

ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У КЛІТИННИХ ШАРАХ СІТКІВКИ У ВІДДАЛЕНІ ПЕРІОДИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ

Є.В. Пальтов, З.З. Масна, І.В. Челпанова, В.Б. Фік, Х.П. Івасівка

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова: сітківка, віддалені терміни, опіоїд, щур.

Буковинський медичний вісник. 2023. Т. 27, № 3 (107). С. 30-40.

DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.6

E-mail:

evgenpaltov@gmail.com
ilona.med75@gmail.com
masna.zz@gmail.com
kristina2015652@gmail.com

Резюме. Актуальність дослідження. Сьогодні у зарубіжній та вітчизняній фаховій літературі є достатньо інформації щодо питання морфологічної реорганізації клітин та тканин при експериментальному опіоїдному впливі та інших видів токсичного впливу на організм. На даний час і досі лишається нез'ясованим питання структурної реорганізації у шарах сітківки та порушення процесів її кровопостачання в субхронічний та хронічний періоди експериментального опіоїдного впливу. Саме тому ми вирішили доповнити, розширити та поглибити відомості про ці процеси завдяки проведенню власних досліджень у цьому напрямку.

Мета дослідження - з'ясування динаміки патоморфологічних змін у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла на віддалених термінах експериментального опіоїдного впливу.

Матеріал і методи. Матеріалом дослідження слугували статево зрілі, безпородні, білі щури-самці, у кількості 56 тварини, масою 160 – 270 г, віком 4,5 – 7,5 місяця. Початкова доза налбуфіну впродовж перших двох тижнів становила 0,212 мг/кг, наступних двох (III – IV тиждень) – 0,225 мг/кг, (V – VI тиждень) – 0,252 мг/кг, (VI – VIII тиждень) – 0,260 мг/кг, (VIII – X тиждень) – 0,283 мг/кг, (X – XII тиждень) – 0,3 мг/кг, а впродовж (XII – XIV тижня) – 0,45 мг/кг. Перед забором матеріалу дослідної ділянки тварину виводили з експерименту за допомогою діетилового ефіру. Як матеріал для ультраструктурного дослідження використали очні яблука щурів з урахуванням збереження топографічного співвідношення оболонок ока. Ультраструктурні препарати готували за загальноприйнятою методикою.

Результати дослідження. Наприкінці **восьмого та десятого тижнів** виявлено явище стійкої гіперемії судин хоріоїдеї, дегенеративні та некротичні зміни клітин пігментного шару, дегенерацію зовнішніх сегментів фоторецепторів, вкорочення та фрагментацію крист мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів, некротичні зміни ядер окремих фоторецепторів, дегенерацію аксонів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів, дегенеративні та некротичні зміни біполярних та амакринових клітин, гіпертрофію відростків клітин Мюллера, дегенерацію гангліонарних клітин, гіперемію та периваскулярні набряки судин зовнішнього та внутрішнього сітчастих шарів. Через **дванадцять та чотирнадцять тижнів вперше** виявлено початкові етапи розвитку з подальшим прогресуванням склеротичних змін мембрани Бруха. Поступово наростали явища дегенеративних та некротичних змін у клітинах пігментного шару, деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенеративні зміни аксонів зовнішнього, внутрішнього сітчастих шарів та шару нервових волокон, дегенеративні та некротичні зміни біполярних та амакринових клітин, гіпертрофічні зміни відростків клітин Мюллера, гіперемія та стази, периваскулярні набряки в судинах внутрішнього сітчастого шару, гангліонарного шару та шару нервових волокон, реактивні зміни клітин Мюллера та протоплазматичних астроцитів.

Висновок. На віддалених термінах перебігу експериментального опіоїдного впливу виникали і в подальшому прогресували незворотні патоморфологічні зміни, що були зумовлені наростанням дисциркуляторних проявів у поверхневій та глибокій судинних сітках сітківки, провокуючи поглиблення явищ набряку з подальшою компресією і гіпоксією в товщі шарів сітківки.

DYNAMICS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE CELLULAR LAYERS OF RETINA IN THE LONG-TERM EXPERIMENTAL OPIOID EXPOSURE

Ye. Paltov, I. Chelpanova, Z. Masna, V. Fik, Kh. Ivasivka

Key words: retina, long-term exposure, opioid, rat.

Bukovinian Medical Herald.

2023. V. 27, № 3 (107). P. 30-40.

Resume. Relevance of research. There is enough information in the foreign and domestic specialized literature on the issue of morphological reorganization of cells and tissues during experimental opioid exposure and other types of toxic effects on the body today. At present, the issue of structural reorganization in the layers of the retina and disruption of its blood supply processes during subchronic and chronic periods of experimental opioid exposure remains unclear. That is why we decided to supplement, expand and deepen information about these processes by conducting our own research in this direction.

The purpose of the study is to clarify the dynamics of pathomorphological changes in the layers of the retina and the links of its hemomicrocirculatory channel in the long term of experimental opioid exposure.

Material and methods. The research material was sexually mature, outbred, white male rats, 56 animals in number, weighing 160-270 g, aged 4.5-7.5 months. The initial dose of nalbuphine during the first 2 weeks was 0.212 mg/kg, the next 2 weeks (III-IV weeks) – 0.225 mg/kg, the next (V-VI weeks) – 0.252 mg/kg, the next (VI-VIII weeks) – 0.260 mg/kg, the next (VIII – X weeks) – 0.283 mg/kg, the next (X – XII weeks) – 0.3 mg/kg, and during (XII – XIV weeks) – 0.45 mg/kg. Before taking the material of the experimental site, the animal was removed from the experiment with the help of diethyl ether. Rat eyeballs were used as a material for ultrastructural research, considering the preservation of the topographic ratio of the eye membranes. Ultrastructural preparations were prepared according to the generally accepted method.

Research results. At the end of the eighth week and the tenth week, persistent hyperemia of the choroidal vessels, degenerative and necrotic changes in the cells of the pigment layer, degeneration of the outer segments of photoreceptors, shortening and fragmentation of mitochondrial cristae of the inner segments of photoreceptors, necrotic changes in the nuclei of individual photoreceptors, degeneration of axons of the outer and inner reticular layers, as well as degenerative and necrotic changes of bipolar and amacrine cells, hypertrophy of processes of Müller cells, degeneration of ganglion cells, hyperemia and perivascular edema of vessels of the outer and inner reticular layers were revealed. After twelve and fourteen weeks, the initial stages of development with subsequent progression of sclerotic changes of Bruch's membrane were first detected. The phenomena of degenerative and necrotic changes in the cells of the pigment layer, destruction of the membrane of the outer segments of photoreceptors, degenerative changes in the axons of the outer and inner reticular layers and the layer of nerve fibers, degenerative and necrotic changes in bipolar and amacrine cells, hypertrophic changes in processes of Müller cells, hyperemia and stasis gradually increased, perivascular swellings in the vessels of the inner reticular layer, ganglionic layer and layer of nerve fibers, reactive changes in Müller cells and protoplasmic astrocytes.

Conclusion. In the long-term course of experimental opioid exposure, irreversible pathomorphological changes occurred and subsequently progressed, which were caused by an increase in dyscirculatory manifestations in the superficial and deep vascular networks of the retina, causing the deepening of edema phenomena with further compression and hypoxia in the thickness of the retinal layers.

Вступ. У фаховій вітчизняній та зарубіжній літературі приділяється велике значення проблемі, що висвітлює питання пролонгованого неконтрольованого вживання препаратів опіоїдної групи [1-2]. Ці дослідження висвітлюють проблему негативного впливу на клітинному, тканинному та органному рівнях залежно від дози, частоти та терміну вживання, а також поєднаний вплив з паралельним вживанням речовин, що мають

токсичну дію (алкоголь) [3-7].

Незважаючи на те, що в морфологічній та клінічній літературі є дослідження патоморфологічних зміни у ряді органів та систем на тлі опіоїдного впливу [8-14] і, зокрема зміни структур, що стосуються органа зору [15-20] і досі лишається нез'ясованим питання довготривалого опіоїдного впливу на динаміку змін у клітинних шарах сітківки та ланках її

Оригінальні дослідження

гемомікроциркуляторного руслу на віддалених термінах експериментального опіоїдного впливу, що є необхідним для розуміння розвитку експериментальної опіоїдної ретинопатії.

Мета дослідження – з'ясування динаміки патоморфологічних змін у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного руслу на віддалених термінах експериментального опіоїдного впливу.

Матеріал і методи. Матеріалом дослідження слугували статево зрілі, безпородні, білі щури-самці, у кількості 56 тварини, масою 160-270 г, віком 4,5–7,5 місяця. Початкова доза налбуфіну впродовж перших двох тижнів становила 0,212 мг/кг, 3-4 тижнів – 0,225 мг/кг, 5-6 тижнів – 0,252 мг/кг, 7-8 тижнів – 0,260 мг/кг, 9-10 тижнів – 0,283 мг/кг, 11-12 тижнів – 0,3 мг/кг, а впродовж 13-14 тижнів – 0,45 мг/кг. Таким чином, створювали умови хронічного опіоїдного впливу [21].

Тварини розподілені на 8 груп: 1-ша група тварин отримувала налбуфін упродовж 14 діб з подальшим забором матеріалу (кінець 2-го тижня експериментального опіоїдного впливу); 2-га група тварин отримувала налбуфін упродовж 28 діб з подальшим забором матеріалу (кінець 4-го тижня експериментального опіоїдного впливу); 3-тя група тварин отримувала налбуфін упродовж 42 діб з подальшим забором матеріалу (кінець 6-го тижня експериментального опіоїдного впливу); 4-та група тварин отримувала налбуфін упродовж 56 діб з подальшим забором матеріалу (кінець 8-го тижня експериментального опіоїдного впливу); 5-та група тварин отримувала налбуфін упродовж 70 діб з подальшим забором матеріалу (кінець 10-го тижня експериментального опіоїдного впливу); 6-та група тварин отримувала налбуфін упродовж 84 діб з подальшим забором матеріалу (кінець 12-го тижня експериментального опіоїдного впливу); 7-ма група тварин отримувала налбуфін упродовж 98 діб з подальшим забором матеріалу (кінець 14-го тижня експериментального опіоїдного впливу); 8-ма група контрольна, яка впродовж 98 діб отримувала ін'єкції фізіологічного розчину дом'язово в одному проміжку часу (10 – 11 година ранку). Усі тварини перебували 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 [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 з Наказом 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 дієтичного ефіру. Як матеріал для ультраструктурного

дослідження використали очні яблука щурів з урахуванням збереження топографічного співвідношення оболонки ока. Ультраструктурні препарати готували за загальноприйнятою методикою [22].

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведення експериментального опіоїдного впливу через *вісім тижнів* виявлено, що окремі судини судинної оболонки мали збільшені просвіти, переповнені еритроцитами та плазмою крові. Мембрана Бруха неоднорідно набрякла, просочена електронноосвітленими масами трансудату (рис. 1). У цитоплазмі пігментного епітелію локалізується надмірна кількість інтенсивноосміюфільних фагосом та дискретних часток, які містять фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів. В окремих пігментних епітеліоцитах цитоплазма неоднорідно набрякла та просвітлена. Також відзначається набрякання мітохондрій пігментного епітелію та просвітлення їх матриксу (рис.1), розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки, переповнення її електронноосвітленими масами.

Базальна складчастість пігментного епітелію виражена добре. На апікальній поверхні пігментного епітелію нагромаджуються об'ємні фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів (рис.2). Цитоплазма апікальних мікроворсинок пігментного епітелію гіпертрофована, просвітлена, набрякла. На окремих ділянках спостерігається набрякання та деструкція апікальних мікроворсинок пігментного епітелію. У міжфоторецепторному просторі нагромаджується значна кількість дрібнозернистої інтенсивноосміюфільної маси. Зовнішні сегменти окремих фоторецепторів розташовуються нещільно. В окремих зовнішніх сегментах фоторецепторів контури мембранних дисків нечіткі, розташування їх хаотичне. Відзначається деструкція мембранних дисків, нагромадження просвітлених осміюфільних мас між плазмолемою (рис.2).

Цитоплазма внутрішніх сегментів фоторецепторів просвітлена (рис.3). Унаслідок некротичних змін окремих ядер фоторецепторів змін у зовнішньому ядерному шарі траплялись зони без ядер, які містять гіпертрофовані відростки клітин Мюллера. Аксони фоторецепторів, які розташовуються в зовнішньому сітчастому шарі набрякли, їх аксоплазма виразно просвітлена, кількість синаптичних везикул у ділянках дегенеративних змін незначна. У зовнішньому сітчастому шарі трапляються ядра фоторецепторів та біполярних клітин. У внутрішньому ядерному шарі збільшується кількість клітин, у яких розвиваються дегенеративні та некротичні зміни. Цитоплазма біполярних клітин виразно набрякла, просвітлена. Унаслідок некротичних змін амакринових, біполярних клітин у внутрішньому ядерного шарі зменшується кількість рядів клітин, між ядрами клітин наявні значні проміжки. Капіляри внутрішнього сітчастого шару мали значно збільшені просвіти, еритроцити розташовуються у декілька рядів, склеюються. Навколо стінок судин нагромаджуються електронноосвітлі маси трансудату. У пресинаптичних зонах внутрішнього сітчастого шару

відзначається руйнування та зменшення кількості

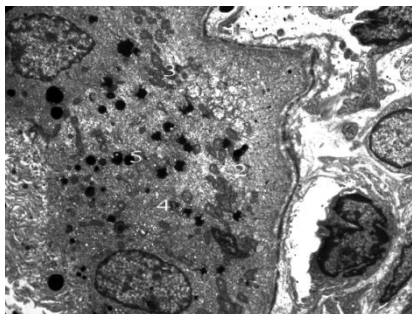


Рис. 1. Ультраструктура сітківки ока щура через вісім тижнів експериментального опіоїдного впливу: 1 – набряк мембрани Бруха; 2 – набрякнення та неоднорідне просвітлення цитоплазми пігментного епітелію; 3 – набрякнення мітохондрій та просвітлення їх матриксу; 4 – розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки; 5 – інтенсивноосміофільні фагосоми різного розміру в цитоплазмі пігментного епітелію. Зб. x 7500

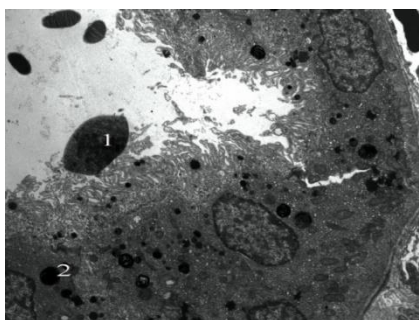


Рис. 2. Ультраструктура сітківки ока щура через вісім тижнів експериментального опіоїдного впливу: 1 – об'ємні фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів на апікальній поверхні пігментного епітелію; 2 – інтенсивноосміофільні фагосоми в цитоплазмі пігментного епітелію. Зб. x 1900.

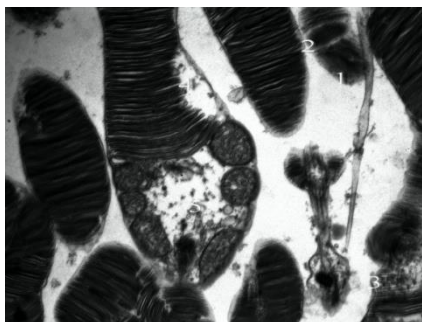


Рис. 3. Ультраструктура сітківки ока щура через вісім тижнів експериментального опіоїдного впливу: 1 – нечіткі контури мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів; 2 – хаотичне розташування мембранних дисків; 3 – деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів; 4 – нагромадження просвітлених осміофільних мас між плазмолемою, яка огортає зовнішні сегменти фоторецепторів та мембранні диски; 5 – просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів. Зб.

x 7500

синаптичних міхурців, неоднорідне їх нагромадження в окремих ділянках поблизу неоднорідно набряклих пресинаптичних мембран. Також відбувалось неоднорідне просвітлення аксоплазми аксонів.

Важливу роль у пошкодженні гангліонарних нейронів відіграють дисциркуляторні зміни. Судини, які розташовуються на межі між гангліонарним та шаром нервових волокон, мали збільшені просвіти, переповнені еритроцитами та плазмою крові, у цитоплазмі ендотелію зростає кількість дрібних везикул (піноцитозних міхурців). Навколо судин нагромаджуються електронноосвітлі маси трансудату. Відростки мікрогліальних клітин, які локалізуються поблизу капілярів зі зменшеними просвітами набрякають, їх цитоплазма просвітлюється, відзначається руйнування рибосом та каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, хаотичне розташування мікротрубочок. Гангліонарні клітини з набряклою та просвітленою цитоплазмою розташовуються нещільно. У просвітленій цитоплазмі гангліонарних клітин відзначається руйнування рибосом, каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, цистерн комплексу Гольджі. Полісоми та дрібні везикули розташовуються в цитоплазмі гангліонарних клітин хаотично, невеликим групами. У шарі нервових волокон відзначається гіпертрофія відростків та збільшення довжини та щільності розташування відростків гліальних елементів. Внутрішня погранична мембрана набрякла, неоднорідної електронної щільності, інтенсивноосміофільна, а місцями просочена електронноосвітлими масами, колагенові волокна розміщені хаотично, розріджено.

Через десять тижнів виявлено, що зміни сітківки відображали тенденцію, яку спостерігали наприкінці восьмого тижня, наростання деструктивних змін пігментного епітелію, фоторецепторів та асоціативних нейронів. Ультраструктурні зміни в судинах власне судинної оболонки характеризувались розвитком вираженої гіперемії, потовщенням та набрякненням мембрани Бруха, збільшенням кількості колагенових волокон у зовнішньому та внутрішньому колагеновому шарах мембрани Бруха. На апікальній поверхні пігментних епітеліоцитів нагромаджуються хаотично розташовані зовнішні сегменти фоторецепторів різної електронної щільності (рис.4).

Апікальні мікроворсинки також зазнають деструкції, неоднорідно набрякають, деякі мікроворсинки зливаються, вкорочуються, між сусідніми мікроворсинками з'являються проміжки. У різних відділах цитоплазми пігментного епітелію нагромаджуються фагосоми, об'ємні фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів на різних стадіях розпаду (рис.5). Відзначається набрякнення мітохондрій пігментного епітелію. Ядра окремих пігментних епітеліоцитів зменшені в об'ємі, пікнотичні, деякі ядра лізовані. У фоторецепторному шарі спостерігається хаотичне розташування зовнішніх сегментів фоторецепторів. Контури мембранних дисків в окремих зовнішніх сегментах фоторецепторів нечіткі (рис.5).

Також відзначається розшарування мембранних

Оригінальні дослідження

дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, набрякання та просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів, розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів (рис.6).

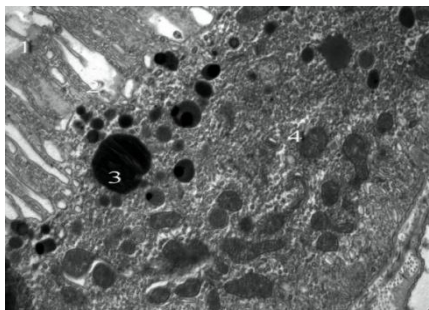


Рис. 4. Ультраструктура сітківки ока щура через десять тижнів експериментального опіоїдного впливу: 1 – деструкція апікальних мікроворсинок; 2 – проміжки між апікальними мікроворсинками, які заповнені світлими осміофільними масами; 3 – об'ємні фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів у цитоплазмі пігментного епітелію; 4 – набрякання мітохондрій пігментного епітелію. Зб. х 6000



Рис. 5. Ультраструктура сітківки ока щура через десять тижнів експериментального опіоїдного впливу: 1 – нечіткі контури мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів; 2 – розшарування мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів; 3 – набрякання та просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів; 4 – вкорочення крист мітохондрій у внутрішніх сегментах фоторецепторів. Зб. х 9000

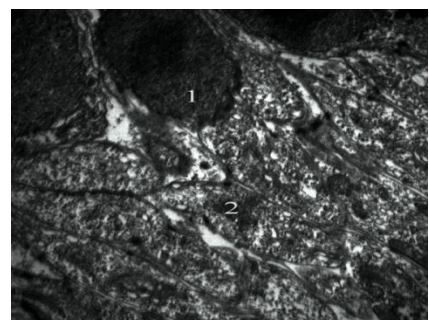


Рис. 6. Ультраструктура сітківки ока щура через десять тижнів експериментального опіоїдного впливу: 1 – ядра фоторецепторних клітин та цитоплазма внутрішніх сегментів фоторецепторів; 2 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки

внутрішніх сегментів фоторецепторів. Зб. х 6000

У зовнішньому ядерному шарі візуалізуються гіпертрофовані набряклі відростки клітин Мюллера. Окремі ядра фоторецепторних клітин у стані каріопікнозу, частина з них зміщуються до зовнішнього сітчастого шару. Окрім цього, у зовнішньому сітчастому шарі розвиваються дегенеративні зміни синапсів, що характеризуються набряканням та просвітленням аксоплазми аксонів, деструкцією синаптичних везикул та їх неоднорідним розташуванням. Внутрішній ядерний шар неоднорідної товщини, у деяких ділянках містить лише 2-3 ряди ядер клітин. Трапляються ядра біполярних, амакринових клітин у стані пікнозу. Цитоплазма горизонтальних клітин набрякла, просвітлена, мітохондрії набряклі, відзначається деструкція крист мітохондрій. Інтенсивно наростає явище транспозиції ядер амакринових клітин у внутрішній сітчастий шар. У капілярах внутрішнього сітчастого шару спостерігали виражені дисциркуляторні зміни. У пресинаптичних ділянках окремих синапсів внутрішнього сітчастого шару зменшувалась кількість синаптичних міхурців. Мітохондрії дендритів набрякали, відзначали деструкцію їх крист. Просвіти капілярів внутрішнього сітчастого шару збільшені, переповнені еритроцитами. На люмінальній поверхні плазмолемі ендотеліоцитів візуалізуються мікроворсинки, дрібні вирости і складки. У гангліонарному шарі окрім деструктивних змін гангліонарних нейронів відзначали просвітлення та набрякання цитоплазми внутрішніх відростків клітин Мюллера. Просвіт капілярів гангліонарного шару збільшений, еритроцити розташовувались у вигляді монетного стовпчика, відзначали агрегацію еритроцитів. Аксоплазма аксонів гангліонарних клітин, які локалізувались у шарі нервових волокон, містить вакуолі неправильної форми.

Через **дванадцять тижнів** перебігу експерименту реєстрували збільшення кількості фібрил колагенових волокон у мембрані Бруха, а також дегенеративні та некротичні зміни пігментного епітелію, дегенеративні зміни аксонів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів та альтеративні ураження фоторецепторів, біполярних та амакринових клітин, гіпертрофічні зміни відростків клітин Мюллера. Структурні зміни в судинній оболонці характеризувались неоднорідним набряканням та набряком мембрани Бруха (рис.7), збільшенням кількості фібрил колагенових волокон.

Альтеративні зміни пігментного епітелію характеризувались деструкцією апікальних мікроворсинок та нагромадженням у цитоплазмі фагосом. Слід зазначити, що структурні зміни апікальних мікроворсинок були гетерогенними: одні мікроворсинки неоднорідно набрякали, інші зазнавали руйнування, деякі сусідні мікроворсинки зливались між собою. У деяких клітинах пігментного епітелію цитоплазма середньої електронної щільності або інтенсивноосміофільна. Відзначали розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки. Збережені ядра розташовувались вертикально (рис.7), у їх каріоплазмі нагромаджувалась надмірна кількість інтенсивно конденсованого гетерохроматину. Візуалізувались

пігментні епітеліоцити, що не містили ядер. У фоторецепторному шарі відзначали деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів. Внутрішні сегменти фоторецепторів набрякали, їх цитоплазма просвітлювалась, рибосоми гранулярної ендоплазматичної сітки зазнавали деструкції. Поряд з ураженими елементами фоторецепторів траплялись збережені фоторецепторні елементи. У зовнішньому ядерному шарі трапляються окремі зменшені ядра фоторецепторів з нечіткими контурами, які були заповнені інтенсивно конденсованим хроматином. Між ядрами фоторецепторів візуалізуються значні проміжки, що заповнені відростками клітин Мюллера. Деякі відростки клітин Мюллера прилягають до перикаріонів деструктивно змінених нейронів, у місцях контактів нагромаджуються інтенсивноосміофільні маси. Спостерігається набрякання та просвітлення цитоплазми окремих відростків клітин Мюллера (рис.8). Також у зовнішньому ядерному шарі візуалізуються збережені ядра фоторецепторів.

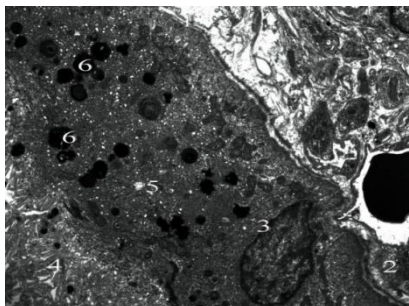


Рис. 7. Ультраструктура сітківки ока щура через дванадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу:

1– набряк та просвітлення основної речовини мембрани Бруха; 2– збільшення фібрил колагенових волокон у мембрані Бруха; 3– вертикальне розташування ядер пігментного епітелію; 4– набрякання та деструкція апікальних мікрворсинок; 5– розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки; 6 – значна кількість інтенсивноосміофільних фагосом у цитоплазмі пігментного епітелію. Зб. х 2200

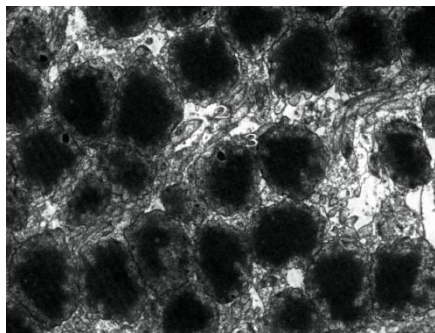


Рис. 8. Ультраструктура сітківки ока щура через дванадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу:

1– значні проміжки між ядрами фоторецепторів; 2– клітини Мюллера, що заповнюють проміжки між ядрами фоторецепторів; 3– набрякання та просвітлення цитоплазми окремих відростків клітин

Мюллера. Зб. х 1900

Окремі ядра фоторецепторних клітин зміщуються до зовнішнього сітчастого шару. Відзначається неоднорідне розташування та потоншення синаптичних мембран. Також спостерігається транспозиція ядер біполярних клітин до зовнішнього сітчастого шару (рис.9). У внутрішньому ядерному шарі реєстрували розвиток дегенеративних, а іноді некротичних змін біполярних та амакринових клітин. Судини внутрішнього сітчастого шару також у стані гіперемії, у деяких капілярах розвиваються стази. Навколо судин зі збільшеними просвітами нагромаджується транссудат. Відзначається набрякання та просвітлення аксоплазми аксонів внутрішнього сітчастого шару, нещільні та неоднорідне розташування синапсів. В окремих гангліонарних клітинах відзначали виражене просвітлення цитоплазми, що супроводжувалось деструкцією цистерн комплексу Гольджі та каналців і рибосом гранулярної ендоплазматичної сітки.

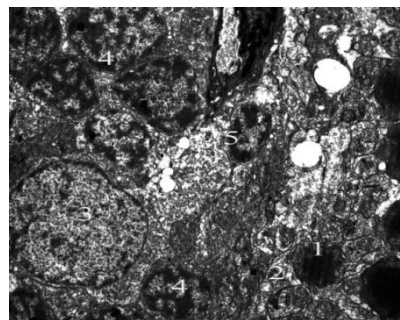


Рис. 9. Ультраструктура сітківки ока щура через дванадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу:

1– транспозиція ядер фоторецепторних та біполярних клітин до зовнішнього сітчастого шару; 2– неоднорідне розташування та потоншення синаптичних мембран зовнішнього сітчастого шару; 3– ядро горизонтальної клітини; 4– ядро біполярної клітини; 5– транспозиція ядер біполярних клітин до зовнішнього сітчастого шару. Зб. х 1500

Просвіти капілярів шару нервових волокон також мали збільшені просвіти, переповнені еритроцитами, місцями еритроцити склеюються. Відзначається набрякання аксоплазми аксонів гангліонарних клітин та цитоплазми протоплазматичних астроцитів. Окрім цього, у цитоплазмі протоплазматичних астроцитів збільшується кількість гранул глікогену і рибосом, відзначаються розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, деструкція рибосом.

Через чотирнадцять тижнів перебігу експериментального опіоїдного впливу ми виявили склеротичні зміни в мембрані Бруха, помірно виражені дисциркуляторні зміни в судинах хоріоїдеї, альтеративні зміни пігментного епітелію, а також некротичні зміни окремих фоторецепторних клітин, біполярних та амакринових нейронів, реактивні зміни гліальних елементів сітківки. У судинно-капілярному шарі власне судинної оболонки візуалізувались чисельні

Оригінальні дослідження

гемокапіляри з неоднорідно збільшеними просвітами (рис. 9,10). Мембрана Бруха потовщена внаслідок нагромадження значної кількості фібрил колагенових волокон, які розташовуються хаотично. Унаслідок розвитку склеротичних змін мембрана Бруха на багатьох ділянках формує неоднорідні випини (рис. 9, 10, 11). Цитоплазма пігментного епітелію переважно середньої електронної щільності, а в місцях нагромадження фагосом інтенсивноосміофільна. Базальні складки плазматичної мембрани виражені помірно. У базальних ділянках візуалізуються мітохондрії неправильної видовженої форми, з нечітко контурованими кристами та матриксом середньої електронної щільності. У багатьох пігментних епітеліоцитах цитоплазма ущільнена, містить чисельні профілі гладкої та гранулярної ендоплазматичної сітки.

Також трапляються зменшені в об'ємі пікнотичні ядра пігментних епітеліоцитів з інтенсивно-конденсованим хроматином (рис. 12). В окремих клітинах пігментного шару ядра не візуалізуються унаслідок розвитку каріолізу.

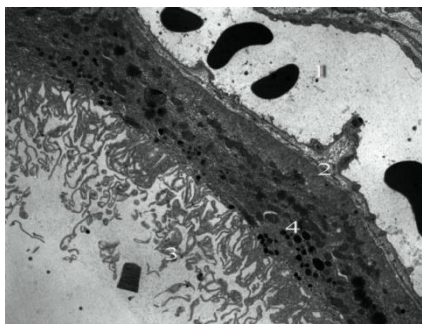


Рис. 9. Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу:

1– збільшення просвіту судин хоріоїдеї; 2– неоднорідне потовщення мембрани Бруха; 3– деструкція апікальних мікрворсинок пігментного епітелію; 4– інтенсивноосміофільні фагосоми в цитоплазмі пігментного епітелію. Зб. x 1900

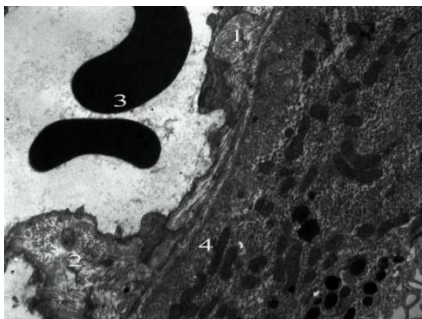


Рис. 10. Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу:

1– неоднорідне потовщення мембрани Бруха; 2– збільшення кількості хаотично розташованих фібрил колагенових волокон у мембрані Бруха; 3– еритроцити в розширеному просвіті (венули) судин хоріоїдеї; 4– мітохондрії в базальній частині цитоплазми

пігментного епітелію. Зб. x 4500

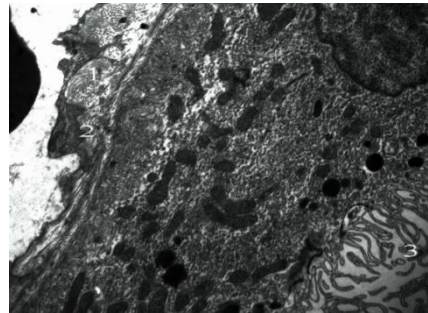


Рис. 11. Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу:

1– неоднорідне потовщення мембрани Бруха; 2– значна кількість фібрил колагенових волокон у мембрані Бруха; 3– потоншення та деструкція апікальних мікрворсинок пігментного шару. Зб. x 4500

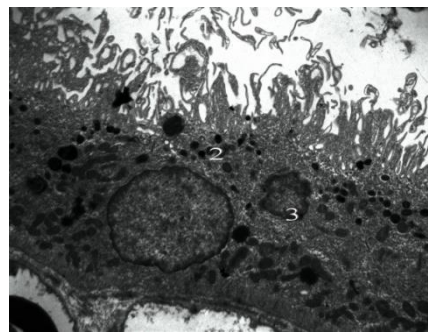


Рис. 12. Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу:

1– деструкція апікальних мікрворсинок пігментного шару; 2– надмірна кількість інтенсивноосміофільних фагосом у цитоплазмі клітин пігментного шару; 3– зменшене в об'ємі ядро пігментного шару. Зб. x 3000

Трапляються збережені ядра округлої форми з неглибокими інвагінаціями каріолеми. Апікальні мікрворсинки потоншені, зазнають деструкції, розпадаються на окремі фрагменти. В апікальних відділах цитоплазми пігментних епітеліоцитів нагромаджується надмірна кількість фагосом різного розміру, що заповнені переважно інтенсивноосміофільним матеріалом (рис. 12). На апікальній поверхні окремих пігментних епітеліоцитів трапляються ділянки, на яких мікрворсинки розташовуються нещільно, між ними наявні проміжки (рис. 13). Також на апікальній поверхні пігментного шару візуалізувались фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів (рис. 14).

У фоторецепторному шарі зовнішні сегменти фоторецепторів на багатьох ділянках розташовуються хаотично, нещільно, їх мембранні диски зазнають деструкції. Унаслідок руйнування перешийка між зовнішніми та внутрішніми сегментами фоторецепторів деякі зовнішні сегменти фоторецепторів відділяються, розташовуються вільно. Цитоплазма внутрішніх сегментів фоторецепторів набрякає, просвітлюється. Мітохондрії, які локалізуються у внутрішніх сегментах

фоторецепторів набрякають, їх матрикс просвітлюється.

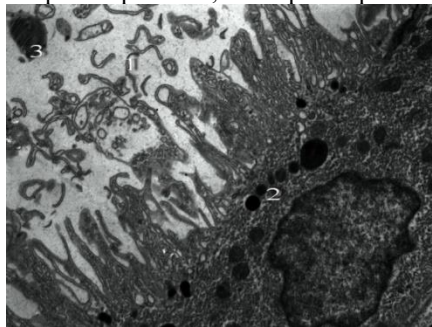


Рис. 13. Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу:

1— деструкція та розширення апікальних мікроворсинок пігментного шару; 2— фагосоми в цитоплазмі клітин пігментного шару; 3— поодинокі фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів поблизу апікальної поверхні пігментного шару. Зб. х 4500

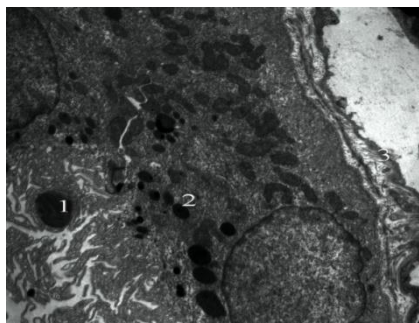


Рис. 14. Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу:

1— фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів на апікальній поверхні пігментного шару; 2— осміофільні фагосоми різного розміру в цитоплазмі клітин пігментного шару; 3— неоднорідне потовщення мембрани Бруха. Зб. х 3800

У внутрішніх ділянках зовнішнього ядерного шару візуалізуються значні проміжки між ядрами фоторецепторів, що містять гіпертрофовані відростки клітин Мюллера. Перикаріони деяких фоторецепторів набрякли, їх цитоплазма просвітлена. Ядра окремих фоторецепторів пікнотичні. У місцях контактів гіпертрофованих відростків клітин Мюллера з деструктивно зміненими фоторецепторами з'являються поодинокі інтенсивноосміофільні нитки.

У зовнішньому сітчастому шарі візуалізуються аксони фоторецепторів з інтенсивно просвітленою аксоплазмою. Кількість синаптичних везикул у пресинаптичних зонах дуже невелика. Синаптичні мембрани неправильної форми, досить часто розпушені, розташовані на значних відстанях одні від одних. Цитоплазма постсинаптичних дендритів дещо набрякла, містить інтенсивноосміофільний дрібнозернистий матеріал. Відростки клітин Мюллера гіпертрофовані, каналці гладкого ендоплазматичного ретикулама

розширені, мікротрубочки розташовані хаотично.

У горизонтальних клітинах, ядра яких розташовуються у внутрішньому ядерному шарі, розвивається набряк цитоплазми, неоднорідне розширення та деструкція цистерн комплексу Гольджі. У біполярних та амакринових клітинах окрім дегенеративних змін, які супроводжуються просвітленням цитоплазми, також реєструються некротичні зміни. У внутрішньому сітчастому шарі розвиваються дисциркуляторні зміни та дегенерація синапсів. У збільшених просвітах судин внутрішнього сітчастого шару візуалізуються ущільнені інтенсивноосміофільні маси плазми крові. Аксони біполярних клітин набрякли, їх аксоплазма значно просвітлена. Синаптичні мембрани неоднорідно потоншені, розташовуються хаотично. У пресинаптичних закінченнях локалізується незначна кількість синаптичних везикул. Відзначається набрякання мітохондрій та деструкція крист мітохондрій (рис. 15). Структурні зміни гангліонарних нейронів характеризуються наростанням дегенеративних змін цитоплазматичних органел, що були найбільш вираженими в гранулярній ендоплазматичній сітці та комплексу Гольджі. В ядрах гангліонарних клітин відзначали маргіналізацію та ущільнення хроматину. В окремих астроцитах базальна мембрана неоднорідно потовщена.

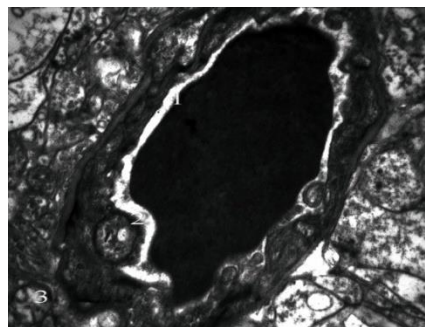


Рис. 15. Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу:

1— збільшення просвіту судин внутрішнього сітчастого шару; 2— ущільнені інтенсивноосміофільні маси плазми крові у просвіті судини; 3— набрякання мітохондрій та деструкція крист. Зб. х 900

У шарі нервових волокон відзначали збільшення просвітів судин різного калібру. Їх просвіти переповнені еритроцитами. Наявні реактивні зміни гліальних елементів, що характеризувались гіпертрофією відростків протоплазматичних астроцитів.

Висновки

1. Наприкінці восьмого та десятого тижнів експериментального опіоїдного впливу нами виявлено явище стійкої гіперемії судин хоріоїдеї, дегенеративні та некротичні зміни клітин пігментного шару, дегенерацію зовнішніх сегментів фоторецепторів, вкорочення та фрагментацію крист мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів, некротичні зміни ядер окремих фоторецепторів, дегенерацію аксонів зовнішнього та

Оригінальні дослідження

внутрішнього сітчастого шарів, дегенеративні та некротичні зміни біполярних та амакринових клітин, гіпертрофію відростків клітин Мюллера, дегенерацію гангліонарних клітин, гіперемію та периваскулярні набряки судин зовнішнього та внутрішнього сітчастих шарів.

2. Наприкінці дванадцятого та чотирнадцятого тижнів вперше виявлено початкові етапи розвитку з подальшим прогресуванням склеротичних змін у структурах мембрани Бруха. Як і на попередніх термінах були наявні та поступово наростали явища дегенеративних та некротичних змін на фоні поглиблення проявів гіперемії, стазу з формуванням периваскулярних набряків у судинах внутрішнього сітчастого шару, гангліонарного шару та шару нервових волокон.

Перспективи подальших розробок

Патоморфологічні прояви в шарах сітківки на віддалених термінах експериментального опіоїдного впливу створять патоморфологічне підґрунтя для подальшого розуміння можливостей проведення медикаментозної корекції явищ опіоїдної ретинопатії.

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 корегуального впливу на ранніх та пізніх термінах виникаючої опіоїдної ретинопатії.

Список літератури

1. Расцька ЛВ. Тенденції поширення наркоманії в Україні. Боротьба з організованою злочинністю і корупцією. 2008;18:67-76.

2. Трещинский ИС, Харченко ЛА, Усенко ВА. Некоторые вопросы наркомании и токсикомании на Украине. Провизор. 1998;4:15-7.

3. Fik VB, Paltov YV, Lohash MV, Kryvko YY. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short - term effect of opioid analgesic. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. 2017;2:54-8. <http://dwherold.de/onewebmedia/2017/2-2017/Fik.pdf>.

4. Fik VB, Paltov YV, Kryvko YY. Pathomorphological changes of periodontium at early terms of opioid effect, Natural Science Readings abstracts booc. Bratislava. 2017. p. 78-9.

5. Фік ВБ, Кривко ЮЯ, Пальтов ЄВ. Мікроструктурні зміни тканин пародонта за умов дії опіоїдного анальгетика на ранніх термінах. Буковинський медичний вісник. 2018;22(1):141-48.

6. Fik VB, Paltov EV, Kryvko YY. Morphofunctional peculiarities of the periodontal tissue under conditions of simulated eight - week opioid effect. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. 2018;1:14-7. <http://dwherold.de/onewebmedia/2018/14-17%20Fik.pdf>.

7. Онисько РМ, Онисько Ю. Мікроструктурна організація тканин язика на 28 добу після відміни опіоїда. Новини стоматології. 2013;3:101-4.

8. Онисько Ю, Король АП, Маєвський ОС, Онисько РМ. Зміни на електронномікроскопічному рівні в тканинах язика під впливом малих доз опіоїда в кінці 6 і 8 тижнів (експериментальне дослідження). Biomedical and Biosocial

Antropology. 2013;21:13-9.

9. Попик ПМ. Морфометрична характеристика змін ланок гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози під впливом налбуфіну. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2013;13(4):158-61.

10. Вільхова ІВ. Морфологічні зміни ниркового тільця при дво-, чотири- та шеститижневому впливі налбуфіну (експериментальне дослідження). Український медичний альманах. 2014;12(1):13-6.

11. Вільхова ІВ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ, Кирик ХА, Деміхова НВ. Патоморфологічні зміни ниркового тільця на пізніх термінах хронічного опіоїдного впливу. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2015;3(1):25-31.

12. Вільхова ІВ. Зміни структури ниркового тільця на різних термінах хронічного опіоїдного впливу. Світ медицини та біології. 2014;10(4-1):78-81.

13. Вільхова ІВ. Морфологічні зміни каналців нефрона при хронічному опіоїдному впливі. Світ медицини та біології. 2015;11(2-1):85-8.

14. Новицький ІЯ, Якимів НЯ, Єрхова ОМ, Король ОО, Новицький МІ, Фітькало ОС. Токсичне ураження зорових нервів внаслідок тривалого прийому левоміцетину на тлі наркотичної залежності від кодтерпіну. Офтальмологічний журнал. 2012;3:43-5.

15. Якимів НЯ, Кривко ЮЯ. Мікроструктурна характеристика райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів при опіоїдному впливі. Світ медицини та біології. 2013;4:117-20.

16. Якимів НЯ. Ультраструктурна характеристика структур райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів на 35-ту та 42-гу добу опіоїдного впливу. Світ медицини та біології. 2014;2:185-88.

17. Якимів НЯ. Ультраструктурна характеристика структур райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів на 7-му, 14-ту, 21-шу, 28-му доби опіоїдного впливу. Український морфологічний альманах. 2014;2:28-31.

18. Підвальна УЄ. Морфометрична характеристика перебудови судинної оболонки очного яблука під впливом налбуфіну. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2013;8(3):94-7.

19. Paltov Y, Kryvko YY, Fik VB, Vilkhova IB, Ivasivka KhP, Voitsenko KI, et al. 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;2:30-3.

20. Paltov Y, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka Kh, Pankiv M, et al. Pathomorphological manifestations in the retina layers during one - week of opioid analgesic exposure. Natural Science Readings abstracts booc. Bratislava; 2016. p. 25-7.

21. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Фітькало ОС, Кривко ЮЯ. Патент №76565 Україна. Спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу. Заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. Опубл. 10. 01. 2013. Бюл. 1.

22. Mulish M, Welsh U, editors. Romeis Mikroskopische Technic. Heidelberg; 2010. p. 127-54.

References

1. Raiets'ka LV. Tendentsii poshyrennia narkomanii v Ukraini [Trends in the spread of drug addiction in Ukraine]. Borot'ba z orhanizovanoiu zlochynnistiu i koruptsiieiu. 2008;18:67-76. (in Ukrainian).

2. Treshchinskiy IS, Kharchenko LA, Usenko VA. Nekotorye voprosy narkomanii i toksikomanii na Ukraine [Some issues of

drug addiction and substance abuse in Ukraine]. *Provizor*. 1998;4:15-7. (in Ukrainian).

3. Fik VB, Paltov YV, Lohash MV, Kryvko YY. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short - term effect of opioid analgesic. *Deutscher Wissenschaft tsherold. German Science Herald*. 2017;2:54-8. <http://dwherold.de/onewebmedia/2017/2-2017/Fik.pdf>

4. Fik V, Paltov Y, Kryvko Y. Pathomorphological changes of periodontium at early terms of opioid effect, *Natural Science Readings abstracts booc. Bratislava*. 2017. p. 78-9.

5. Fik VB, Kryvko Yula, Pal'tov EV. Mikrostrukturni zminy tkanyn parodonta za umov dii opioidnoho anal'hetyka na rannikh terminakh [Microstructural changes of periodontal tissues under the conditions of action of an opioid analgesic in the early stages]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk*. 2018;22(1):141-48. (in Ukrainian).

6. Fik VB, Paltov EV, Kryvko YY. Morphofunctional peculiarities of the periodontal tissue under conditions of simulated eight - week opioid effect. *Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald*. 2018;1:14-7. <http://dwherold.de/onewebmedia/2018/14-17%20Fik.pdf>.

7. Onys'ko RM, Onys'ko IO. Mikrostrukturna orhanizatsiia tkanyn yazyka na 28 dobu pislia vidminy opioida [Microstructural organization of tongue tissues 28 days after opioid withdrawal]. *Novyny stomatolohii*. 2013;3:101-4. (in Ukrainian).

8. Onys'ko IO, Korol' AP, Maievs'kyi OIe, Onys'ko RM. Zminy na elektronmikroskopichnomu rivni v tkanynakh yazyka pid vplyvom malykh doz opioida v kintsi 6 i 8 tyzhniv (eksperymental'ne doslidzhennia) [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;21:13-9. (in Ukrainian).

9. Popyk PM. Morfometrychna kharakterystyka zmin lanok hemomikrotsyrkuliatornoho rusla pidshlunkovoi zalozy pid vplyvom nalbufinu [Morphometric characteristics of changes in the links of the hemomicrocirculatory channel of the pancreas under the influence of nalbuphine]. *Visnyk Ukrains'koi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2013;13(4):158-61. (in Ukrainian).

10. Vil'khova IV. Morfolohichni zminy nyrkovoho til'tsia pry dvo-, chotyry- ta shestytyzhnevomu vplyvi nalbufinu (eksperymental'ne doslidzhennia) [Morphological changes of the renal corpuscle during two-, four- and six-week exposure to nalbuphine (experimental study)]. *Ukrains'kyi medychnyi al'manakh*. 2014;12(1):13-6. (in Ukrainian).

11. Vil'khova IV, Pal'tov YeV, Kryvko YuIa, Kyryk KhA, Demikhova NV. Patomorfolohichni zminy nyrkovoho til'tsia na piznikh terminakh khronichnoho opioidnoho vplyvu [Pathomorphological changes of the renal corpuscle in the late stages of chronic opioid exposure]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymental'nykh medychnykh doslidzhen'*. 2015;3(1):25-31. (in Ukrainian).

12. Vil'khova IV. Zminy struktury nyrkovoho til'tsia na riznykh terminakh khronichnoho opioidnoho vplyvu [Changes in the structure of the renal corpuscle at different times of chronic

opioid exposure]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2014;10(4-1):78-81. (in Ukrainian).

13. Vil'khova IV. Morfolohichni zminy kanal'tsiv nefrona pry khronichnomu opioidnomu vplyvi [Morphological changes in nephron tubules during chronic opioid exposure]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2015;11(2-1):84-7. (in Ukrainian).

14. Novyts'kyi Ia, Yakymiv NIa, Yerokhova OM, Korol' OO, Novyts'kyi MI, Fit'kalo OS. Toksychno urazhennia zorovykh nerviv vnaslidok tryvaloho pryomu levomitsetynu na tli narkotychnoi zalezhnosti vid kodterpinu [Toxic damage to the optic nerves as a result of long-term administration of chloramphenicol against the background of narcotic dependence on codeterpin]. *Oftal'molohichnyi zhurnal*. 2012;3:43-5. (in Ukrainian).

15. Yakymiv NIa, Kryvko YuIa. Mikrostrukturna kharakterystyka raiduzhno-rohivkovoho kuta ochnoho yabluka schuriv pry opioidnomu vplyvi [Microstructural characteristics of the iris-corneal angle of the eyeball of rats under opioid influence]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2013;4:117-20. (in Ukrainian).

16. Yakymiv NIa. Ul'trastrukturna kharakterystyka struktur raiduzhno-rohivkovoho kuta ochnoho yabluka schuriv na 35-tu ta 42-hu dobu opioidnoho vplyvu [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;2:185-88. (in Ukrainian).

17. Yakymiv NIa. Ul'trastrukturna kharakterystyka struktur raiduzhno-rohivkovoho kuta ochnoho yabluka schuriv na 7-mu, 14-tu, 21-shu, 28-mu doby opioidnoho vplyvu [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]. *Ukrains'kyi morfolohichni al'manakh*. 2014;2:28-31. (in Ukrainian).

18. Pidval'na UIe. Morfometrychna kharakterystyka perebudovy sudynnoi obolonky ochnoho yabluka pid vplyvom nalbufinu [Morphometric characteristics of the remodeling of the vascular membrane of the eyeball under the influence of nalbuphine]. *Ukrains'kyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*. 2013;8(3):94-7. (in Ukrainian).

19. Paltov Y, Kryvko YY, Fik VB, Vilkhova IV, Ivasivka KhP, Pankiv MV, et al. 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;2:30-3.

20. 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. p. 25-7.

21. Pal'tov YeV, Fik VB, Vil'khova IV, Onys'ko RM, Fit'kalo OS, Kryvko Yula. Patent №76565 Ukraina. Sposib modeliuвання khronichnoho opioidnoho vplyvu [A method of modeling chronic opioid exposure]. *Zaiavnyk i patentovlasnyk L'vivs'kyi natsional'nyi medychnyi universytet imeni Danyla Halys'koho*. Publ. 10. 01. 2013. Bull. 1. (in Ukrainian).

22. Mulish M, Welsh U, editors. *Romeis Mikroskopische Technic*. Heidelberg; 2010. p. 127-54.

Відомості про авторів

Пальтов Євгеній Володимирович – канд. мед. наук, доцент кафедри нормальної анатомії, кафедри топографічної анатомії та оперативної хірургії, завідувач міжкафедральної лабораторії електронної мікроскопії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2622-4753>

Масна Зоряна Зиновіївна – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Оригінальні дослідження

<https://orcid.org/0000-0003-2057-7061>

Фік Володимир Богуславович – д-р мед. наук, професор кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2284-4488>

Івасівка Христина Петрівна – канд. мед. наук, асистент кафедри топографічної анатомії та оперативної хірургії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

<https://orcid.org/0000-0003-4372-225X>

Information about the authors

Paltov Ye.V. - MD, PhD Assoc. Prof. of the Department of Normal Anatomy and Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-2622-4753>

Chelpanova I.V. - MD, PhD Assoc. Prof., Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-5215-814X>

Masna Z.Z. - MD DSci, Prof., Head of the Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-2057-7061>

Fik V.B. - MD DSci, Prof. of the Department of Normal Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-2284-4488>

Ivasivka Kh P. - MD, PhD, Assistant Prof. of the Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. orcid.org/0000-0003-4372-225X

Надійшла до редакції 15.09.23

Рецензент – проф. В.В. Кривецький

© Є.В. Пальтов, З.З. Масна, І.В. Челпанова, В.Б. Фік, Х.П. Івасівка, 2023