. x 1000.

- 1– значні проміжки між ядрами внутрішнього ядерного шару; 2– просвітлення цитоплазми амакринових клітин; 3– пікнотичні ядра клітин внутрішнього ядерного шару; 4– помірне просвітлення основної речовини внутрішнього сітчастого шару; 5– переміщення ядер клітин внутрішнього ядерного шару у внутрішній сітчастий шар.

Спостерігається збільшення відстаней між ядрами у клітинах внутрішнього ядерного шару, вакуолізація цитоплазми поодиноких біполярних та амакринових клітин. Помітні пікнотичні ядра у внутрішньому ядерному шарі. Основна речовина внутрішнього сітчастого шару також місцями просвітлена, набрякла. Між ядрами клітин внутрішнього ядерного шару унаслідок цього в окремих ділянках сітківки з'являються значні проміжки. Структура внутрішнього сітчастого шару (VII) збережена, проте в окремих ділянках зустрічаються зони просвітлення, особливо поруч з гангліонарним шаром, як це показано на рис. 6. У внутрішній сітчастий шар переміщуються ядра радіальних гліоцитів, іноді амакринових та гангліонарних клітин. У гангліонарному шарі (VIII) теж виявлено окремі ядра неправильної форми, пікнотичні, цитоплазма їх вузька, нерівномірно зафарбована, місцями просвітлена, як це видно на рис. 7. На окремих ділянках сітківки гангліонарні клітини не формують суцільного шару. В деяких гангліонарних клітинах центр ядер просвітлений, хроматин розміщений по периферії ядра. Вени, розміщені на межі між гангліонарним та нервоволокнистим шарами, розширені, деяко

переповнені кров'ю. Стінка артерій незначно потовщена, набрякла, просвіт звужений. У нервоволокнистому шарі (IX) виявлено невеликі мікрокістозні порожнини, деякі судини цього шару розширені, переповнені кров'ю, як це показано на рис. 7 та рис. 8.

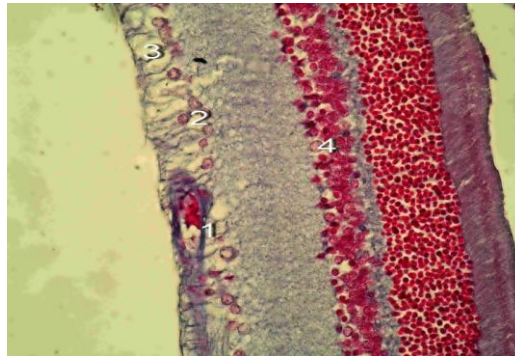


Рис. 7. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіоїду з подальшою чотиритижневою його відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. азаном. Зб. х 400. 1– розширена та переповнена кров'ю судина, розміщена на межі гангліонарного та нервоволокнистого шарів; 2– вакуолізація основної речовини нервоволокнистого шару; 3– вакуолізація основної речовини гангліонарного шару; 4– збільшення відстаней між ядрами внутрішнього ядерного шару.

Присутні ділянки де спостерігається набряк колагенових волокон внутрішнього пограничного шару (X), особливо поруч з розширеними та переповненими венозними судинами, що розміщені у нервоволокнистому шарі, як це видно на рис. 8.

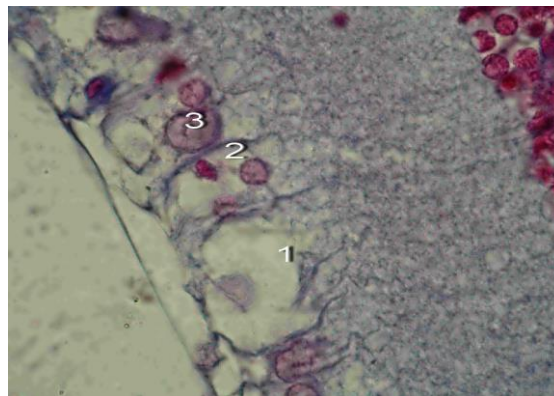


Рис. 8. Сітківка щура за умов двотижневого введення опіоїду з подальшою чотиритижневою його відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. азаном. Зб. х 1000. 1– значне набухання (вакуолізація) основної речовини нервоволокнистого та гангліонарного шарів; 2– збільшення відстаней між клітинами гангліонарного шару; 3– збільшення ядер окремих гангліонарних клітин.

Перспективи подальших розробок. Патоморфологічні прояви в шарах сітківки через двотижневий вплив опіоїдного анальгетика з подальшою його відміною та корекцією препаратом пентоксифілін впродовж чотирьох тижнів створять морфологічне підґрунтя для подальшого розуміння можливостей проведення корекції початкових явищ ангіонейроретинопатії у шарах сітківки на ранніх 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 та довготривалій дії малих доз опіоїдів, що в подальшому дасть можливість розробити та порівняти зміни під час проведення корегуючого впливу на ранніх та пізніх термінах виникаючої опіоїдної ангіонейроретинопатії.

Висновки. Таким чином, у сітківці щура за умов двотижневого введення опіоїду з подальшою чотиритижневою його відміною та корекцією пентоксифіліном структура шарів сітківки збережена, лише незначно виражена вакуольна дистрофія пігментного епітелію, виявлено некротичні зміни поодиноких фотосенсорних клітин, ознаки залишкових проявів периваскулярного набряку, незначне звуження зовнішнього сітчастого шару, залишкові явища транспозиції ядер фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару у зовнішній сітчастий шар.

ЛІТЕРАТУРА

1. Раєцька Л.В. Тенденції поширення наркоманії в Україні /Л.В. Раєцька // Боротьба з організованою злочинністю і корупцією.– 2008.– С. 318.
2. Адрашкин А.П. Роль сердечно – сосудистой системы в танатогенезе у опийных наркоманов второй стадии /А.П. Адрашкин, И. В. Саломатин, Б.Ф. Мурашов [и др.]//– М.,– 2003.– С18.
3. Логаш М.В. Деякі аспекти історії опіатів в контексті сучасних проблем наркозалежності / М.В. Логаш, П. Б. Покотило // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – Вип. 4, Т. 1.(42) – С. 129 – 131.
4. Трещинский И.С. Некоторые вопросы наркомании и токсикомании на Украине [Текст] / И.С. Трещинский, Л.А. Харченко, В.А. Усенко // Провизор. – 1998. – № 4 . – С. 15 – 17.
5. Якимів Н.Я. Токсичне ураження зорових нервів внаслідок тривалого прийому левоміцетину на тлі наркотичної залежності від кодтерпіну / І. Я. Новицький, Н. Я. Якимів, О. М. Єрохова [та ін.] // Офтальмол. журнал. – 2012. – № 3. – С. 43–45.
6. Якимів Н. Я. Мікроструктурна характеристика райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів при опіоїдному впливі / Н. Я. Якимів, Ю. Я. Кривко // Світ медицини та біології. – 2013. – № 4. – С. 120–124.
7. Якимів Н. Я. Ультраструктурна характеристика структур райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів на 35-у та 42-у добу опіоїдного впливу / Н. Я. Якимів // Світ медицини та біології. – 2014. – № 2. – С. 185–188.
8. Якимів Н. Я. Ультраструктурна характеристика структур райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів на 7-у, 14-у, 21-у, 28-у добу опіоїдного впливу / Н. Я. Якимів // Український морфологічний альманах. – 2014. – № 2. – С. 28–31.
9. Якимів Н. Я. Морфологическая характеристика структур радужно-роговичного угла крыс на разных сроках действия и на ранних сроках после отмены экспериментального опиоидного влияния / Н. Я. Якимів // Офтальмология. Восточная Европа. – 2014. – № 2. – С. 89–97.
10. Підвальна У.Є. Морфометрична характеристика перебудови судинної оболонки очного яблука під впливом налбуфіну / У.Є. Підвальна // Український журнал Клінічної та лабораторної медицини. – м. Луганськ, 2013. – Т.8, №3. – С. 94–97.
11. Патент №76565 Україна. Спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу/Є.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. Б.Ромейс Микроскопическая техника. – М.: Медицина, 1953.–с. 71 – 72.