

Міністерство охорони здоров'я України
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПАЛЬТОВ Євгеній Володимирович

УДК: 611.843.1+617.735):615.212.7]-018-08-092.4/.9

ДИСЕРТАЦІЯ
СТРУКТУРНІ КОМПОНЕНТИ СІТКІВКИ У НОРМІ, ПРИ
ОПОЇДНОМУ ВПЛИВІ ТА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ
(експериментальне дослідження)

14.03.01 – нормальна анатомія

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Є. В. Пальтов

Львів – 2024

АНОТАЦІЯ

Пальтов Є. В. Структурні компоненти сітківки у нормі, при опіїдному впливі та за умов корекції (експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 «Нормальна анатомія» (22 «Охорона здоров'я»). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2024.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, 2025.

У дисертаційній роботі викладене теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми щодо порушень у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла на ранніх та пізніх етапах розвитку опіїдної ретинопатії та з'ясовано можливості фармакологічної корекції цих змін в експерименті.

Дослідження виконано на 366 статевозрілих, безпородних щурах – самцях, масою 160–270 г, віком 4,5–7,5 місяців. Всі тварини були розподілені на V груп: I – щури (норма); II – щури на різних термінах впливу опіїду (гострий, субхронічний та хронічний); III – опіїдний вплив у субхронічний та хронічний періоди з подальшою відміною; IV – субхронічний та хронічний період впливу опіїду з одночасним введенням пентоксифіліну; V – субхронічний та хронічний період впливу опіїду з подальшою відміною та наступною корекцією пентоксифіліном. До складу кожної експериментальної групи були включені контрольні тварини.

Встановлено, що система гілок внутрішньої сонної артерії щура належить до двох топографічних ділянок – шийної і мозкової. Поверхнева капілярна сітка локалізована у товщі НВШ, глибока капілярна сітка залягає

між ЗСШ та ВЯШ, окрема капілярна сітка локалізована в ділянці диска зорового нерва. Встановлено кількісну морфологічну ідентичність у пошаровій структурній організації між шарами сітківки щура та людини в нормі. На ультраструктурному рівні шари сітківки зберігають чітку стратифікаційну архітекtonіку, що відповідає морфологічній нормі статевозрілих лабораторних щурів. При дослідженні показників коагуляційного гемостазу крові інтактних щурів встановлено: протромбіновий індекс 84.25%, час рекальцифікації 49.50с., загальний фібриноген 1.75 г/л., протромбіновий час 16.76 сек %, гемоглобін 151.89 г/л., кількість тромбоцитів 153.05%., гематокрит 42.07%. При дослідженні біохімічних показників крові щурів встановлено значення малонового діальдегіду 5,07%, дієнових кон'югатів 5,21% та церулоплазміну 4,47 %.

На ранніх термінах опіїдного впливу (1–6 тижні) на мікроструктурному рівні виявлено явища вакуольної дистрофії ПШ, ознаки мікрокістозної дегенерації ЗСШ та НВШ, проліферацію та атипове розростання ПШ. Капіляри, що розміщені на межі ГШ та НВШ мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю. Виявлено мікрокістозну дегенерацію ЗСШ, некротичні зміни окремих нейроцитів ядерних шарів, перицелюлярні набряки гангліонарних клітин та клітин ВЯШ. У віддалені терміни опіїдного впливу (8–10 тижні) з'являються ознаки асептичного (серозного) ретиніту та прогресують ознаки некрозу нейроцитів. У ВПМ спостерігаються поодинокі крововиливи. Спостерігали вакуольну дистрофію та некротичні зміни ПШ, гангліонарних клітин та клітин ВЯШ. У хронічному періоді опіїдного впливу (12–14 тижні) прогресує мікрокістозна дегенерація ЗСШ, посилюються зміни у капілярній ланці гемомікроциркуляторного русла внутрішніх шарів сітківки. Найменш чутливою до довготривалого впливу опіїду є ЗПМ.

Проведене морфометричне дослідження діаметру капілярів сітківки щура засвідчило його зростання до 8-го тижня з наступним сповільненням.

За даними електронномікроскопічного дослідження на ранніх термінах опіоїдного впливу збільшені просвіти судин Choroidea, помірні реактивні зміни ПШ, окремих фоторецепторів, біполярних та ганліонарних клітин. В окремих фоторецепторах спостерігали розпад поодиноких мембранних дисків зовнішніх сегментів, набухання та просвітлення цитоплазми перинуклеарної зони, реактивні зміни відростків клітин Мюлера, початкові етапи дегенерації аксонів ЗСШ та аксонів ганліонарних клітин, периваскулярні набряки судин ЗСШ. У віддаленні терміни опіоїдного впливу спостерігали стійку гіперемію хоріокапілярів, дегенеративні та некротичні зміни ПШ, аксонів ЗСШ, ВСШ та ганліонарних клітин на тлі стазу у гемокапілярах ГШ. У хронічному періоді опіоїдного впливу встановлено початкові етапи розвитку склеротичних змін мембрани Бруха, наростання явищ дегенеративних та некротичних змін, гіперемію в судинах ВСШ, ГШ та НВШ.

Ключовим для динаміки показників коагуляційного гемостазу крові був 6 тиждень експерименту, оскільки більшість показників мали в цей період найбільш виражену динаміку із подальшим сталим рівнем.

При дослідженні показників оксидативного стресу крові наприкінці (2 тижня) встановлено недостовірне зростання малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів та достовірне зниження церулоплазміну, з подальшою стійкою тенденцією до зростання малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів зі зниженням показників церулоплазміну.

При проведенні корекції змін на мікроструктурному рівні після 2-х тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4-ри тижні незворотніх структурних змін не виявлено. Після 2-х тижнів введення опіоїду з відміною та з подальшим 4-вим введенням пентоксифіліну структура шарів сітківки збережена, помірно виражена вакуольна дистрофія ПШ, незначні некротичні зміни поодиноких фотосенсорних клітин, ознаки залишкових проявів периваскулярного набряку. Після 2-х тижнів введення налбуфіну з

приєднанням на 4-ри тижні пентоксифіліну виявлено прогресування некротичних змін поодиноких фотосенсорних клітин, клітин ВЯШ, явища стазу крові у судинах, транспозицію ядер фотосенсорних клітин та клітин ВЯШ у ЗСШ, посилену вакуолізацію цитоплазми клітин ВЯШ. Після 6-ти тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4-ри тижні виявлено некротичні зміни фотосенсорних клітин, наростання прогресуючої вакуолізації цитоплазми клітин ВЯШ та некротичні зміни гангліонарних клітин. Після 6-ти тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-вим введенням пентоксифіліну мала місце вакуольна дистрофія пігментних епітеліоцитів, значні некротичні зміни фотосенсорних клітин та клітин ВЯШ, виражена мікрокістозна дегенерація ЗСШ без ознак прогресування. Просвіти капілярів збільшені, переповнені кров'ю. Після 6-ти тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4-ри тижні пентоксифіліну, виявлено значне прогресування некротичних змін у ФРШ та ВЯШ з проявами вакуольної дистрофії. Прогресувала транспозиція ядер фоторецепторних клітин та клітин ВЯШ у ЗСШ. Морфометрично підтверджено істотну різницю між середніми показниками діаметрів капілярів тварин контрольної та експериментальних груп.

На ультраструктурному рівні після 2-х тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4-ри тижні спостерігали дегенеративні зміни в ПШ, зовнішніх та внутрішніх сегментах фоторецепторів, аксонах ЗСШ, амакринних, біполярних та гангліонарних клітинах сітківки, явище гіперемії та помірний периваскулярний набряк у судинах ВСШ. Після 2-х тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-вим введенням пентоксифіліну спостерігали незначні дегенеративні зміни ПШ та деструкцію мембранних дисків, прояви дисциркуляторних змін в судинах ВСШ, помірні дегенеративні зміни синапсів ЗСШ та ВСШ. Після 2-х тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4-ри тижні пентоксифіліну виявлено прогресування явищ гіперемії та периваскулярні набряки в хоріокапілярах,

дегенерацію та некрози ПШ, дегенерацію та деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенерацію та некротичні зміни біполярних, амакринних та гангліонарних нейронів, гіперемію, стази та перивазальні набряки в судинах ГШ, НВШ, ВСШ, реактивні та некротичні зміни клітин Мюлера. Після 6-ти тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4-ри тижні прогресували явища дегенерації та некрозу ПШ, деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенеративні зміни у внутрішніх сегментах фоторецепторів. Процеси дегенерації та некрозу були виявлені в окремих біполярних, амакринних та гангліонарних нейронах. Після 6-ти тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-вим введенням пентоксифіліну виявлено деструктивні зміни окремих апікальних ворсинок пігментного епітелію, поодиноких мембранних дисків, окремих біполярних та амакринних нейронів, помірно виражені дисциркуляторні зміни, реактивні процеси гліальних елементів без ознак прогресування. Після 6-ти тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4-ри тижні пентоксифіліну виявлено прогресування процесів гіперемії, стази та периваскулярні набряки в хоріокапілярах. Дегенерацію та некрози ПШ, зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів, біполярних, амакринних нейронів та окремих клітин Мюлера, дегенерацію аксонів гангліонарних нейронів, гіперемію, стази та перивазальні набряки в судинах ГШ, НВШ та ВСШ.

При дослідженні показників крові у підгрупі «відміна+пентоксифілін» вони у більшості випадків були максимально наближеними до значень відповідних показників контрольної групи на (6 тижні) (виключення – показник загального фібриногену крові). На (10 тижні) у підгрупі «відміна+пентоксифілін» (виключення – показник протромбінового індексу).

При дослідженні біохімічних показників найбільшу позитивну динаміку до (6 тижня) спостерігали у підгрупі «відміна+ пентоксифілін», до (10 тижня) – у підгрупі «відміна+пентоксифілін».

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше на підставі даних, отриманих в результаті проведених досліджень з використанням сучасних морфологічних, гематологічних та біохімічних методів комплексно вивчено, детально проаналізовано та вирішено проблему експериментальної опіюдної ретинопатії. Вперше встановлено, що опіюдна ретинопатія характеризується поступово наростаючим прогресуючим перебігом, супроводжується порушенням гематологічних та біохімічних процесів з послідовними структурними змінами у шарах сітківки.

Уперше встановлено особливості якісних та кількісних морфологічних змін у шарах сітківки на мікро - та ультраструктурному рівнях через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 11 і 14 тижнів експериментального опіюдного впливу.

Уперше виявлено особливості зміни показників коагуляційного гемостазу, ступеня оксигенації крові та біохімічних показників оксидативного стресу упродовж 14-тижневого експериментального опіюдного впливу та їх значення у розвитку патоморфологічних змін у шарах сітківки. Надано статистичну порівняльну характеристику зміни показників коагуляційного гемостазу, ступеня оксигенації крові та біохімічних показників оксидативного стресу і проведено порівняльну паралель з динамікою морфологічних змін у субхронічний та хронічний періоди корекції експериментального опіюдного впливу препаратом пентоксифілін.

Виявлено закономірності змін у структурній реорганізації шарів сітківки у різних підгрупах корекції: пентоксифіліном у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіюдного впливу.

Уперше встановлено, що при проведенні корекції явищ опіюдної ретинопатії у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіюдного впливу у підгрупах «пентоксифілін+налбуфін» відбувається наростання набрякових процесів, що торкаються усіх шарів сітківки. Така комбінація медикаментозного поєднання сприяла значному, прогресуючому погіршенню стратифікації клітин у шарах сітківки, що дозволяє зробити

чіткий висновок про недопустиме поєднання цих препаратів (налбуфін та пентоксифілін) при проведенні корекції опіоїдного впливу з метою стабілізації дисциркуляторних змін в сітківці.

Вперше показано, що введення упродовж (4 тижнів) пентоксифіліну щурам у субхронічний та хронічний періоди опіоїдної ретинопатії (через 2 та 6 тижнів опіоїдного впливу) приводило до порушення двостадійного морфогенезу опіоїдної дисциркуляторної ретинопатії, яке можна охарактеризувати як прояв терапевтичного патоморфозу ретинопатії під дією пентоксифіліну. Пентоксифілін унеможлиблює виникнення стадії некротичних змін та нормалізує метаболічні зрушення у клітинному представництві шарів сітківки.

Практичне значення одержаних результатів. Виконане дослідження розкриває та поглиблює відомості про патоморфологічні механізми виникнення та розвитку опіоїдної ретинопатії, відтвореної шляхом експериментального хронічного впливу опіоїдного анальгетика налбуфін. В цій моделі нами вперше виявлені і описані етапи розвитку деструктивних змін, що призводять до некрозу у шарах сітківки і, як наслідок, розвиток ретинопатії.

Перший механізм пов'язаний з хронічним впливом пентоксифіліну, а другий – з двома одночасно протікаючими процесами (порушення зі сторони реологічних показників та зміни зі сторони ланок гемомікроциркуляторного русла). Сукупність цих механізмів забезпечує поступово виникаючі з подальшим прогресуванням явища дисциркуляторних змін у судинних сітках шарів сітківки, що спричиняються дисбалансом діаметральних змін за рахунок збільшення просвіту капілярів.

Практичне значення мають вперше отримані результати на основі проведеного гематологічного та біохімічного дослідження крові, які підтверджують, що корегуючий вплив сприяє зниженню процесів агрегації та адгезії тромбоцитів, зменшує в'язкість крові, покращує мікроциркуляцію,

зменшує набряки, стимулює деформацію еритроцитів і, як наслідок, нормалізує оксигенацію в шарах сітківки, пригнічує показники перикисного окислення ліпідів та підвищує активність ферментів антиоксидантного захисту.

Отримана комплексна характеристика опіїдної ретинопатії в експерименті, у субхронічний та хронічний періоди її корекції пентоксифіліном, може слугувати патоморфологічним підґрунтям для використання препаратів антибрадикінінової групи (пентоксифілін) для попередження некротичного ефекту з метою зменшення ризику проявів ускладнень у хворих з ретинопатіями, що тривалий час вживають опіїдні анальгетики.

Ключові слова: око, оболонки, сітківка, опіїдний анальгетик, структурні зміни, мікроциркуляція, коагуляційний гемостаз, оксидативний стрес, корекція, пентоксифілін, експеримент, щур.

ANNOTATION

Paltov Ye.V. Structural components of the retina under normal conditions, under opioid influence and under conditions of correction (experimental study).

Dissertation for obtaining the scientific degree of doctor of medical sciences in the specialty 14.03.01 "Normal anatomy" (22 "Health care"). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2024.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2025.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution of the scientific problem of disorders in the layers of the retina and links of its hemomicrocirculatory channel at the early and late stages of the opioid retinopathy development, and the possibilities of pharmacological correction of these changes in the experiment are clarified.

The study was performed on 366 sexually mature, purebred male rats, weighing 160–270 g, aged 4.5–7.5 months. All animals were divided into V groups: I – rats (norm); II – rats at different periods of opioid exposure (acute, subchronic and chronic); III – opioid exposure in subchronic and chronic periods with subsequent withdrawal; IV – subchronic and chronic period of opioid exposure with simultaneous pentoxifylline administration; V – subchronic and chronic period of opioid exposure with subsequent withdrawal and subsequent correction with pentoxifylline. Each experimental group included control animals.

It was established that the system of branches of the internal carotid artery of the rat belongs to two topographical areas - cervical and cerebral. The superficial capillary network is localized in the thickness of the NFL, the deep capillary network lies between ERL and INL, and a separate capillary network is located in the area of the optic nerve disc. Quantitative morphological identity in the layered structural organization between the layers of the rat retina and human retina in norm was established. At the ultrastructural level, the layers of the retina preserve a clear stratification architecture, which corresponds to the morphological norm of sexually mature laboratory rats. Studying the indicators of blood coagulation hemostasis of intact rats, the following was established: prothrombin index 84.25 %, recalcification time 49.50s, total fibrinogen 1.75 g/l, prothrombin time 16.76 sec., hemoglobin 151.89 g/l, platelet count 153.05 ‰, hematocrit 42.07 %. During the study of the biochemical parameters of the blood of rats, the values of malondialdehyde 5.07 %, diene conjugates 5.21 % and ceruloplasmin 4.47 % were determined.

At the early stages of opioid exposure (1–6 weeks) at the microstructural level, phenomena of vacuolar dystrophy of the PL, signs of microcystic degeneration of the ERL and NFL, proliferation and atypical growth of the PL were detected. Capillaries located at the border of the GL and NFL have enlarged lumens filled with blood. Microcystic degeneration of the ERL, necrotic changes

in individual neurocytes of the nuclear layers, pericellular edema of ganglion cells and INL cells were revealed. In the long term of opioid exposure (8–10 weeks), signs of aseptic (serous) retinitis appear and signs of neurocyte necrosis progress. Single hemorrhages are observed in IMM. Vacuolar dystrophy and necrotic changes of the PL, ganglion cells and cells of the INL were observed. In the chronic period of opioid exposure (12–14 weeks), microcystic degeneration of the ERL progresses, changes in the capillary link of the hemomicrocirculatory channel of the inner layers of the retina increase. The least sensitive to long-term opioid exposure is EMM.

The conducted morphometric study of the diameter of the capillaries of the rat retina confirmed its growth up to the 8th week, followed by a slowdown.

According to the data of the electron microscopic examination, in the early stages of opioid exposure, the lumen of choroidal vessels increased, moderate reactive changes of the PL, separate photoreceptors, bipolar and ganglion cells. Disintegration of individual membrane discs of the outer segments, swelling and lightening of the cytoplasm of the perinuclear zone, reactive changes in the processes of Müller cells, the initial stages of degeneration of the axons of the ERL and axons of ganglion cells, perivascular edema of the vessels of the ERL were observed in individual photoreceptors. In the long term of opioid exposure, persistent hyperemia of choriocapillaries, degenerative and necrotic changes of the PL, axons of the ERL, IRL, and ganglion cells were observed on the background of stasis in the hemocapillaries of the GL. In the chronic period of opioid exposure, the initial stages of the development of sclerotic changes in Bruch's membrane, the increase in the phenomena of degenerative and necrotic changes, and hyperemia in the vessels of the IRL, GL, and NFL were established.

The 6th week of the experiment was the main for the dynamics of blood coagulation hemostasis indicators, since most of the indicators had the most pronounced dynamics during this period, followed by a stable level.

When examining indicators of blood oxidative stress at the end (week 2), an unreliable increase in malondialdehyde and diene conjugates and a reliable decrease in ceruloplasmin were established, with a further steady trend towards an increase in malondialdehyde and diene conjugates with a decrease in ceruloplasmin indicators.

When correction of changes at the microstructural level was carried out after 2 weeks of nalbuphine administration followed by its withdrawal on the 4th week, no irreversible structural changes were detected. After 2 weeks of opioid administration with withdrawal and subsequent 4th administration of pentoxifylline, the structure of the retinal layers is preserved, there is moderately pronounced vacuolar dystrophy of the optic nerve, minor necrotic changes in individual photosensory cells, signs of residual manifestations of perivascular edema. After 2 weeks of nalbuphine administration with the addition of pentoxifylline on the 4th week, the progression of necrotic changes in separate photosensory cells, cells of INL, phenomena of blood stasis in vessels, transposition of nuclei of photosensory cells and cells of INL into ERL, increased vacuolation of the cytoplasm of INL cells were revealed. After 6 weeks of nalbuphine administration followed by its withdrawal on the 4th week, necrotic changes in photosensory cells, an increase in progressive vacuolization of the cytoplasm of INL, and necrotic changes in ganglion cells were revealed. After 6 weeks of administration of nalbuphine with its withdrawal and subsequent 4 weeks pentoxifylline administration, vacuolar dystrophy of pigment epitheliocytes, significant necrotic changes of photosensory cells and cells of the INL, significant microcystic degeneration of the ERL occurred without signs of progression. Capillary lumens are enlarged, filled with blood. After 6 weeks of administration of nalbuphine with the addition of pentoxifylline on the 4th week, a significant progression of necrotic changes was detected in the FRL and INL with manifestations of vacuolar dystrophy. Transposition of nuclei of photoreceptor cells and cells of INL into ERL progressed. Morphometrically, a significant

difference between the average indicators of capillary diameters of animals of the control and experimental groups was confirmed.

At the ultrastructural level, after 2 weeks of nalbuphine administration followed by withdrawal on the 4th week, degenerative changes were observed in the PL, outer and inner segments of photoreceptors, axons of the ERL, amacrine, bipolar, and ganglion cells of the retina, the phenomenon of hyperemia and moderate perivascular edema in the vessels of the IRL. After 2 weeks of nalbuphine administration with withdrawal and subsequent 4th pentoxifylline administration, minor degenerative changes of the PL and destruction of membrane discs, manifestations of dyscirculatory changes in vessels of the IRL, and moderate degenerative changes of synapses of the ERL and IRL were observed. After 2 weeks of nalbuphine administration with the addition of pentoxifylline on the 4th week, the progression of hyperemia and perivascular edema in the choriocapillaries, degeneration and necrosis of the PL were revealed. degeneration and destruction of the membrane discs of the outer segments of photoreceptors, degeneration and necrotic changes of bipolar, amacrine and ganglion neurons, hyperemia, stasis and perivascular edema in the vessels of the PL, NFL, IRL, reactive and necrotic changes in Müller cells. After 6 weeks of nalbuphine administration followed by withdrawal on the 4th week, the phenomena of degeneration and necrosis of the PL, destruction of the membrane discs of the outer segments of photoreceptors, and degenerative changes in the inner segments of photoreceptors progressed. The processes of degeneration and necrosis were detected in individual bipolar, amacrine and ganglionic neurons. After 6 weeks of administration of nalbuphine with withdrawal and subsequent 4th administration of pentoxifylline, destructive changes of individual apical villi of the pigment epithelium, individual membrane discs, individual bipolar and amacrine neurons, moderately expressed dyscirculatory changes, reactive processes of glial elements without signs of progression were revealed. After 6 weeks of nalbuphine administration with the addition of pentoxifylline on the 4th week, the progression of hyperemia, stasis and

perivascular edema in the choriocapillaries was revealed. Degeneration and necrosis of the PL, external and internal segments of photoreceptors, bipolar, amacrine neurons, and separate Müller cells, degeneration of axons of ganglionic neurons, hyperemia, stasis, and perivascular edema in the vessels of the PL, NFL, and IRL vessels.

When studying the blood indicators in the "withdrawal + pentoxifylline" subgroup, in most cases they were as close as possible to the values of the corresponding indicators of the control group at (6 weeks) (the exception is the indicator of total blood fibrinogen). At (10 weeks) in the subgroup "cancellation + pentoxifylline" (exclusion - indicator of the prothrombin index).

When studying biochemical parameters, the most positive dynamics was observed up to (6 weeks) in the "cancellation + pentoxifylline" subgroup, and up to (10 weeks) in the "cancellation + pentoxifylline" subgroup.

Scientific novelty of the obtained results. In the dissertation, for the first time, on the basis of data obtained as a result of research using modern morphological, hematological and biochemical methods, the problem of experimental opioid retinopathy was comprehensively studied, analyzed in detail and solved. It was established for the first time that opioid retinopathy is characterized by a gradually increasing progressive course, accompanied by a violation of hematological and biochemical processes with successive structural changes in the layers of the retina.

For the first time, the peculiarities of qualitative and quantitative morphological changes in the layers of the retina at the micro- and ultrastructural levels after 1, 2, 4, 6, 8, 10, 11 and 14 weeks of experimental opioid exposure were established.

For the first time, the peculiarities of changes in indicators of coagulation hemostasis, the degree of blood oxygenation and biochemical indicators of oxidative stress during a 14-week experimental opioid exposure and their significance in the development of pathomorphological changes in the layers of the

retina were revealed. Statistical comparative characteristics of changes in indicators of coagulation hemostasis, degree of blood oxygenation, and biochemical indicators of oxidative stress are provided, and a comparative parallel with the dynamics of morphological changes in the subchronic and chronic periods of correction of experimental opioid exposure with the drug pentoxifylline was provided.

Patterns of changes in the structural reorganization of retinal layers in different subgroups of correction: pentoxifylline in subchronic and chronic periods of experimental opioid exposure were revealed.

It was established for the first time that during the correction of the phenomena of opioid retinopathy in the subchronic and chronic periods of experimental opioid exposure in the subgroups "pentoxifylline + nalbuphine" there is an increase in edematous processes affecting all layers of the retina. Such a combination of medication contributed to a significant, progressive deterioration of the stratification of cells in the layers of the retina, which allows us to draw a clear conclusion about the unacceptable combination of these drugs (nalbuphine and pentoxifylline) when correcting the opioid effect in order to stabilize discirculatory changes in the retina.

For the first time, it was shown that the pentoxifylline administration to rats during the subchronic and chronic periods of opioid retinopathy (after 2 and 6 weeks of opioid exposure) led to a violation of the two-stage morphogenesis of opioid discirculatory retinopathy, which can be characterized as a manifestation of the therapeutic pathomorphism of retinopathy under the influence of pentoxifylline. Pentoxifylline prevents the occurrence of the necrotic changes stage and normalizes metabolic shifts in the cellular representation of the layers of the retina.

Practical significance of the obtained results. The performed study reveals and deepens information about the pathomorphological mechanisms of the emergence and development of opioid retinopathy, reproduced by experimental

chronic exposure to the opioid analgesic nalbuphine. In this model, we first discovered and described the stages of the development of destructive changes that lead to necrosis in the layers of the retina and, as a result, the development of retinopathy.

The first mechanism is associated with chronic exposure of pentoxifylline, and the second - with two simultaneous processes (disruption of rheological parameters and changes in the hemomicrocirculatory channel). The combination of these mechanisms ensures the phenomena of discirculatory changes in the vascular plexus of the retinal layers that occur gradually with further progression, caused by an imbalance of diametrical changes due to an increase in the lumen of the capillaries.

The results obtained for the first time on the basis of a hematological and biochemical blood test are of practical importance, which confirm that the corrective effect helps to reduce the processes of aggregation and adhesion of platelets, reduces blood viscosity, improves microcirculation, reduces swelling, stimulates the deformation of erythrocytes and, as a result, normalizes oxygenation in the layers of the retina, suppresses the indicators of lipid peroxidation and increases the activity of antioxidant protection enzymes.

The obtained complex characteristics of opioid retinopathy in the experiment, in the subchronic and chronic periods of its correction with pentoxifylline, can serve as a pathomorphological basis for the use of drugs of the antibradykinin group (pentoxifylline) to prevent the necrotic effect in order to reduce the risk of complications in patients with retinopathy who use opioid analgesics for a long time.

Key words: eye, membranes, retina, opioid analgesic, structural changes, microcirculation, coagulation hemostasis, oxidative stress, correction, pentoxifylline, experiment, rat.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Онисько РМ, Челпанова ІВ, Вільхова ІВ, Войценко КІ, Кривко ЮЯ. Морфологічна характеристика артеріальних магістралей, що беруть участь у кровопостачанні ока та сітківки щура в нормі. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014;4:29-34.

2. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Онисько РМ, Челпанова ІВ, Войценко КІ, Кривко ЮЯ. Особливості топографоанатомічної локалізації сітківки щура в нормі. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014;2:33-37.

3. Пальтов ЄВ, Матешук–Вацеба ЛР, Кривко ЮЯ. Співставлення мікроструктурної організації шарів сітківки щура та людини в нормі. Світ медицини та біології. 2015; 49(2):112-115. **WEB OF SCIENCE**

4. Пальтов ЄВ. Особливості кровопостачання сітківки щура зі сторони ретинального басейну в нормі. Морфологія. 2015;9(2):54-57.

5. Paltov Ye, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka H, 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.

6. Paltov Ye, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Soguyko Yu, Voitsenko K, Ivasivka H, Pankiv M. Dynamics of occurrence of pathomorphological changes in retina layers at the end of the second week of opioid effect. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. 2017;1:25-30.

7. Paltov YeV, Kryvko YuYa, Zhukovskyi VS, Fik VB, Vilkhova IV, Pankiv MV. Pathomorphologic changes in the retina layers at the end of the fourth week of effect. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. 2018;4:36-39. DOI: 10.19221/2018410

8. Пальтов ЄВ, Челпанова ІВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Кирик ХА, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні зміни у шарах сітківки через шість тижнів опіоїдного впливу в експерименті. Світ медицини та біології. 2017;2(60):146-150. **WEB OF SCIENCE**

9. Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні зміни у шарах сітківки через вісім тижнів опіоїдного впливу в експерименті. Вісник проблем біології і медицини. 2017;4(2(140)):118-122.

10. Пальтов ЄВ, Ковалишин ОА, Фік ВБ, Кривко ЮЯ, Панькевич ЛВ. Прояви патоморфологічних змін у шарах сітківки через десять тижнів опіоїдного впливу в експерименті. Світ медицини та біології. 2018;4(66):185-187. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-4-66-185-187. **WEB OF SCIENCE**

11. Paltov YeV, Kovalyshyn OA, Fik VB, Kryvko YuYa, Podoliuk MV, Holeyko MV. Pathomorphological changes in rats' retinal layers at the end of the twelfth week of experimental opioid influence. International Academy Journal Web of Scholar. 2019;4(34):19-22. DOI: 10.31435/rsglobal_wos/30042019/6444

12. Пальтов ЄВ, Ковалишин ОА, Фік ВБ, Подолук МВ, Голейко МВ, Кривко ЮЯ. Динаміка патоморфологічних змін в шарах сітківки через двохтижневий опіоїдний вплив з подальшою відміною опіоїду та чотирьохтижневою корекцією в експерименті. World Science. 2019;11(51(2)):34-39. DOI: 10.31435/rsglobal_ws/30112019/6774

13. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Подолук МВ, Криницький РП, Согуйко ЮР, Кривко ЮЯ. Морфологічна характеристика патоморфологічних проявів в шарах сітківки при шеститижневому вживанні опіоїдного анальгетика з паралельною чотирьохтижневою корекцією пентоксифіліном в експерименті. International Academy Journal Web of Scholar. 2020;6(48):25-30. DOI: 10.31435/rsglobal_wos/30062020/7128

14. Paltov YeV, Soguyko YuR, Fik VB, Masna ZZ, Kowalska MYe, Krynytskyi RP, Kryvko YuYa. Changes in the retina with ten – week opioid exposure with a simultaneous four – week vasodilator correction. World of

Medicine and Biology. 2021;2(76):243-247. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-243-247 **WEB OF SCIENCE**

15. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Фік ВБ, Челпанова ІВ, Амбарова НО. Статистична характеристика компонентів коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові щурів в нормі та на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. Морфологія. 2021;15(3):125-136. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-421-426

16. Пальтов ЄВ, Челпанова ІВ, Масна ЗЗ, Панкевич ЛВ, Юзич ОВ. Патоморфологічні зміни у шарах сітківки наприкінці сьомої доби експериментального опіоїдного впливу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(1(77)):37-42. DOI: 10.24061/1727-0847.21.1.2022.07

17. Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV, Fik VB, Rudnytska KhI, Yuzuch OV. Statistical characteristics of the components of coagulation hemostasis and blood oxygenation of rats with experimental opioid influence on the early stages of correction. Bulletin of problems biology and medicine. 2022;3(166):421-426. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-421-426

18. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Горбова НО. Показники оксидативного стресу в нормі та динаміка їх змін на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(3(79)):22-28. DOI: 10.24061/1727-0847.21.3.2022.33

19. Paltov YeV, Masna ZZ, Kryvko YuYa, Voitsenko KI, Vergun AR. Indicators of coagulation hemostasis and degree of blood oxygenation in rats under opioid influence in the late terms of correction. World of Medicine and Biology. 2022;4(82):226-230. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-4-82-226-230 **WEB OF SCIENCE**

20. Пальтов ЄВ. Динаміка зміни показників оксидативного стресу на ранніх та пізніх термінах корекції експериментального опіоїдного впливу. Морфологія. 2023;17(1):42-48. DOI: 10.26641/1997-9665.2023.1.42-48

21. Пальтов ЄВ. Структурна перебудова шарів сітківки через два тижні експериментального опіюючого впливу. Морфологія. 2023;17(2):36-42. DOI: 10.26641/1997-9665.2023.2.36-42

22. Пальтов ЄВ. Ультраструктурна організація клітинних елементів у шарах сітківки щура в нормі. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(1):42-49. DOI: 10.24061/1727-0847.22.1.2023.06

23. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ, Фік ВБ, Паньків МВ. Вплив корекції на динаміку патоморфологічних змін у шарах сітківки при опіюючій ретинопатії на ранніх термінах експериментального опіюючого впливу. Морфологія. 2023;17(3):92-104. DOI: 10.26641/1997-9665.2023.3.92-104

24. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ, Фік ВБ, Івасівка ХП. Динаміка морфологічних змін у клітинних шарах сітківки у віддалені періоди експериментального опіюючого впливу. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3(107)):30-40. DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.6

25. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ, Войценко КІ. Зміни структурної організації клітинних компонентів у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла у хронічний період експериментального опіюючого впливу та під час корекції цих змін на ультраструктурному рівні. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(3):32-47. DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.28

26. Пальтов Є, Масна З, Челпанова І, Дудок О, Струс Х, Щур М. Ультраструктурні зміни сітківки ока щура на тлі тривалого експериментального опіюючого впливу. Офтальмологічний журнал. 2023;6:41-48. DOI: 10.31288/oftalmolzh202364148 **SCOPUS**

27. Пальтов ЄВ. Показники діаметра капілярної ланки сітківки в нормі на різних термінах опіюючого впливу та в субхронічний та хронічний періоди їх корекції. Буковинський медичний вісник. 2024; 27(3(107)):31-40. DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.11

28. Пальтов ЄВ. Патент № 57420 А Україна, 7 А61К49/04. Контрастний засіб для заповнення судин. №2002107846. Заявл. 03.10.2002; Опубл.16.06.2003, Бюл. №6.

29. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Онисько ІО, Кривко ЮЯ. Патент №74953 Україна. Спосіб препарування передньої черевної стінки для доступу до черевного відділу аорти в експериментальних тварин. Заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. опубл. 12. 11. 2012. Бюл. №21.

30. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Фітькало ОС, Кривко ЮЯ. Патент №71438 Україна. Спосіб моделювання поведінкових реакцій в експериментальних тварин при хронічному впливі опіюїду. Заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. опубл. 10. 07. 2012. Бюл. №13.

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

32. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Фітькало ОС, Кривко ЮЯ. Спосіб моделювання поведінкових реакцій в експериментальних тварин при хронічному впливі опіюїдів. Реєстр галузевих нововведень. 2014;38(39):164 –165.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

33. Фітькало О, Пальтов Є, Онисько Р. Експериментальна модель опіюїдної залежності. В: Довженківські читання Реабілітація та ресоціалізація осіб зі станами залежності різного походження, присвячені 94-й річниці з дня народження Заслуженого лікаря України, Народного лікаря СРСР Олександра Романовича Довженка; 2012 квіт. 10-11; Харків. Харків; 2012. с. 192-193.

34. Paltov Ye, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka H, Pankiv M, Voitsenko K. Pathomorphological manifestations in the retina layers during one - week of opioid analgesic exposure. In: Natural Science Readings abstracts book; 2016 May 19-22; Bratislava. Bratislava; 2016. c. 25-27.

35. Paltov Ye V, Kryvko YuYa, Fik V, Soguyko YuR, Voitsenko K, Ivasivka H, Pankiv MK. Morphological changes on the retina layers during two week effect of an opioid analgesic. In: Natural Science Readings abstracts book; 2017 May 18-21; Bratislava. Bratislava; 2017. c. 79-80.

36. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Кривко ЮЯ. Динаміка морфологічних змін у шарах сітківки наприкінці шостого тижня опіоїдного впливу. In: Conference Proceedings of the International research and practice conference Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine; 2017 April 28-29; Lublin; 2017. p. 120-123.

37. Paltov YeV, Fik VB, Kryvko YY. Pathomorphological changes in the retina layer at the end of the fourth week of opioid effect. In: Natural Science Readings abstracts book; 2018 May 18; Sosnowiec-Bratislava. Sosnowiec-Bratislava; 2018. c. 30-32.

38. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Кривко ЮЯ. Структурні зміни у шарах сітківки на тлі 70-ти добового експериментального впливу опіоїду. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі, присвяченої 60-річчю від дня народження професора Ахтемійчука Ю.Т.; 2018 верес. 13-15; Чернівці. Чернівці; 2018. с. 113-116.

39. Пальтов ЄВ. Зміни структурної організації шарів сітківки наприкінці дванадцятого тижня експериментального опіоїдного впливу. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених Медична наука; 2018 листоп. 16; Полтава. Полтава; 2018. с. 50-51.

40. Пальтов ЄВ, Ковалишин ОА, Фік ВБ, Подолук МВ, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні прояви у шарах сітківки через двохтижневий опіоїдний

вплив з подальшою чотирьохтижневою відміною в експерименті. In: RS Global International Scientific and Practical Conference International Trends in Science and Technology; 2019 October 31; Warsaw. Warsaw; 2019. p. 45-50.

41. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Кривко ЮЯ. Динаміка патоморфологічних змін у шарах сітківки через двохтижневий опіюючий вплив з подальшою чотирьохтижневою відміною в експерименті. В: Матеріали третьої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2019 жовт. 9-11; Дніпро. Дніпро; 2019. с. 94-96.

42. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Масна ЗЗ, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні зміни в шарах сітківки через двохтижневий опіюючий вплив з подальшою відміною опіюючого та чотирьохтижневою корекцією. В: Матеріали науково-практичної конференції Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень; 2019 жовт. 10-11; Тернопіль. Тернопіль; 2019. с. 131-132.

43. Пальтов ЄВ. Характеристика патоморфологічних змін в шарах сітківки при шеститижневому вживанні опіюючого анальгетика з паралельною чотирьохтижневою корекцією пентоксифіліном. In: Abstracts of I international scientific and practical conference Problems and perspectives of modern science and practice; 2020 January 30-31; Graz. Graz; 2020. p. 201-204.

44. Пальтов ЄВ. Дезорганізаційні зміни в шарах сітківки щура наприкінці чотирнадцятого тижня експериментального опіюючого впливу. В: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.; 2019 квіт. 19-20; Одеса. Одеса; 2019. с. 99-103.

45. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Статистична характеристика показників коагуляційного гемостазу крові щурів в нормі, на різних термінах експериментального опіюючого впливу та на ранніх і пізніх термінах корекції. In: Abstracts of the International Conference on Advanced Research in

Science and Education NGO Science and education without boundaries; 2021 June 18; Barcelona. Barcelona; 2021. с. 68-73.

46. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Патологічні зміни в шарах сітківки наприкінці десятого тижня після попередньої відміни з подальшою чотирьохтижневою корекцією. Proceedings of X International Scientific and Practical Conference; 2021 June 23-25; Kyoto. Kyoto, Japan; 2021. p. 350-357.

47. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Динаміка патоморфологічних змін у шарах сітківки через шеститижневий опіоїдний вплив з подальшою чотирьохтижневою відміною в експерименті. Proceedings of iv international scientific and practical conference; 2021 June 28-30; Madrid. Madrid; 2021. p. 79-82.

48. Paltov YeV, Masna ZZ, Fik VB, Chelpanova IV, Ambarova NO. Statistical characteristics of the components of coagulation hemostasis and the degree of oxygenation of rat blood in the normal and at different times of the experimental opioid effect. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2021 жовт. 20-22; Дніпро. Дніпро; 2021. с. 111-112.

49. Paltov YeV, Chelpanova IV, Pankevych LV, Yuzuch OV. Reversible patomorphological changes in the retinal layers at end of the first week of experimental opioid exposure. Proceedings of x international scientific and practical conference; 2022 May 25- 27; Vancouver. Vancouver; 2022. p. 79-83.

50. Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV, Fik VB, Pankiv MV. The effect of correction on the dynamics of pathomorphological changes in the layers of the retina in opioid retinopathy in the early stages of experimental opioid exposure. В: Матеріали сьомої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2023 листоп. 1-3; Дніпро. Дніпро; 2023. с. 84-85.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	28
Вступ.....	29
Розділ 1 Аналітичний огляд літератури.....	41
1.1 Історичні аспекти проблеми виникнення та розповсюдження наркотичних речовин.....	41
1.2 Аспекти біонейрохімічного патогенезу при впливі наркотиків	48
1.2.1 Опіатна нейромедіаторна система	49
1.2.2 Норадренергічна нейромедіаторна система.....	52
1.2.3 Дофамінергічна нейромедіаторна система.....	54
1.2.4 Серотонінергічна нейромедіаторна система	55
1.2.5 Холінергічна нейромедіаторна система	56
1.3 Епідхарактеристика та процес розповсюдження наркозалежності	56
1.4 Статистичні данні наслідків вживання психоактивних речовин по Україні.....	58
1.5 Морфофункціональні особливості очного яблука	60
1.6 Налбуфін – історія дослідження та його вплив на організм	66
1.7 Експериментальні моделі впливу налбуфіну	73
1.8 Опіодні рецептори	80
1.9 Експериментальний вплив опіодів на органи та системи	84
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження.....	102
2.1 Матеріал дослідження	102
2.2 Методи дослідження.....	107
Розділ 3 Морфологічна організація та кровопостачання шарів сітківки очного яблука щура на макро-, мікро-, та ультраструктурному рівнях в нормі	127

3.1 Морфологічна організація джерел кровопостачання сітківки щура на макро– та мікрорівні в нормі	127
3.2 Топографоанатомічна локалізація сітківки щура в нормі.	135
3.3 Мікроструктурна організація шарів сітківки щура в нормі.	137
3.4 Ультраструктурна організація шарів сітківки щура в нормі.....	145
3.5 Гематологічні показники крові щура у нормі.....	160
3.6 Біохімічні показники крові у щурів в нормі	161
Розділ 4 Динаміка розвитку структурних змін шарів сітківки та ланок її гемомікроциркуляторному русла на мікро- та ультраструктурному рівнях у гострий, субхронічний та хронічний терміни впливу опію в експерименті.....	165
4.1 Динаміка мікроструктурної організації шарів сітківки щурів упродовж 14 тижнів опію в експерименті.....	165
4.2 Морфометрія капілярів сітківки щурів упродовж 14 тижнів опію в експерименті	196
4.3 Динаміка ультраструктурної організації шарів сітківки щурів упродовж 14 тижнів опію в експерименті.....	198
4.4 Зміни гематологічних показників крові щурів упродовж 14 тижнів опію в експерименті	232
4.5 Зміни біохімічних показників крові щурів упродовж 14 тижнів опію в експерименті	242
Розділ 5 Структурні зміни шарів сітківки та ланок її кровоносних русел на мікро- та ультраструктурному рівнях на тлі субхронічного та хронічного впливу опію при його відміні та за умов корекції пентоксифіліном в експерименті.....	251
5.1 Мікроструктурна організація шарів сітківки ока щура за умов впливу налбуфіну при його відміні та за умов корекції пентоксифіліном	251

5.2 Морфометрія капілярів сітківки ока щура за умов впливу налбуфіну, при його відміні та за умов корекції пентоксифіліном .	287
5.3 Ультраструктурна організація шарів ока сітківки щурів за умов впливу налбуфіну, при його відміні та за умов корекції пентоксифіліном	290
5.4 Зміни гематологічних показників крові у щурів на фоні впливу налбуфіну, після його відміні та за умов корекції пентоксифіліном	323
5.5 Зміни біохімічних показників крові у щура за умов впливу налбуфіну, після його відміні та за умов корекції пентоксифіліном	343
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	357
Висновки	382
Список використаних джерел	388
Додатки	455

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВСА – внутрішня сонна артерія;
ВСАС – верхня скронева артеріола сітківки;
ВНАС – верхня носова артеріола сітківки;
ВЯШ – внутрішній ядерний шар;
ВСШ – внутрішній сітчастий шар;
ВПМ – внутрішня погранична мембрана;
ГШ – гангліонарний шар;
ДК – дієнові кон'югати;
ЕОВ – експериментальний опіодний вплив;
ЗСА – загальна сонна артерія;
ЗПМ – зовнішня погранична мембрана;
ЗЯШ – зовнішній ядерний шар;
ЗСШ – зовнішній сітчастий шар;
МДА – малоновий діальдегід;
ННАС – нижня носова артеріола сітківки;
НСАС – нижня скронева артеріола сітківки;
НВШ – нервововолокнистий шар;
НМС – нейромедіаторна система;
ПЕ – пігментний епітелій;
ПШ – пігментний шар;
САС – серединна артеріола сітківки;
ФРШ – фоторецепторний шар;
ЦП – церулоплазмін;
ЦАС – центральна артерія сітківки.

ВСТУП

Обрунтування вибору теми дослідження. Наркоманія на сьогоднішній день є серйозною загрозою здоров'ю населення всієї планети. За даними міжнародного антинаркотичного центру у Нью-Йорку кількість наркоманів на земній кулі становить понад один мільярд людей [1-6]. За даними ВООЗ наркотичні засоби вийшли на перше місце у світі серед винуватців передчасної смерті людей, випередивши захворювання серцево-судинної системи і злоякісні пухлини [4]. Ця патологія є великою проблемою для охорони здоров'я у світовому масштабі.

У Європі налічується близько 16 млн наркоманів [1-6]. В Україні на 1999 р. порівняно з 1994 р., показники поширення наркоманії збільшилися у 1,8 – 2 рази. На обліку з приводу вживання наркотично діючих речовин знаходиться 91,5 тис. осіб, що становить 0,18% населення України [1-6]. Динаміка наведених показників дозволяє охарактеризувати найближчий прогноз як несприятливий [4]. Існують дані [5], що серед значної кількості клінічних проявів наркозалежності домінують вісцеральні ураження, в першу чергу, в тих органах, де потужно розвинена ланка гемомікроциркуляторного русла (шкіра, нігті, пародонт, печінка, нирки) [7-19]. Опубліковані відомості, що 40 % смертельних випадків серед наркозалежних спричинені вісцеральними ураженнями [8].

На даний момент є багато робіт, що стосуються дослідження опіоїдної системи тонкої кишки; профілактики опіоїдної наркоманії, ускладненої алкоголізмом; вивчення імунного статусу у наркозалежних; імунологічної діагностики опіоїдної наркоманії. Вивчено вплив опіоїдних пептидів на розвиток ішемічних серцевих аритмій; імуносупресивний вплив опіоїдів; абстинентні стани при героїновій залежності; роль передньої поясної кори мозку щурів на чутливість до морфінової залежності. Вивчаються особливості опіоїдного абстинентного синдрому у хворих на гепатит С [9].

За даними офіційної медичної статистики, сьогодні на земній кулі налічується понад 180 млн. осіб, що мають проблеми з розладами зору, серед яких 45 млн – це сліпі [10]. За останніх 24 роки кількість людей, що повністю втратили зір, збільшилося на 12 млн. Кожні 5 секунд на земній кулі сліпне одна людина, тоді, як майже двом третинам зі всіх випадків сліпоти можна запобігти [11]. Проте, домінуючим підґрунтям невиліковної сліпоти у світовому масштабі залишається судинна патологія сітківки [12].

Загальновідомим є той факт, що первинними проявами генералізованої мікроангіопатії при ряді патологій є ознаки ураження судин очного яблука, переважно внутрішньої оболонки – сітківки, з подальшим розвитком явищ ретинопатії [13]. Проте, доступні вітчизняні та зарубіжні джерела фахової літератури не містять відомостей, щодо динаміки змін морфологічних проявів у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла при хронічному впливі опію. Справедливим буде відзначити те, що цей факт зумовлює дефіцит морфологічної інформації, яка стосується чисельних механізмів реалізації функції сітківки внаслідок відсутності їх структурного обґрунтування на тлі довготривалого впливу опіюданого анальгетика. Найперше, це стосується питання динаміки ультраструктурної організації у шарах сітківки на різних термінах хронічного впливу опію. Також немає відомостей про вплив морфологічного стану ланок гемомікроциркуляторного русла на шари сітківки при розвитку екзогенної інтоксикації опіюданними анальгетиками.

Перевагою експериментального моделювання є можливість поетапного та динамічного дослідження механізмів впливу патогенетичної дії опію, що дозволяє не тільки проаналізувати значення етіологічного чинника, його тривалості та наслідків впливу, але й виявити можливі механізми нормалізації структури шарів сітківки шляхом проведення корегуючих заходів [14-19].

Викладене вище засвідчує наявність цілої низки невирішених проблем, які стосуються адекватного вибору найефективніших методів корегуючого впливу на сітківку та ланки її гемомікроциркуляторного русла при опіоїдному впливі, що пов'язано з відсутністю висвітлення питання морфологічних змін у сітківці та ланках її гемомікроциркуляторного русла на різних термінах перебігу опіоїдного впливу.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом міжкафедральної планової науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії та кафедри топографічної анатомії з оперативною хірургією Львівського національного медичного університету імені Данила Гальцького «Структурна організація, ангіоархитектоніки та антропометричні особливості органів у внутрішньо та позаутробному періодах розвитку за умов екзо- та ендопатогених факторів» (номер держреєстрації 0115U000041) та «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (номер держреєстрації 0120U002129). Автор самостійно виконав фрагмент дослідження, присвячений будові та функціональному стану компонентів сітківки у нормі, на різних етапах перебігу експериментальної ретинопатії, зумовленої введенням опіоїду, а також при корекції ретинопатичних змін пентоксифіліном.

Мета дослідження: встановити особливості морфологічної організації шарів сітківки та ланок її гемомікроциркуляторного русла в нормі, визначити їх порушення на ранніх та пізніх етапах розвитку опіоїдної ретинопатії та з'ясувати можливості фармакологічної корекції цих порушень у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіоїдного впливу.

Завдання дослідження:

1. Визначити морфологічні особливості та джерела кровопостачання шарів сітківки очного яблука статевозрілого щура на макрорівні у нормі.

2. Вивчити мікро- та ультраструктурну організацію шарів сітківки, ланок її гемомікроциркуляторного русла та морфометричні показники капілярної ланки у нормі.
3. Дослідити параметри коагуляційного гемостазу, ступінь оксигенації крові та показники оксидативного стресу статевозрілого щура у нормі.
4. З'ясувати динаміку структурних порушень у шарах сітківки щура на мікроструктурному рівні та встановити динаміку зміни морфометричних показників капілярної ланки за умов моделювання хронічного експериментального опіоїдного впливу упродовж 14 тижнів при відміні опіюда та за умов корекції.
5. Вивчити динаміку структурних порушень у шарах сітківки щура на ультраструктурному рівні на різних термінах експериментального хронічного опіоїдного впливу упродовж 14 тижнів, після відміні опіюда та за умов корекції.
6. Встановити закономірності показників коагуляційного гемостазу, ступінь оксигенації крові та показники оксидативного стресу упродовж 14 тижнів експериментального хронічного опіоїдного впливу, після відміні опіюда та за умов корекції і провести статистичний аналіз досліджуваних показників.

Об'єкт дослідження – зміни структурних компонентів шарів сітківки очного яблука статевозрілого щура та ланок її гемомікроциркуляторного русла під впливом опіюда.

Предмет дослідження – оцінка компенсаторно-приспосувальних проявів структурних змін у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла за умов 14-ти тижнів впливу опіюду, після його відміні та корекції пентоксифіліном.

Методи дослідження: морфологічні: препарування (для отримання доступу з метою посмертної ін'єкції та макроскопічного дослідження джерел кровопостачання сітківки), ін'єкція артеріального русла очного яблука

рентгенконтрастною сумішю свинцевих білил (з метою вивчення макрорівня кровопостачання сітківки зі сторони ретинального басейну); ін'єкція судинного русла очного яблука за допомогою розчину туші (з метою ідентифікації поверхневої та глибокої судинної сіток в товщі шарів сітківки); посмертна рентгеновазографія (з метою отримання контрастних посмертних ангиограм артеріальної системи ока щура); просвітлення оболонок ока (для більш чіткої візуалізації судинних сіток в шарах сітківки); гістологічне дослідження (для вивчення особливостей будови шарів сітківки на мікроструктурному рівні), морфометричне дослідження (для встановлення діаметру капілярного компонента судинних сіток у шарах сітківки), електронномікроскопічне (для дослідження структурних особливостей сітківки на ультраструктурному рівні), гематологічні (для вивчення показників коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові, підрахунку кількості тромбоцитів, протромбінового часу (індекса), часу рекальцифікації стабілізованої крові, загального фібриногену, визначення гемоглобіну, гематокритної величини), біохімічні (для визначення показників оксидативного стресу, малонового діальдегіду, дієнових кон'югат, церулоплазміну), біологічне моделювання хронічного опіюючого впливу (для відтворення моделі хронічного опіюючого впливу), метод корекції (для з'ясування корегуючого впливу пентоксифіліну), статистичні методи (для обробки одержаних даних, підтвердження достовірності результатів дослідження).

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше на підставі даних, отриманих в результаті проведених досліджень з використанням сучасних морфологічних, гематологічних та біохімічних методів комплексно вивчено, детально проаналізовано та вирішено проблему експериментальної опіюючої ретинопатії. Вперше встановлено, що опіююча ретинопатія характеризується поступово наростаючим прогресуючим

перебігом, супроводжується порушенням гематологічних та біохімічних процесів з послідовними структурними змінами у шарах сітківки.

Уперше встановлено особливості якісних та кількісних морфологічних змін у шарах сітківки на мікро- та ультраструктурному рівнях через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 11 і 14 тижнів експериментального опіюючого впливу. Нами наведено порівняльну характеристику морфологічних проявів у шарах сітківки, встановлено зміну динаміки морфометричних показників капілярного компонента шарів сітківки, показників коагуляційного гемостазу, ступеня оксигенації та показників оксидативного стресу у нормі та на різних етапах експериментального опіюючого впливу та при корекції цих змін у субхронічній та хронічній періоди експерименту препаратом пентоксифілін.

Уперше виявлено особливості зміни показників коагуляційного гемостазу, ступеня оксигенації крові та біохімічних показників оксидативного стресу упродовж 14-тижневого експериментального опіюючого впливу терапевтичних доз налбуфіну та їх значення у розвитку патоморфологічних змін у шарах сітківки. Надано статистичну порівняльну характеристику зміни показників коагуляційного гемостазу, ступеня оксигенації крові та біохімічних показників оксидативного стресу і проведено порівняльну паралель з динамікою морфологічних змін у субхронічній та хронічній періоди корекції експериментального опіюючого впливу препаратом пентоксифілін.

Уперше виявлено на ультраструктурному рівні, що в результаті хронічного експериментального опіюючого впливу терапевтичних доз опіюючого анальгетика на віддалених термінах відбувався розвиток з поступовим прогресуванням склеротичних змін мембрани Бруха.

Виявлено закономірності змін у структурній реорганізації шарів сітківки у різних підгрупах корекції: «відміна», «відміна+пентоксифілін» та «пентоксифілін+налбуфін» у субхронічній та хронічній періоди експериментального опіюючого впливу.

Уперше встановлено, що при проведенні корекції явищ опіюдної ретинопатії у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіюдного впливу у підгрупах «пентоксифілін+налбуфін» відбувається наростання набрякових процесів, що торкаються усіх шарів сітківки. Така комбінація медикаментозного поєднання сприяла значному, прогресуючому погіршенню стратифікації клітин у шарах сітківки як наслідок прогресування дисциркуляторних змін у ланках судинних сіток зі сторони ретинального джерела кровопостачання сітківки. Враховуючи вищезазначені зміни можна зробити чіткий висновок про недопустиме поєднання цих препаратів (налбуфін та пентоксифілін) при проведенні корекції опіюдного впливу з метою стабілізації дисциркуляторних змін в сітківці.

Уперше з'ясовано, що застосування препарату антибрадикінінової групи (пентоксифілін) забезпечує позитивний вплив та нормалізує процеси деформації еритроцитів, сприяє зменшенню в'язкості крові, пригнічує адгезію тромбоцитів і, як наслідок, нормалізує реологічні властивості крові нормалізуючи кровоплинну, оксигенативну та трофічну функцію тканин сітківки.

Вперше показано, що введення упродовж 4 тижнів пентоксифіліну щурам на ранніх (субхронічна) та пізніх (хронічна) стадіях опіюдної ангіоретинопатії (через 2 та 6 тижнів опіюдного впливу) призводило до порушення двостадійного морфогенезу опіюдної дисциркуляторної ангіоретинопатії, які можна охарактеризувати як прояви терапевтичного патоморфозу ангіоретинопатії під впливом пентоксифіліну. Пентоксифілін унеможлиблює виникнення стадії некротичних змін та нормалізує метаболічні зрушення у клітинному представництві шарів сітківки.

Практичне значення одержаних результатів. Виконане дослідження розкриває та поглиблює відомості про патоморфологічні механізми початку та розвитку опіюдної ретинопатії, відтвореної шляхом експериментального хронічного впливу опіюдного анальгетика налбуфін. В цій моделі нами

вперше виявлені і описані етапи розвитку деструктивних змін, що призводять до некрозу у шарах сітківки, і, як наслідок, розвитку ретинопатії.

Перший механізм пов'язаний з хронічним впливом морфінану (молекула морфію штучно синтезована, що є діючою речовиною препарату налбуфін), а другий механізм пов'язаний з двома одночасно пребігаючими процесами (порушення зі сторони реологічних показників та зміни зі сторони ланок гемомікроциркуляторного русла). Сукупність цих двох механізмів забезпечує поступово виникаючі з подальшим прогресуванням явища дисциркуляторних змін у судинних сітках шарів сітківки, що спричиняються дисбалансом діаметральних змін за рахунок збільшення просвіту капілярів. Опіюдна мікроангіопатія починається у капілярах з виникаючими ділянками дилатації стінок мікросудин. В подальшому ці процеси сприяють поглибленню явищ опіюдної ретинопатії на тлі прогресуючої гіпоксії за рахунок дисциркуляції, порушення біохімічних, реологічних показників крові, наростаючих явищ компресії на шари сітківки як наслідок периваскулярних набряків. Набряки у шарах сітківки та зниження оксигенативної здатності крові на тлі падіння рівня гемоглобіну та підвищення кількості тромбоцитів сприяють поглибленню патологічних змін.

Практичне значення мають вперше отримані результати на основі проведеного гематологічного (показники коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації) та біохімічного досліджень (показники оксидативного стресу) крові, і засвідчують, що корегуючий вплив антибрадикінінового препарату пентоксифіліну має позитивний вплив на характер реологічних та біохімічних змін крові. Процес корекції пентоксифіліном у субхронічний та хронічний періоди впливу опіюдного анальгетика сприяє зниженню процесів агрегації та адгезії тромбоцитів, зменшує в'язкість крові, покращує мікроциркуляцію, зменшує набряки в наслідок відновлення мікроциркуляції, стимулює деформацію еритроцитів і як наслідок нормалізує оксигенацію в шарах сітківки.

Також практичне значення має встановлена нами позитивна анти-некротична дія пентоксифіліну, що проявляється процесами пригнічення показників перекисного окислення ліпідів і, як наслідок підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту. Нами було встановлено позитивну антинекротичну дію пентоксифіліну.

Отримана нами в результаті дослідження комплексна мікро- та ультраструктурна, морфометрична, гематологічна та біохімічна характеристики опіїдної ретинопатії на різних експериментальних етапах її розвитку, у субхронічний та хронічний періоди її корекції пентоксифіліном, може слугувати патоморфологічним підґрунтям для використання препаратів антибрадикінінової групи (пентоксифілін) для попередження некротичного ефекту з метою зменшення ризику проявів ускладнень у хворих з ретинопатіями, що тривалий час вживають опіїдні анальгетики.

Одержані результати дослідження матимуть практичне значення для експериментальної морфології, наркології, патоморфології та практичної офтальмології у контексті розробки нових методів діагностики, впровадження схем корекції, профілактики та лікування уражень сітківки внаслідок тривалого впливу опіїдів.

Отримані дані можуть бути використані при написанні монографії, навчальних посібників, методичних розробок та атласів з нормальної та патологічної анатомії, гістології та офтальмології.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у навчальний процес та наукову роботу кафедри анатомії людини Харківського національного медичного університету (додаток А.1), кафедри анатомії людини, оперативної хірургії і топографічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету (додаток А.2), кафедри анатомії людини Полтавського державного медичного університету (додаток А.3), кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії (додаток А.4) і кафедри анатомії людини імені М. Г. Туркевича (додаток А.5) Буковинського

державного медичного університету, кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (додаток А.6), кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією (додаток А.7), кафедри гістології, цитології та ембріології (додаток А.8) і кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (додаток А.9), кафедри описової та клінічної анатомії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (додаток А.10).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно обгрунтовано актуальність проблеми, здійснено інформаційно-патентний пошук, сформульовано концепцію, мету та завдання дослідження. Дисертант брав участь у розробці та створенні експериментальної моделі хронічного опіоїдного впливу, що підтверджується патентом на корисну модель. Після відтворення моделі експериментального хронічного опіоїдного впливу дисертант самостійно здійснив набір та обробку фактичного матеріалу. Автором самостійно проаналізовано і узагальнено отримані результати, сформульовано положення, висновки і практичні рекомендації. Автором не були використані результати виконаної ним раніше кандидатської дисертації. Запозичень розробок та ідей співавторів публікацій не було. Основною є участь автора у підготовці статей для здійснення публікацій у фахових виданнях. Автор самостійно провів підготовку даних для інших публікацій, виступав на наукових форумах (конференціях, конгресах, з'їздах), особисто оформляв дисертаційну роботу та автореферат. Дисертантом одноосібно написано всі розділи дисертації, сформульовано основні положення та висновки.

Апробація результатів дисертації. Основні результати оприлюднено на: Довженківських читаннях «Реабілітація та ресоціалізація осіб зі станами залежності різного походження» (м. Харків, 10-11 квітня 2012 р.), Natural Science Readings (Bratislava, 19-22 May, 2016), Natural Science Readings

(Bratislava, 18-21 May 2017), International research and practice conference «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine» (Lublin, 28-29 April 2017), Natural Science Readings (Sosnowiec - Bratislava, 18 May 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі», присвяченій 60-річчю від дня народження професора Ю. Т. Ахтемійчука (м. Чернівці, 13-15 вересня 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2018» (м. Полтава, 16 листопада 2018 р.), третій всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 9-11 жовтня 2019 р.), науково-практичній конференції «Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень» (м. Тернопіль, 10-11 жовтня 2019 р.), I international scientific and practical conference «Problems and perspectives of modern science and practice» (Graz, Austria, 30-31 January 2020), міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.» (м.Одеса, 19-20 квітня 2019 р.), International Conference on Advanced Research in Science and Education (Barcelona, Spain, 18 June 2021), X International Scientific and Practical Conference (Kyoto, Japan, 23-25 June 2021), IV International Scientific and Practical Conference (Madrid, 28-30 June 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 20-22 жовтня 2021 р.), X International Scientific and Practical Conference (Vancouver, 25-27 May 2022), сьомій всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 1-3 листопада 2023 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 50 наукових праць, серед яких 27 статей, 15 – у фахових наукових виданнях України (у тому числі 5 статей у журналах, що входять до наукометричної бази Web of Science та 1 – в Scopus), 6 – у закордонних виданнях, 1 публікація у реєстрі

галузевих нововведень, 18 публікацій у матеріалах конференцій, 1 патент України на винахід та 3 патенти України на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 478 сторінках друкованого тексту і містить анотацію, вступ, аналітичний огляд літератури, матеріали та методи дослідження, п'ять розділів з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, список використаних джерел (всього 528 бібліографічних описів, із яких 269 кирилицею і 259 латиницею), додатки. Робота ілюстрована 36 таблицями та 218 рисунками. Список використаних джерел літератури і додатки викладено на 91 сторінках.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Історичні аспекти проблеми виникнення та розповсюдження наркотичних речовин

Зловживання ліками, ймовірно реєструвалось з моменту використанням людиною різноманітних природних речовин, що відомо вже з самого початку періоду писемної історії [20].

Гіпотетично, першими речовинами були канабіс, кокаїн, опіум та алкоголь. Одне з перших повідомлень про використання наркотичних речовин (канабісу) у скіфів належить Геродоту, який наводить дані про те, що коли помирає скіф, його друзі та родина спалюють коноплі в наметі, скіфи так люблять (цей дим), що вони завивають від задоволення [21]. Перше зловживання наркотичними речовинами було пов'язано власне з випадковою інгаляцією димом під час спалення рослин, які містили ці речовини. Мак – це одна з перших рослин з психоактивними властивостями про яку існують історичні спогади. Снодійні властивості маку були добре відомі в класичний період Стародавньої Греції. Ритуальні зображення головок маку зустрічаються вже у скульптурі мінойської епохи. Стародавні греки зображали божеств Гіпноса, Нікс і Танатос у вінках з маками або з маками в руках. Подібним чином вони прикрашали статуї Аполлона, Асклепія, Плутона, Деметри, Афродіти, Кібели, Ісиди та інших божеств. Іноді до пучка маку додавали колоски. Макові головки зустрічаються також на статуетках, барельєфах, вазах, надгробках, монетах і ювелірних виробках. Легенда свідчить, що Деметра, у розпачі через захоплення Плутоном її дочки Персефони, з'їла мак, щоб заснути і забути своє горе. Згідно з Овідієм, вона постачала Тріптолема маком, щоб викликати сон [22].

Найдавніші спогади про психотропну дію опію містяться у джерелах стародавнього фольклору. У відомій стародавній індійській легенді про царицю Постомані, говориться, що вперше опійний мак нібито виріс на її могилі. Цариця у минулому, згідно індійському повір'ю про переселення душ, перетворювалась у мишу, kota та в інших тварин навіть у слона, властивості яких на час може придбати людина, що вжила опіумний мак. Шумери, племена яких жили на землях Нижньої Месопотамії (територія сучасного Іраку) 5 тисяч років тому, використовували мак. Пізніше знання про його цілющі властивості розповсюдились у Персію та Єгипет. Народи критської цивілізації будували статуї богині маку. Араби вважали мак священною рослиною. Зі стародавніх часів плантації маку існували в Індії та Китаї. Народи, що жили на схилах річки Рейн, засівали опійним маком цілі поля, ще в часи раннього неоліту, близько 5000 р. до н.е. Абу Алі Ібн Сіна (980–1037) радив снодійний мак (хашхаш) з метою лікування карбункулів, ран та виразок, подагри, запалення сідничного нерва, болю голови, захворюваннях очей тощо. Медичне використання опіума та інших похідних маку також відомо у Стародавній Греції [22, 23].

Спочатку коробочки маку використовували з метою приготування заспокійливих напоїв, а пізніше з'явилася технологія приготування висушеного макового молочка здобутого з надрізаних коробочок – власне опію. Спогади про опій зустрічаються в шумерських надписах, що відносяться до IV–III тисячоріччя до н.е. Опій широко використовували в Асирії, Стародавньому Єгипті, стародавній Ідії. До середини II тисячоліття до н.е. стародавні греки широко використовували опіум в медицині. Авіцена у главі «Про заспокоєння болю» «Канона лікарської науки» вказував, що серед речовин, які викликають оніміння найсильнішим є опій [24]. Шведський алхімік і лікар Парацельс (1493-1541) називав опіум “каменем безсмертя” і часто використовував його у своїй практиці. Голандський анатом, лікар і хімік, один з основоположників клінічної медицини, патологічної анатомії та

артрохімії – професор медицини у Лейдені, відомий Сільвіус де ла Бое (1614-1672) стверджував: “Якщо би не було опія, то не варто було би бути лікарем”. Не менш відомий англійський лікар Томас Сіденгам (1624-1689), якого часто називають британським Гіппократом, винайшов новий спосіб виділення опію і назвав отриманий препарат своїм іменем. Сіденгайм пропагував опій, як лікарський засіб та у 1670 році вніс у Французську фармакопею рецепт церковного ладана, що містив опій. У Середньовіччі в багатьох арабських країнах відзначалось повільне та постійно зростаюче вживання алкоголю, опіуму та канабісу (або продукту, подібного до канабісу) і наркоманія в багатьох мусульманських країнах набула значного поширення [25, 26]. Розповсюдження опійної наркоманії в середньовіччі було пов’язано із загарбницькими походами арабів.

Монголи які поневолили Індію зробили виробництво опію своєю монополією. До Китаю цей наркотик потрапив у VII чи VIII ст. н. е. Ввезенням опію до Китаю займалися англійські колонізатори. Спроби керівництва Імперії Цін захистити свій народ від опійної торгівлі привели до сумно відомих опіумних війн (1839–1860 рр.). Результатом цього була опійна епідемія у Китаї, кінець якої було покладено лише у 50-х роках XX ст. зусиллями керівництва КНР, встановивши благодіючі традиції авторитарного правління.

Схожа ситуація існувала у голандській опіумній промисловості в Індонезії, її сприятливий у епідемічному відношенні кінець також був пов’язаний із визволенням з під колоніальної залежності.

В Ірані, традиційно знаменитому широким розповсюдженням опійної наркоманії, з середини XX ст. діють законодавчі обмеження розведення опійного маку. Однак у ті роки, коли не існувало офіційного контролю за виробництвом та вживанням наркотичних та психотропних речовин, більша їх частина вироблялася з метою немедичного вживання, тобто являла собою матеріальну основу наркоманії у сучасному розумінні цього терміну. У

період з 1945 до 1989 років уряд США, зважаючи на згубний вплив наркотиків на державу та суспільство в Ірані впроваджував політику боротьби з наркотиками в цій державі. Проте обмеження введені в Ірані значно стимулювали зростання виробництва опіуму в Афганістані в період до вторгнення радянський військ у 1979 році [27].

Важливою віхою в історії опійної наркоманії був синтез діацетилморфіна (героїн) Олдером Райтом у 1874 р. С початку ХХ ст. до моменту законодавчої заборони немедичного застосування опійних наркотичних речовин героїн використовували у медичній практиці. Нині це найнебезпечний препарат серед усіх розповсюджених наркотичних речовин. З моменту введення важелів законодавчого контролю, що регулюють виробництво і використання вищевказаних речовин, розширилися нелегальні канали їх розповсюдження.

У 1805 р. ганноверським фармацевтом Сертюрнером (1783-1841) був виділений у кристалічному виді головний алкалоїд опію, який був названий на честь грецького бога сну Морфея – морфін. Сертернер досліджував його властивості на тваринах, на самому собі та трьох молодих чоловіках. У 1953 році Кларк Р. та його співробітники синтезували декілька N-заміщених аналогів норморфіну 91 (N-substituted normorphine 91a–r) і дигідроморфіну 92 (dihydromorphine 92a–f) [28]. Епідемія морфінізму охопила західний світ Вперше у середині ХІХ ст., коли стали доступними підшкірні ін'єкції морфіну. Однак при описі клініки опійної наркоманії в той час виділялись тільки її психіатричні наслідки. Можливість ураження інших органів при цьому серйозно майже ніким не розглядалася. Ряд проблем, що має медичне значення також пов'язані з практикою лікування наркоманії метадоном та антагоністом опійних наркотичних речовин налоксоном, який є основним засобом лікування отруєнь метадоном, самі по собі можуть викликати інтоксикацію, що іноді мали летальне завершення [29, 30].

У 1859–1860 рр. Алберт Німанн виділив з листа коки алкалоїд кокаїн та встановив його структуру. У ті роки морфінізм був вже широко розповсюджений, і боротьбу з його негативними соціальними наслідками деякі медики пов'язували з можливістю заміни опійних наркотичних речовин на інші, що мають нібито при впливі на організм менший руйнівний вплив. Такі надії пов'язували і з кокаїном, що призвело до епідемії кокаїнізму.

Про використання людиною психотропних речовин рослинного походження з метою досягнення специфічного ефекту свідчать дані збережених до наших часів магічних ритуалів, що пов'язані з деревами – джерелами психотропних і наркотичних речовин. Е. Л. Menninger (1967) повідомляє про те, що представники ряду племен Західної Африки дотепер притримуються відповідного табу на обрізку та пересадку дерева коли [*Cola spp.*], а також здійснюють магічні ритуали, пов'язані зі спробами підвищити його врожайність. На думку автора, релігійний зв'язок з цим деревом свідчить про використання ще зі стародавніх часів дерева коли в якості джерела психотропної речовини Menninger L. (1967) [31]. Кокаїнова наркоманія у своєму розвитку пройшла ряд етапів широкого розповсюдження та згасання, але дотепер в країнах Заходу кокаїн у вигляді його більш дешевого деривата – крека – є одним з популярних наркотичних середників. Історія кокаїнової наркоманії представлена у роботах Саломзеса Дж. А. та спів. (1998). З 1920–х років почалося широке використання іншого типу психостимуляторів амфітамінового ряду, які були відомі ще з кінця XIX ст. Найбільшого розвитку епідемія амфітамінової наркоманії досягла в Японії у 1960–х роках.

Давно і широко розповсюджена каннабіноїдна наркоманія, пов'язана із вживанням частин рослини *Cannabis Sativa* – коноплі, що росте практично по всьому світу. Первинно психоактивну дію каннабіноїдів у вигляді гашиша (маріхуана) використовували в Китаї та Індії (ще з часів легендарного імператора Шен Нуна). З XIX ст. гашиш розповсюдився у Європі, а в

Америці він був відомий ще з XVI ст., куди його завезли іспанські колонізатори. На теперішній час маріхуана є найпопулярнішим наркотиком на Заході. В певний час було організовано компанію по легалізації вживання цієї речовини (1980-ті роки), однак відомо, що раннє та довгострокове зловживання канабісом може спричинити збільшення важкості симптомів кокаїнової абстиненції та інтенсивності потягу до кокаїну під час детоксикації. Крім того, унаслідок тривалого зловживання канабісом реєструється більша кількість повторних госпіталізацій через кокаїнову залежність через 2,5 роки після першої оцінки детоксикації [32].

На підставі вищезазначеного, а також агресивної поведінки, яка притаманна людям, що вживають гашиш, ставлять канабіноїдну наркоманію в один ряд з іншими її видами.

Депресанти. У 1862 р. був відкритий перший барбітурат у лабораторії Бауера у Мюнхені. З 1903 р. барбітал отримав ринкову назву Veronal і був прийнятий до медичного використання. Небарбітурові препарати заспокійливого призначення отримали розповсюдження у 1950–1960-і роки.

Метаквалон (Qualude) та його похідні (квалюди) використовувалися з 1965 року. Наркотичне застосування цих середників інтенсивно відмічалось у 70-х роках. Ці препарати називали «дискотечний бісквіт» або «люде» вони були популярними, як засоби для підвищення статевої спроможності. Синтез бензодіазепінів пов'язаний з діяльністю лабораторії Роше в кінці 50-х років. У 1960 р. синтезують хлордіазепоксін (Librium), а у 1963 р. – діазепам. У 1950 р. П. Черпентером було синтезовано хлорпромазин. В кінці 50-х років минулого століття відбулось комерційне використання трициклічних антидепресантів, в тому числі амітриптиліна, нотриптиліна та ін. [33]. Галюциногени з грибів родин Psilocide та Amanita порядку Agaricales (Muller, Loeffler W., 1995), LSD– пептиди і алкалоїди споришу (наприклад, Claviceps paspali) свідчать про принципово невичерпане різноманіття психотропних речовин, що можуть бути отримані з грибів [26]. З середини

70-х років нелегальне використання фентаніла та його аналогів призвело до появи достатньо небезпечної фентанілової наркоманії (наприклад, дія 3-метилфентаніла сильніша, ніж героїна, у 1000 разів). Апогей фентанілової наркоманії припадає на 1985 р. Усі перерарховані психотропні речовини використовуються нерідко в якості наркотичних і призводять до розвитку наркоманії, хоча соціальне значення останньої не таке велике, як опійної. Відносно недавно у практичне використання увійшов комбінований наркотик спідбол–суміш крека та героїна. Ці наркотичні речовини потенціюють дію один одного і руйнівна дія себідолу на організм важча, ніж компонентів цього наркотика в окремий спосіб застосування [34, 35].

Крім прерахованих раніше наркотичних речовин, широке використання знаходять також інші речовини з психотропною дією, що формує підґрунтя для розвитку токсикоманії. У даному випадку психоактивна дія часто є не головною властивістю психотропних речовин (бензин, ксилол, толуол), але це лише робить важчим токсичний вплив таких агентів на організм [36-39].

На підставі вищевикладеного, можемо констатувати, що наркоманія має тривалу історію і, якщо в минулому спектр наркотичних речовин був не достатньо широким, то на теперішній момент зусиллями фармакологів він стрімко зростає. В останні роки з'явилися дослідження присвячені соматичній патології при наркоманії, розробляються можливості діагностики наркотичної інтоксикації у ситуації, що не пов'язана з гострим отруєнням зазначеними середниками. На підставі цього цікаво відмітити, що дію різних опіумних препаратів у середньовіччі лікарі пов'язували з їх здатністю впливати на функцію внутрішніх органів [33]. Це перше спостереження про те, що у стародавні часи був відмічений непсихотропний вплив наркотичних препаратів під час їхнього застосування.

1.2 Аспекти біонейрохімічного патогенезу при впливі наркотиків

Особливості процесів патогенезу нейрохімічного впливу при наркоманії заслуговують особливої уваги тому, що вони дозволяють спрогнозувати, у яких структурах мозку можна виявити найбільш бурхливі морфологічні зміни.

На даний час вважають, що наркотичні середники, в тому числі опіати, впливають на психічні та фізіологічні функції завдяки взаємодії зі специфічними рецепторами, які у нормі збуджуються та інгібуються нейромедіаторами та нейромодуляторами [40]. Ефекти психоактивних речовин можуть бути пов'язані також з їх впливом на синтез, вивільнення, зворотне захоплення та метаболізм нейротрансмітерів. Зокрема, найбільш важливі результати вживання наркотичних середників: ейфорія і потяг до наркотичного сп'яніння—викликаються збудженням структур головного мозку, які є центрами позитивних емоцій і визначають формування мотиваційних систем у більшості людей, зазвичай відбувається нейроадаптація. При впливі наркотичних речовин утворюється функціональна система поведінки, що скеровується на повторення ейфоризуючого ефекту, нейроадаптація порушує функцію мозку і зрештою призводить до переходу людини від контрольованого, періодичного вживання психоактивних речовин до хронічного зловживання, яке важко контролювати [41].

У доступній літературі досить рідко зустрічаються відомості щодо регулюючої ролі кори великого мозку у формуванні та реалізації емоцій та мотивації у наркозалежних. Дослідження цього аспекту проблеми дало би змогу з'ясувати не тільки питання чому не всі люди вживають наркотики, а ті, що вживають не всі стають наркоманам, але і розробити методи виявлення людей, що мають схильність до розвитку наркоманії та методи корекції вищезазначених регулюючих функцій. На даний час досліджуються

біологічні маркери розладів, які пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами. Слід зазначити, що порушення системи винагороди, надмірна активність систем мозку, викликаних стресом, порушення функції орбітофронтальної/префронтальної кори головного мозку є одними з основних нейробиологічних змін у мозку, які є можуть використовуватись для діагностики вживання психоактивних речовин [42]. Здатність наркотичних речовин взаємодіяти з тими чи іншими нейромедіаторними системами (НМС) головного мозку пов'язана з їх хімічною будовою. Відомо, що основними механізмами впливу наркотичних речовин на нервову систему є реакції з рецепторами на поверхні нейронів головного мозку, або вплив на гомеостаз нейромедіаторів дофаміну, частково опосередкованого через нікотинові ацетилхолінові рецептори центральної та периферичної нервової системи [43, 44]. Обидва цих різновиди впливу передбачають конформаційні зміни рецепторних чи ферментативних білків, а вони, в свою чергу, пов'язані з хімічною структурою наркотичних та психотропних середників, а також їх метаболітів.

1.2.1 Опіатна нейромедіаторна система

Визначальний вплив у процесі наркотизації відіграє НМС, найбільш інтенсивне вивчення якої припадало на 70–ті роки ХХ ст. Ендогенні пептиди, схожі по впливу з опіатами, представники яких були вперше виділені та ідентифіковані в 1975 р. Дж. Хьюзом та Х. Костерліцем у Абердинському університеті [45]. Такі сполуки отримали назву енкефалінів та ендорфінів («ендогенний морфін») та інші опіоїдні пептиди, які виконують багато різних функцій в організмі, серед яких ведучою є антиноцицепція [46].

Найбільша кількість ендорфінів сконцентрована у ядрах гіпоталамуса. Загальновідомо, що гіпоталамус – важливий центр головного мозку, який також здійснює регулювання емоційної поведінки [47]. Специфічна наркотична дія опійних препаратів пов'язана з НМС гіпоталамуса, що

насамперед зумовлено тим, що гіпоталамус є критично важливим контролером гомеостатичних реакцій і відіграє фундаментальну роль у поведінці, яка спрямована на винагороду [48]. У високих концентраціях опіюїди були виявлені у аденогіпофізі. При опійній наркозалежності морфін здійснює вплив на передню частку гіпофіза. Підвищення активності гіпоталамо-гіпофізарної системи супроводжується вегетативними розладами: підвищена секреція залоз слизових оболонок, міалгії, дистонія гладких м'язів шлунково-кишкового тракту, періодичні судоми м'язів ніг. За наркотичної залежності розвивається драматична дисрегуляцію мотиваційних ланцюгів, яка спричинена поєднанням перебільшених стимулів і формуванням звички, дефіциту винагороди та надлишку стресу [49].

Можна висловити гіпотезу, що при наркоманії функції нервової та ендокринної систем здійснюються без відповідного фізіологічного обґрунтування, тобто функціональні системи організму діють безконтрольно та хаотично [40, 49]. Наслідки такого атипового функціонування, вірогідно, значні, тому, що функціональні системи формувались еволюційно під модулюючим впливом циклів зовнішнього середовища і не були розраховані на таку інтенсивну та хаотичну діяльність. До теперішнього часу морфологічний еквівалент цих функціональних порушень [41, 49] ґрунтовно не вивчений.

Нейрохімічний вплив опіатів пов'язаний з їх здатністю специфічно реагувати з відповідними клітинними рецепторами. Опіюїдна система людини містить чотири опіюїдні рецептори (μ OR, δ OR, κ OR і NOPR) і набір пов'язаних ендогенних опіюїдних пептидів (EOP), які виявляють чітку вибірковість щодо відповідних опіюїдних рецепторів [50]. На даний момент відомо 5 підтипів опіюїдних рецепторів: мі-; каппа-; дельта -; сігма - та епсілон. Значна щільність Мі – опіюїдних рецепторів, що відповідають за розвиток ейфорії локалізується в таламусі [51]. Окремі мі-опіюїдні рецептори

знайдено у серединному центрі, центральному бічному ядрі, ядрі середньої лінії та ретикулярному ядрі таламуса.

Каппа – рецептори, стимуляція яких призводить до дисфорії, у значній кількості розташовані у вентральному ядрі (преоптичне ядро) мигдалика, огорожі, гіпокампі, гіпоталамусі, корі поясної звивини, піриформній корі, орбітофронтальній корі та корі скроневих часток [50, 52]. Відмічена висока активність цих ділянок при смертельному передозуванні кокаїну, що підкреслює умовність розмежування НМС у єдиній системі функціонування головного мозку. Каппа- і дельта-рецептори знайдені також у компактній частині чорного тіла, у блакитній плямі стовбура мозку і ядрах великого шва [53]. Головними ендogenousними лігандами цих рецепторів є опіюїдні пептиди. Недавно було доведено наявність у мозку та спинномозковій рідині ссавців морфіноподібних речовин непептидної структури, включаючи тетрагідроізохіноліни і навіть морфін. Механізм їх синтезу поки що недостатньо вивчений. У літературі є дані, виходячи з яких ендogenousні опіати утворюються з ацетальдегіду, тому вживання алкоголю різко підвищує концентрацію морфіноподібних сполук у мозку. Гостре або легке вживання алкоголю стимулює вивільнення опіюїдних пептидів у ділянках мозку, які пов'язані з винагородою та підкріпленням і які опосередковують, принаймні частково, ефект етанолу [54]. Крім того, етанол сам зв'язується з опіюїдними рецепторами, а також впливає на синтез опіюїдних пептидів та модулює їх ефекти. Існування спільних фізіологічних механізмів впливу етилового спирту та морфіноподібних сполук на нервову систему призводить до того, що стан дефіциту ендogenousних опіюїдів сприяє формуванню потягу як до алкоголю, так і до наркотичних речовин опіюїдного ряду. Деякі дослідники висловлюють думку, що хронічна алкогольна інтоксикація може погіршувати цей стан, створюючи сприятливий фон для розвитку опіюїної наркоманії. Опіати за походженням – алкалоїди опію, а по хімічній структурі вони належать до похідних ізохіноліна чи фенантрена. Порівняно недавно

встановлено, що здатність безпосередньо контактувати з опіатними рецепторами мають барбітурати, наприклад етамінал натрію. Цікавими є спроби пояснити виникнення найбільш частих психічних феноменів (прив'язаність та відраза) за допомогою спекуляцій відносно вмісту опіоїдів та катехоламінів у ЦНС. Фаза задоволеної прив'язаності пов'язана з опіоїдною НМС, а більш рання фаза відчуття небезпеки і пошуку об'єкта прив'язаності—з моноаміноергічною. Ця гіпотеза здатна пояснити соціальну ізоляцію наркомана, але вона потребує відповідного нейрохімічного підтвердження.

1.2.2 Норадренергічна нейромедіаторна система

Норадреналін відповідає за більшість фізичних змін, що супроводжують емоційний підйом. Морфологічно норадреналінергічна НМС у ЦНС представлена двома шляхами. Задній пучок бере початок у locus caeruleus (синя пляма) і закінчується у латеральному відділі вуздечки, передньому та ретикулярному ядрах таламуса, центральному відділі мигдалеподібного тіла та хвостових відділах гіпокампа. Частина волокон на рівні передньої перегородки входить у поясний пучок (cingulum), наметову та фронтальну ділянки кори. Норадреналін у таламусі відіграє важливу роль у фізіологічній, фармакологічній та патологічній нейромодуляції [55]. Встановлено, що кількість норадреналіну в таламусі у 4–6 разів вища, ніж в інших утвореннях. Передній норадреналінергічний пучок бере свій початок у декількох місцях: в ділянці ядра одинокого шляху, заднього рухового ядра n. vagus, в межах моста (червоноядерно - спинномозковий шлях), а також на рівні нижньої третини структур ретикулярної формації. Найбільш важливі гіпоталамічні структури норадренергічної НМС виявлені у значній кількості ядер гіпоталамуса, а також у передзоровій ділянці в загальному. Вміст норадреналіна в цих ядрах доволі високий. В ЦНС опіатергічні та катехоламіноергічні структури щільно взаємодіють, при цьому велика

кількість опіатних рецепторів локалізована пресинаптично у катехоламінергічних структурах головного мозку. Саме ця особливість пояснює значне задіяння НМС у розвитку опійної наркоманії. На початкових етапах розвитку наркоманій відмічається різке підвищення концентрації норадреналіна у структурах лімбічної системи. Гостре отруєння амітриптиліном, ефедрином/ефедроном, амфетаминами та барбітуратами супроводжується екстремально високим викидом медіатора у синаптичну щілину. В той же час такі відомі психотропні речовини, такі як хлордіазепоксид, хлорпромазин (аміназин), діазепам, дифенілгідантоїн, флунітразепам та галоперидол, блокують натрієві канали пірамідних нейронів гіпокампу [56]. За даними літератури відомо, що деякі психотропні і переважна більшість наркотичних середників спричиняють блокування зворотнього захоплення дофаміну та зміну стану пресинаптичного закінчення для посилення викликаної надбазальної передачі [57]. До речовин, які спричиняють пригнічення зворотнього нейронального захоплення катехоламінів в синапсі відносяться амітриптилін, ефедрин та кокаїн.

Відомо, що велика кількість галюциногенів схожа за хімічною структурою з норадреналіном (наприклад, мескалін), що може пояснити їх дію на рецептори даної НМС. Амфетаміни здатні сповільнювати руйнування медіатора, тому що є інгібіторами MAO у ядрах таламуса. Інтенсивна стимуляція адренореактивних утворень призводить до розвитку стану норадренергії, що характеризується ейфорією з відповідними вегетативними еквівалентами. Клінічно ця стадія проявляється серцебиттям та підвищенням артеріального тиску, спостерігається тремор кінцівок, блідість шкіри та слизових оболонок унаслідок звуження периферійних судин. Відмічається підвищення проникності судин мікроциркуляторного русла, чим деякі автори пояснюють розвиток набряку легень, при гострому отруєнні психостимулюючими наркотичними препаратами. На основі цього, вірогідно, можна пояснити нерідкі у наркоманів порушення реологічних

властивостей крові (якщо не враховувати, що вони можуть бути пов'язані з антигенними додатками до наркотичних середників). Стимулятори, у тому числі кокаїн та амфетамін, підвищують синаптичні рівні моноамінів дофаміну, серотоніну і норадреналіну [58]. Висока концентрація норадреналіна в різних структурах головного мозку могла би слугувати опосередкованою ознакою гострого отруєння опіатами, амітриптиліном, ефедрином, барбітуратами та ін. Подальша наркотизація стимулює синтез норадреналіна в утвореннях довгастого мозку і моста. Таким чином формується фізична та психічна залежність від наркотичних чи психотропних речовин. Підвищення ефекту норадреналіну та дофаміну є основним механізмом дії більшості психостимуляторів (за винятком кофеїну). При тривалому вживанні наркотичних середників можливість синтезу цього медіатора та його попередника дофаміна виснажується. Для зменшення рівня норадреналіна в структурах головного мозку відбувається посилена експресія адренергічних рецепторів. Цим пояснюється феномен толерантності до наркотичних середників. З метою досягнення попереднього ейфоричного стану при повторних епізодах інтоксикації потрібно вживати все більші дози наркотика. На цьому етапі може розвинути гіпоадренергічний стан з гіпотонією, сонливістю, порушенням моторики шлунково - кишкового тракту. Скоріше за все, танатогенез при подібних станах буде мати свою специфіку, дотепер ще не вивчену.

1.2.3 Дофамінергічна нейромедіаторна система

Дофамін – медіатор екстрапірамідних шляхів нервової системи. Нейрони, що його містять сконцентровані у substantia nigra, лущині та блідому шарі. Вони формують нігростріатну систему. Волокна цієї системи скеровуються до мигдалеподібного тіла, грушовидної та лобової кори, латеральної частини перегородки. У великій кількості дофамін міститься у середній префронтальній корі, поясній закрутці та наметовій ділянці. Дофамінтергічні

рецептори виявлеті також у гіпоталамусі. Короткі аксон цих клітин скеровуються у напрямку до серединного підвищення та можливо беруть участь у вивільненні релізінг – фактора. Відомо, що медіаторна недостатність у даній НМС відповідальна за процеси розвитку паркінсонізму та пов'язана з багатьма психічними захворюваннями (розвиток шизофренії) [58, 59]. В зв'язу з цим дуже важливим є виявлення дофамінергії, а також морфологічне вивчення нігростріатної системи для діагностики хронічних наркоманій.

1.2.4 Серотонінергічна нейромедіаторна система

Серотонін – медіатор багатьох периферичних вегетативних реакцій. Тіла нервових клітин, що містять серотонін, у великій кількості сконцентровані у ядрах шва. Бічний пучок серотонінергічних аксонів, проходячи через передній гіпоталамус, іде у мигдалеподібне тіло. Присередній пучок проходить у перегородкову ділянку та закінчується у поясній корі. У великій кількості серотонін та його попередник триптофан міститься в таламусі. Серотонінергічні волокна широко іннервують таламус і можуть впливати на широкий діапазон процесів (цикл сну, неспання, увагу тощо) через модуляцію нейронів таламуса [60]. Мішенню для більшості галюциногенів (канабіоїди, похідні індолу типу ЛСД та псилобіцину, метоксипохідні амфетаміну, включаючи мескалін) є переважно серотонінергічна система, яка модулює функцію норадренергічної. Головним механізмом дії барбітуратів також рахують вплив на функцію серотонінергічних нейронів. Зокрема, за передозування пентобарбіталу, розвивається порушення свідомості, гіпотонія та гіпотермія, інтоксикація, реєструються ознаки прикордонного розладу особистості [61]. При гострому отруєнні барбітуратами підвищується вміст серотоніна у корі, мозочку, стовбурі мозку та лімбічних структурах. Усі функціональні зсуви, безперечно мають супроводжуватись морфологічними змінами у контролюючих структурах. Але на даний час у літературних джерелах такі дослідження не зустрічаються.

1.2.5 Холінергічна нейромедіаторна система

На думку багатьох авторів, хронічні отруєння наркотичними препаратами характеризується станом холінергії. Здатність ацетилхоліну координувати реакцію нейронних мереж у багатьох областях головного мозку робить холінергічну модуляцію важливим механізмом, що лежить в основі складної поведінки [62]. Популяція холінергічних клітин в значній кількості розташована у чорній субстанції та прилеглих до неї ділянках. Нервові волокна, що беруть початок в цих утвореннях, проєктуються у структурах гіпоталамуса, мигдалеподібному тілі та грушоподібній корі. Дуже багато ацетилхоліна міститься в бічних ядрах таламуса та хвостатому ядрі. Ацетилхолін у великій кількості сконцентрований у гіпофізі. Хронічне отруєння морфіном, кодеїном та героїном супроводжується посиленням викидом ацетилхоліну гіпокампа у синаптичну щілину. Холінергічний вплив на гіпоталамо–гіпофізарну систему здійснюють барбітурати (тіопентал натрію). Ряд наркотичних препаратів знижує активність холінестерази. До них належать кофеїн [63], налорфін та хлорпромазин (аміназин) [64, 65]. Холінестераза у великій кількості міститься у гіпокампі та мигдалеподібному тілі. Максимальний її вміст спостерігається у хвостатому ядрі. Визначення активності холінестерази у цих структурах може допомогти констатувати роль холінергічного компонента у розвитку хронічних наркоманій.

1.3 Епідхарактеристика та процес розповсюдження наркозалежності

Щороку починаючи з 1988 року 26 червня відзначається Міжнародний день боротьби зі зловживанням наркотиками та їх незаконним обігом, визначений резолюцією Генеральної Асамблеї ООН на засідання від 7 грудня 1987 року [66].

25 червня 2019 року під час щорічного святкування Міжнародного дня боротьби зі зловживанням наркотиками та їх незаконним обігом тема була присвячена – “Здоров’я заради справедливості. Справедливість заради здоров’я” (Health for Justice. Justice for Health) Ранджан К. Баруа підкреслює, що справедливість і здоров’я – це дві сторони однієї медалі, коли мова йде про вирішення проблем з наркотиками [67].

Боротьба з наркотиками ведеться десятиліттями та доводить, що силові методи боротьби є безрезультатними. Каральна наркополітика спрямована в першу чергу проти тих, хто споживає наркотики, а не проти тих, хто їх продає та розповсюджує. Це, у свою чергу, є фактором загострення соціальної ситуації, дозволяє транснаціональним злочинним організаціям послаблювати державні інституції, корумпувати цивільних і військових чиновників і впливати на політику контролю. Результат такої репресивної наркополітики – зростання нелегального ринку наркотиків і кількості наркозалежних, які, боячись переслідування, не звертаються за медичною допомогою та соціальним захистом. Криміналізація суспільства, ув’язнення та довічна судимість значної кількості людей, призводять до того, що відзначається порушення або повністю позбавляється доступ таких осіб щодо підтримки здоров’я. Унаслідок цього у сфері громадського охорони здоров’я та медицині зростає визнання того, що соціальні детермінанти здоров’я відіграють ключову роль у створенні нерівності та диспропорцій у здоров’ї між різними групами населення [68,69].

До того ж, криміналізація споживання психоактивних речовин підживлює розповсюдження ВІЛ-інфекції та епідемію вірусних гепатитів, тому що люди приймають наркотики в небезпечних умовах, ховаючись від поліції [69].

Дані Європейського центру моніторингу наркотиків та наркозалежності свідчать, що приблизно 83,4 мільйона або 29 % дорослих (віком 15–64 роки) в Європейському Союзі, коли-небудь використовували заборонені наркотики

[64]. Кількість людей в європейському регіоні, які вживають наркотики мінімум один раз на рік, становить близько 275 млн осіб, що дорівнює приблизно 5,6 % світового населення у віці від 15 до 64 років [60,62,63].

В Україні, за даними останнього біоповедінкового дослідження, оціночна кількість людей, які вживають наркотики ін'єкційно становила 317 000 осіб (на підконтрольній території України), з них споживачів лише опіоїдів – 200 661 особа (63,3 % від загальної кількості), 38 674 особи – споживачі стимуляторів (12,2 % від загальної кількості), 77 665 осіб практикували змішане вживання наркотичних речовин (24,5%) [64-69].

Ефективні відповіді на світову проблему з наркотиками вимагають спільних дій для забезпечення комплексних рішень, відповідно до міжнародних конвенцій з контролю за наркотиками та повній відповідності до відповідних зобов'язань щодо прав людини, а також гуманізацію наркополітики, захистом здоров'я, забезпечення безпеки та благополуччя окремих осіб, сімей, уразливих осіб та груп суспільства, громад і суспільства в цілому [69].

Health for Justice. Justice for Health в питаннях наркополітики – це вільний, безперешкодний, безпечний і неупереджений доступ до медичних та інших послуг людям з наркотичною залежністю. Адже кожен хворий має отримувати лікування, а не покарання за свою хворобу.

1.4 Статистичні данні наслідків вживання психоактивних речовин по Україні

З 1999 р. в Україні офіційно запроваджено класифікацію хвороб десятого перегляду (МКХ–10). Згідно з МКХ–10, усі види залежності від ПАР кодують у рамках діагностичного методу F–10, F–19, що об'єднює «Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання психоактивних речовин». Питома вага захворюваності на розлади психіки та поведінки через

уживання психоактивних речовин (ПАР) у загальній захворюваності класу (F) у 2016 році становила 60,1 %, 115 170 осіб, 270,4 на 100 тис. населення (у 2015 році – 58,4 %). У структурі показників поширеності розладів психіки та поведінки на першому місці – розлади психіки та поведінки внаслідок уживання ПАР (диспансерна і профілактична групи нагляду). Це 41,7 %, або 694 928 осіб, 1631,6 на 100 тис. населення [70,71].

У диспансерній групі нагляду 2016 року показники захворюваності на хронічні алкогольні синдроми та стан відміни з делірієм, хронічні психотичні алкогольні розлади (хронічний алкоголізм і алкогольні психози), займали 88,5 %, 29 381 особа, 69,0 на 100 тис. населення (на 2,0 % більше, ніж у 2015 році). Показники захворюваності на гостру інтоксикацію та розлади психіки з шкідливими наслідками через уживання алкоголю переважали усі інші у профілактичній групі нагляду і у 2016 році склали 83,4%, 68 397 осіб, 160,6 осіб, на 100 тис. населення [72]. Серед показників поширеності розладів психіки та поведінки внаслідок уживання ПАР (диспансерна група нагляду) у 2016 році переважали розлади психіки та поведінки внаслідок уживання алкоголю (хронічний алкоголізм та алкогольні психози) – 88,3%, 470 196 осіб, 1104,0 на 100 тис. населення (у 2015 році – 88,5 %, 475 670 осіб, 1102,4 на 100 тис. населення) [73]. Показники поширеності хронічних алкогольних синдромів (хронічного алкоголізму) у 2016 році займали 87,6% серед показників розладів психіки та поведінки внаслідок уживання ПАР (диспансерна група нагляду), у абсолютних числах – 466 209 осіб, 1094,6 на 100 тис. населення. Кількість ін'єкційних споживачів наркотичних речовин становила 84,1 % (51 030 осіб, показник на 100 тис. населення – 119,8) усієї кількості осіб під наглядом на кінець року групи розладів психіки та поведінки внаслідок уживання наркотичних речовин [70-73]. У 2016 році кількість осіб з хронічними алкогольними синдромами, які були охоплені амбулаторним лікуванням, сягала 41,4 %, 193 087 осіб у абсолютних числах, 16,9 %, 78 841 особа, були охоплені стаціонарним лікуванням. У 2016 році

кількість осіб з розладами психіки та поведінки внаслідок уживання наркотичних речовин (наркоманії) під диспансерним наглядом охоплених амбулаторним лікуванням сягнула 35,5 % (21 561 осіб), стаціонарним – 22,2 % (13 450 осіб) [71,73]. У 2016 році смертність населення внаслідок уживання ПАР становила 24,6 на 100 тис. населення (у перерахунку на 38815,4 населення України без населення окупованих територій) і 22,3 (у перерахунку на 42590,9).

Проведений аналіз статистичних показників розладів психіки та поведінки внаслідок уживання ПАР показав, що дані розлади займають перше місце у загальній захворюваності класу (F). Охоплення амбулаторним та стаціонарним лікуванням осіб з хронічними алкогольними синдромами та осіб з розладами психіки і поведінки внаслідок уживання наркотичних речовин (наркоманії) є недостатнім. Залежна поведінка та розлади психіки і поведінки внаслідок уживання ПАР є серйозною медико-соціальною проблемою, розв'язання якої полягає у профілактичній і лікувальній роботі, що спрямована на своєчасне виявлення та лікування осіб, які мають залежність від ПАР[72,73].

1.5 Морфофункціональні особливості очного яблука

За результатами різних досліджень робимо висновок про подібність будови очного яблука людини і тварин різних видів, проте зі збереженням певних видових особливостей [74-80]. Зокрема, очне яблуко бика має три оболонки, як і очне яблуко людини та щура: зовнішню (склеру і рогівку); середню (судинну, що складається з власне судинної оболонки, війкового тіла та райдужки); внутрішню (сітківку). Крім трьох оболонок очне яблуко містить передню та задню камери, заповнені водянистою вологою, склисте тіло та кришталік, фіксований війковим пояском, утвореним колагеновими

волокнами, що з'єднують відростки війкового тіла та капсулу кришталика [77-80].

Передня поверхня склери вкрита кон'юнктивою, добре васкуляризованою пухкою сполучною тканиною сполучається з епісклеральною тканиною. Між очним яблуком та кістковими стінками очної ямки лежить слізна (Гардерова) залоза і окорухові м'язи, оточені жировою клітковиною та сполучною тканиною [77-80]. Як вказує Parker G.A. et al. (2016) у щурів Гардерова залоза продукує ліпіди, порфірин, мелатонін, має фотопротекторну дію, а також є джерелом феромонів [79, 80].

Проте порівняно з очним яблуком людини, у щурів є певні морфологічні особливості – у рогівці відсутня мембрана Боумена, відносно мале війкове тіло, зовнішній ядерний шар сітківки широкий, з переважанням паличкових нейронів. Рогівка щурів має п'ять шарів, а у фотосенсорному шарі Parker G. A. et al. (2016) виявили паличкові і колбочкові нейрони [79, 80].

За даними Салдан Й. Р. та ін. (2016) окремі ділянки строми рогівки щурів прилягають до мембрани Десцемета. Цікавим є той факт, що задня частина строми рогівки, яка локалізується над мембраною Десцемета, суттєво відрізняється від основної частини строми, тому її вважають шостим шаром рогівки, характерним лише для щурів [81].

Метод спектральної когерентної томографії, застосований Салдан Ю. Й. (2013) для визначення товщини рогівки дозволяє з'ясувати точну локалізацію і розміри сторонніх тіл, візуалізувати ділянки з більш високою оптичною щільністю у пацієнтів із більмами рогівки та виражені нерівномірності поверхневого зрізу у пацієнтів із сухим кератокон'юнктивітом [82].

Вивченню анатомоморфологічних особливостей сітківки при діабетичній макулопатії присвячено дослідження Пархоменко О. Г. (2016) [83], результати якого дозволять підвищити точність постановки даного діагнозу.

За даними має Типову будову рогівка кроля, представленої п'ятьма шарами (передній епітеліальний, передня погранична пластинка (мембрана Боумена), власна речовина рогівки, задня Десцеметова пластинка та задній епітелій) описують у своїй роботі Савчук З. Л. та ін. (2014). Їх дослідження, присвячене вивченню опіку рогівки лугом засвідчує у ранньому періоді (до 7-ї доби) експерименту виникнення деструктивних змін переднього епітелію та дистрофічних процесів у власній речовині рогівки, у вигляді набряку, потовщення і дезорганізації колагенових волокон, на зміну яким, починаючи з 14-ї доби візуалізуються регенеративні процеси з відновленням структури уражених шарів. Авторами описані також аналогічні зміни, але з менш реактивним перебігом та більше розтягнуті в часі, які розвивалися при опіку лугом на фоні попередньо змодельованого гіпотиреозу, індукованого мерказолілом [84]. Схожі зміни у всіх оболонках ока після експериментального опіку рогівки лугом спостерігали Герасим'юк І. Є. та ін. (2013) [85].

Результати дослідження, присвячені вивченню змін у рогівці після проникаючого поранення ока, засвідчують, що товщина рогівки достовірно збільшується в ділянці утворення рубця та прилеглий зоні, що, очевидно, можна пояснити набряком строми в ділянці поранення [86].

Подібність будови рогівки щура і людини засвідчують результати досліджень Якимів Н. Я. та ін. (2013) [87].

West-Mays J. A., Dwivedi D.J., Wilson S. E. et al. (2006, 2007) вивчали перебіг процесів загоєння рогівки та стверджують, що будь-які відхилення у їх перебігу можуть спричинити помутніння рогівки. Автори вважають, що лейкоцитарна інфільтрація рогівки стимулює апоптоз кератоцитів та, опосередковано, синтез матриксних металопротеїназ, які активують ремоделювання тканин. На думку Wilson S. E., Chaurasia S. S., Medeiros F. W. (2007) кератоцити у непошкодженій рогівці перебувають у неактивному стані та активуються після пошкодження або при запаленні [88, 89]. Перебуваючи в

неактивному стані кератоцити синтезують рогівкові кристаліни, подібні до кристалінів кришталика, до функцій яких належить забезпечення прозорості рогівки і оптимальної рефракції, а також антиоксидантного захисту рогівки [90-93].

Результати дослідження Funderburgh J. L. (2000) засвідчують, що кератансульфат, синтезований кератоцитами, сприяє підтримці оптимального ступеня гідратації рогівки. Автори стверджують, що генетичні порушення синтезу кератансульфату можуть стати причиною розвитку плямистої дистрофії рогівки [94].

Увагу ряду авторів привертають процеси регенерації рогівки. За даними Чайковського Ю. Б. та ін. (2013) у ссавців стовбурові клітини, локалізовані у базальному шарі рогівки забезпечують повну регенерацію епітелію протягом 7–14 діб. Результати досліджень Tsai C. L., Wu P. C., Fini M. E., Shi S. (2011) засвідчують, що в зоні лімба локалізуються стовбурові клітини переднього епітелію рогівки, тому дана ділянка має більшу здатність до проліферації ніж центральна частина рогівки [95-97]. На думку Чайковського Ю. Б. та ін. (2013), Du Y. et al. (2012) стовбурові клітини мігрують до рогівки з кон'юнктиви [97].

Вивченню клітин гангліонарного шару присвячені роботи Kolb H. et al. (2001), в яких описано 18 типів клітин, класифікованих на три основні типи: нейрони з дифузним дендритним деревом, локалізовані у внутрішньому сітчастому шарі; нейрони з стратифікованим дендритним деревом, локалізовані у внутрішньому шарі; біплексиформні нейрони, з дендритами, що тягнуться між внутрішнім та зовнішнім сітчастими шарами [98-100].

Багато досліджень присвячено вивченню у сітківці приматів особливостей структури та функції трьох класів гангліонарних клітин: парасолькових, карликових і малих бістратифікованих нейронів. Вперше як самостійний тип клітин у сітківці приматів карликові гангліонарні нейрони описані S. Polyak [98-100]. Згодом вони були ідентифіковані в сітківці макаки

і людини [101]. Великі парасолькові нейрони мають значну щільність в проекції центральної ямки [102].

Численні дослідження присвячені вивченню морфофункціонального стану сітківки під впливом патологічних факторів та токсичних речовин. Зокрема, під впливом цисплатину розвиваються значні морфологічні та морфометричні зміни сітківки, а паклітакселу індукує виражені морфологічні змінами головним чином у фоторецепторних нейронах [103, 104]. Результати електронної мікроскопії сітківки після тампонади вітреоретинальної порожнини перфторорганічними сполуками засвідчили, що їх вплив може спричинити пошкодження мембранних елементів гранулярної ендоплазматичної сітки у клітині пігментного, фоторецепторного та гангліонарного шарів [105].

Вивчення гістологічних та ультраструктурних змін у кровоносних судинах сітківки кролів за умов експериментального тромбозу, проведене Максимук Л. К. та ін. (2011) дало змогу встановити, що тромбоз вен сітківки супроводжується їх оклюзією, венозним повнокрів'ям з явищами стазу та агрегацією тромбоцитів, розширенням судин і набряком сітківки, а у віддалені терміни спостерігали ішемічну дегенерацію пігментного епітелію нервових волокон та клітин гангліонарного шару [106].

Дослідження Підвальної У. Є. (2014) присвячені вивченню структурних змін у судинній оболонці очного яблука під дією опіюду засвідчили зв'язок між їх глибиною і тривалістю вживання налбуфіну [107]. Вивченням особливостей депривації зору у щурів займалась Ульянова Н. А. та ін. (2014) [108]. Ульянова Н. А. та ін. (2014), посилаючись на результати досліджень Leung С. К. (2010) декларують важливість впровадження в офтальмологічну практику сучасних інструментальних методів обстеження, що дозволило глибоко та детально вивчити морфологічні зміни сітківки у пацієнтів із міопією, виявити внутрішньоклітинний набряк з руйнуванням органел,

максимально виражений в перипапільярних ділянках сітківки і мінімально – в екваторіальній [108-111].

Застосування методу автоматизованого аналізу двомірних зображень очних яблук для вивчення ступеня рухливості ока дозволило Поляковій С. І. та ін. (2014) оцінити стан окорухового апарату у хворих з ендокринною офтальмопатією в динаміці. Застосування пульс–терапії метилпреднізолоном та плазмаферезу в протоколі лікуванні автоімунної офтальмопатії на фоні гіпертиреозу вело до суб'єктивного та об'єктивного зниження ступеня екзофтальму [112].

Результати досліджень Baillios V. G., van der Kooy, Can. J. (2010) засвідчують ефективність використання стовбурових клітин в офтальмології для лікування патології сітківки [95, 97, 113].

При вивченні ішемії, індукованої підвищеним тиском, Fisher S. K. et al. (2007) описували реперфузійні інсульти, підтверджені електронно–мікроскопічно наявністю трьох морфологічно різних типів загибелі клітин гангліонарного і внутрішнього ядерного шару в різні періоди розвитку інсульту [114].

В дослідженнях Щур М. Б. (2018) знаходимо підтвердження негативного впливу мерказоліл-індукованого гіпотирозу на тканини очного яблука. Зокрема, в рогівці вони проявлялися у вигляді кератинізації, набряку та лімфоцитарної інфільтрації тканин по периметру розширених венозних пазух склери. Спостерігали також ділянки локального відшарування поверхневих шарів переднього епітелію та ендотелію передньої камери [115].

Підсумок аналізу наукової літератури засвідчив певні суперечності щодо морфології структурних компоненті очного яблука щура, а також у порівняльно-видовому аспекті. Є значна кількість наукових праць як в галузі експериментальної, так і клінічної офтальмології, які присвячені дослідженню структурних компонентів очного яблука при різних

нозологічних формах патології, однак обмежена кількість повідомлень, присвячених вивченню проблематики, що стосується ангіонейроретинопатій.

1.6 Налбуфін – історія дослідження та його вплив на організм

В кінці 20-го століття лунає перша згадка про налбуфін, в цей же період в США препарат з'являється в продажі, а в середині 80-тих виходять в світ публікації з даними щодо досвіду його практичного використання в медицині [116-121]. Errick J., Heel R. (1983) висвітлювали питання ефекту насичення, що є неоднозначним в експериментальних роботах, оскільки з самого початку досліджень була відзначена видова залежність даного ефекту, який по різному проявлявся у дослідах на щурах та собаках [116-121]. Налбуфін – синтетичний опіоїдний анальгетик, синонім–Nubain, (–)-17-(cyclobutyl methyl) – 4,5б–ерохуморфінан– 3,6б,14–тріол hydrochloride. За хімічною структурою близький до групи морфіану та фенантрени. За фармакологічною дією відноситься до групи агоністів–антагоністів опіоїдних рецепторів (пентазоцин, бупренорфін, буторфанол), з агоністичним впливом на κ–рецептори, та антагоністичним – на μ–рецептори, з чим пов'язаний його малий вплив на психоемоційний стан пацієнтів, порівняно із морфіном та фактична відсутність до звикання, при терапевтичних дозах та короткому курсі використання. Крім того відзначається значно нижчий ризик респіраторних ускладнень та ускладнень з боку ШКТ, при силі знеболюючої дії, подібної до морфіну. Співвідношення сили анальгетичної дії та ризику різноманітних ускладнень, включаючи ефект насичення «ceiling effect» (досягнення певного порогу та подальша відсутність ефекту при наростанні дози) найбільше, у порівнянні з іншими агоністами–антагоністами (пентазицин або бупренорфін) оскільки він, фактично, єдиний із даної групи фармацевтичних препаратів, має сьогодні широке клінічне використання. Стосовно активності кон'югованих форм та метаболітів (також дані фактично

відсутні), зустрічається тільки посилання на неопубліковані дані DuPont Pharmaceuticals, де вказано, що кон'югат є неактивним, а один із метаболітів має високі антагоністичні властивості, однак малу анальгетичну дію [118-121]. Schmidt W. et al. (1985) використовували у своїх дослідженнях наступне дозування: 1,24–124 мг/кг п.ш. (якщо точніше, то в результатах авторами вказані лише дози 1,24 мг/кг, 12 мг/кг, та 124 мг/кг) для дослідження респіраторної депресії у щурів (хоча дозу автори обґрунтовують, базуючись на діапазоні 1–100х від анальгетичної ED₅₀ у мишей, визначене на підставі PQW тесту); 0,1–100 мг/кг п.ш. у щурів для визначення інших побічних ефектів; 2–4 мг/кг до 50–200 мг/кг п.ш. у собак – для визначення побічних ефектів при малих, сублетальних та летальних дозах; 15 мг/кг п.ш. у мавп – для дослідження поведінкової депресії. Крім того, автори визначили LD₅₀ для мишей та щурів – 1250 мг/кг п.ш. та собак – 200 мг/кг п.ш. (слід відзначити, що, крім вищевказаних доз, автори не зазначають ніяких деталей методик проведення досліджень і, як було вказано вище, представляючи безпосередньо DuPont Pharmaceuticals, посилаються на «неопубліковані дані») [118-121]. Анальгетична активність визначена в антифенілхіноновому тесті на мишах (PQW test) ED₅₀=1,2 мг/кг п.ш.; 7,6 мг/кг п.о., антагоністична активність до наркотиків (narcotic antagonist) визначена на мишах anti–Straub tail test (AST, narcotic antagonism) ED₅₀=0,68 мг/кг п.ш.; 9,0 мг/кг п.о., антагоністичний індекс — співвідношення анальгетичної та антагоністичної активності PQW ED₅₀/ AST ED₅₀ = 1.8 і є близьким до показника налорфіну. У щура PQW test ED 50 = 1,4 мг/кг п.ш.; 5,4 мг/кг п.о. Антагоністична активність до наркотиків визначена антикаталептичним тестом (anticatalepsy test) ED₅₀ = 1,8 mg/kg s.c.

Sherer D. M. et al. (1944), описуються ряд побічних ефектів: з боку серцево–судинної системи: брадикардія або тахікардія, гіпертензія або гіпотензія; з боку ЦНС (пригнічення, запаморочення, ейфорія, галюцинації та ін.) з боку ШКТ – нудота та блювання, а також гіпералгезія. Крім того,

препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, яким попередньо проводили аналгезію іншими опіоїдами, оскільки при наявності властивості блокувати мю-рецептори, налбуфін може викликати синдром відміни. Це саме стосується і наркозалежних пацієнтів, що підвищує вимоги до якості збору анамнезу пацієнта та створює певні труднощі при екстреному використанні. Застереження відмічаються і стосовно використання препарату під час вагітності та пологів [122]. На його широке використання впливає той факт, що він є одним із небагатьох препаратів групи опіоїдів, що офіційно не внесені в групу наркотичних та психотропних речовин [123, 124]. Максимальна концентрація настає на 15–30 хв., дія триває 4–6 годин, період напіввиведення близько 5 годин, виводиться переважно із жовчю, але є певна кількість як метаболітів, так і незміненого препарату, які виявляють у сечі [125]. ED50 для чоловіків 5,4 мг та 7,1 мг для жінок [126], однак цей показник потребує уточнення. Максимальна разова рекомендована доза 20 мг, максимальна добова рекомендована доза 160 мг. Форма випуску – у вигляді ампул по 1 мл 10 % або 20 % розчину для ін'єкцій шляхом внутрішньом'язового, підшкірного або внутрішньовенного введення. Пероральні форми в клінічній практиці фактично не використовувались через високий ступінь кон'югування препарату в печінці при першому потраплянні (ефект першого проходження–first-pass effect), проте на сьогодні продовжуються пошуки створення оптимальної комбінації для перорального застосування [127]. З появою пролонгованих форм відкриваються нові можливості в практичному використанні [128], оскільки науковці вказують період напіввиведення 14,2-их години, що значно більше, ніж при ін'єкційному введенні. Метаболізм налбуфіну як і більшості опіоїдів відбувається у печінці переважно за участю цитохрому P-450 (CYP3A4) [129], або шляхом кон'югації із глюкуроновою кислотою з утворенням неактивного метаболіта [130]. Кон'югація із подальшим виведенням через жовчні шляхи довший час вважалась основним шляхом виведення налбуфіну.

Характерним також є явище вторинної адсорбції, коли після виведення із жовчної протоки в просвіт кишки проходить декон'югація з участю мікрофлори і повторне всмоктування препарату. Однак у 2014 році було доведено наявність, як мінімум, двох гідроксильованих форм (3-гідроксіналбуфін, 4-гідроксіналбуфін) та двох кон'югованих (налбуфін-3-в-d-глюкоронід, налбуфін-6-в-d-глюкоронід). Основним є налбуфін-3-в-d-глюкоронід, концентрація якого приблизно в 10 разів більша, ніж налбуфін-6-в-d-глюкоронід (при оральній формі введення) [131], хоча питання особливостей впливу цих форм та їх концентрації в залежності від форми та швидкості введення препарату на органи і системи, на окислювальні процеси залишається відкритим.

Залишаються відкритими, і інші питання, стосовно механізмів дії налбуфіна зокрема, впливу на μ -рецептори, впливу на психоемоційний стан та ефект підсилення болю при малих дозах препарату, участь у окислювальних процесах. Частина досліджень доводили антагонізм налбуфіну до μ -рецепторів, зокрема Preston K. et al. (1989) [132] зауважив подібність антагоністичної дії налбуфіну до дії налоксона у метадон-залежних пацієнтів, але відсутність у них μ -агоністичного ефекту. Слід зазначити широке використання налбуфіну, як препарату, що використовують для лікування свербіння [133], після використання морфіну або інших наркотичних анальгетиків, а також для відновлення порушень дихання, що виникли внаслідок уживання μ -агоністів, при чому зберігається анальгетичний ефект. Такі факти вказують на антагонізм до μ -рецепторів. Однак багато авторів вказували і дію, подібну до μ -агоністів на психоемоційний стан при клінічному використанні препарату, а Zasny J. et al. (1997) [134] довели при дослідженні, проведеному на волонтерах, які не мали досвіду вживання наркотичних речовин в анамнезі, що навіть невеликі дози препарату (10мг довенно) викликають психоемоційний досвід, подібний до морфіну. Проте на сьогодні така дія вважається проявом впливу на центральні

к–рецептори. Woods J. et al. (1985) [135] підтвердив експериментальним шляхом на тваринах психоемоційні ускладнення від прийому налбуфіну. В свою чергу, Jaillon P. et al. (1989) [136] вказали на залежність фармакодинаміки від віку пацієнтів, виявивши, що у дітей швидше перебігає метаболізм препарату, порівняно із дорослими, а найповільніша фармакокінетика – у людей старшого віку, пояснюючи це різницею в току крові через печінку. Тому особливу увагу викликає питання адміністрування налбуфіну при використанні у дітей [137] через прискорений метаболізм. Ряд вчених [138-140] довели залежність рівня ефективної дози, а відповідно і ризику ускладнень, від статі – у жінок анальгетичний ефект настає при значно нижчій дозі препарату, ніж у чоловіків, що характерно для всіх агоністів– антагоністів. Назагал, андрогенна залежність ефективності дії опіоїдів неодноразово ставала предметом досліджень як клінічних, так і лабораторних [141-144]. Однак, не зайве відзначити, що андрогенний статус впливає на фармакокінетику і фармакодинаміку великої кількості препаратів, не тільки опіоїдів, метаболізм яких пов'язаний із цитохромом, що обумовлено різною активністю CYP3A4 у чоловіків та жінок [145].

Wines J. D. et al. та Williams H. et al. (1999, 2000) [146, 147] описували залежність метаболізму від андрогенного статусу, а саме випадки зловживання налбуфіном, що спостерігались у спортсменів, які вживали анаболічні стероїди. Клінічна картина була ідентична залежності від опіоїдів, а для лікування в багатьох випадках успішно застосовували метадонову замісну терапію. Крім вживання анаболічних стероїдів, що було відзначено в більшості випадків, пацієнти вживали великі дози налбуфіну, хоч і в межах терапевтичного діапазону - в середньому 60 мг. (діапазон від 10 мг до 100 мг), а декілька пацієнтів мали кокаїнову залежність. Тому автори дуже обережно поставились до висновків саме щодо налбуфінової залежності.

Chung H. (2007) [148] вперше згадує налбуфін як наркотичну речовину. Автор проводить аналіз динаміки випадків залежності від препаратів, що не

підпадають під список контрольованих препаратів у Республіці Корея. Критичний момент щодо налбуфіну настав у 2001, коли кількість зафіксованих випадків залежності від налбуфіну сягнула 1520 проти 110 у 2000 році. Залежність формувалась достатньо швидко – в середньому після тижня вживання препарату. А загальний ріст почався у 1991 році, коли наркоспоживачі почали використовувати налбуфін як альтернативу метамфетаміну [149]. В зв'язку із цим у 2001 році уряд республіки Корея відніс налбуфін до списку психотропних препаратів, що підлягають контролю. Після цього вдалось різко скоротити кількість налбуфін-залежних пацієнтів. McElrath K et al. (2006) [150] звернули увагу на необхідність підвищеного контролю за застосуванням даного препарату та моніторингу його можливого зловживання.

Шитов Л.Н. та ін. (2012) [151] опублікували узагальнення даних аналізу 50-ти випадків використання налбуфіну з немедичною метою. Наголошують, що споживання налбуфіну різко підвищилось після виникнення у наркоспоживачів проблем із доступом до інших наркотичних речовин, зокрема йдеться про буторфанол, і має тенденцію до росту. Пацієнти впевнено називали налбуфін «легким» наркотиком, який не формує залежності. На тлі прийому препарату відзначали відчуття психологічного комфорту, легкості в голові, «відхід від реальності і проблем». У симптоматиці синдрому відміни були присутні в'ялість, апатія, безсоння, подразливість, «комок» у ділянці епігастрію та ін. Більшість пацієнтів (90%) комбінувала налбуфін із димедролом (дифенгідраміном) або іншими препаратами (тропікамід, нафазолін). Препарат споживачі вводили довенно, діапазон доз від 20 мг до 120 мг за 1–3 прийоми. Автори проводили аналіз сечі пацієнтів із використанням газової хроматографії з масс–спектрометричною детекцією для дослідження концентрації кон'югованого та вільного препарату в сечі. Фракція незміненого препарату склала $((25,5 \pm 16,6) \%)$, при чому залежності ступеня кон'югації від концентрації препарату в сечі не виявлено.

Незважаючи на певні застереження щодо використання, необхідності ретельного підбору дози та схеми використання, ризик ускладнень у наркозалежних осіб та описані випадки залежності від препарату, в більшості країн налбуфін не відносять до групи наркотичних речовин, зокрема в 2008 році федеральною агенцією США по контролю за препаратами було проведено аналіз даних у відповідь на клопотання щодо заборони продажу препарату Nubain (налбуфіна гідрохлорид), виробник Endo Pharmaceuticals (Endo). Після проведеного аналізу існуючих даних літератури агенція не знайшла підстав для заборони препарату або внесення його в список наркотичних речовин [152], хоча все частіше з'являються рекомендації уникати його використання при лікуванні, зокрема хронічного болю [153], однак питання залишається відкритим.

Siemianowski L. et al. (2014), [154] описали випадок лікування налоксоном психозу, що виник після використання налбуфіну в пацієнтки, що не була наркозалежною, як незвичайний прояв побічної дії. Спорадичність його підтверджується тим, що це лише єдиний подібний випадок, що зустрічається в літературі.

Контроверсійними в цьому контексті є дослідження, що вказують на потенційну можливість використання налбуфіну в якості препарату для лікування опіоїдної залежності. Зокрема Voronkov M. et al. (2008), [155] після дослідження на героїн-залежних волонтерах виявили позитивний ефект від застосування налбуфіну при дозі 0,25 мг/кг дом'язево з загальною тривалістю курсу налбуфіну від 2 тижнів до 6 місяців. В експериментальному дослідженні на мишах Abdel-Ghany R. et al. [156, 157] встановили властивість налбуфіну блокувати розвиток залежності від трамадолу, рекомендуючи дослідити можливість використовувати налбуфін у лікуванні трамадол-залежних пацієнтів.

Gear R. W. et al. (2003), [158] опубліковані дані щодо анальгетичної ефективності налбуфіну, вищої при одночасному використанні малих доз

антагоніста налоксона, що поставило ще більше питань до механізму його впливу. Gear R. та ін. (2008), [159] продовжили дослідження в даному напрямку та вивчали вплив поєданого застосування налбуфіну та малих доз морфіну, виявивши, що малі дози морфіну потенціюють анальгетичну дію налбуфіну. Пізніше ці самі автори провели дослідження впливу на мозок комбінації налбуфін-налоксон із використанням функціональної магніторезонансної томографії [160], виявивши ділянки підвищеної активності після введення налбуфіну у скроневій частці, острівці, таламусі (включаючи подушку), хвостатому тілі та мості. Це дослідження дозволило детальніше вивчити вплив опіоїдів на центральні відділи нервової системи. Тому клінічні та експериментальні можливості використання налбуфіну далеко не вичерпані. Слід також підкреслити, що комбінування опіоїдів з метою потенціювання анальгетичної дії, відтермінування появи ефекту насичення, профілактики ефекту відміни та зменшення побічних проявів є на сьогодні фактично аксіомою в лікуванні пацієнтів із хронічним болем, зокрема з вираженим болем та болем пухлинного походження [161-163].

У своїй роботі Peng X. et al. (2007) висвітлюють інший перспективний напрямок лабораторних досліджень на сьогодні—пошук комбінації агоніст–антагоніст, яка би мала максимальний анальгетичний ефект без вищезазначених ускладнень [164], використовуючи попередньо накопичений досвід клінічних та лабораторних досліджень та сучасні можливості фармакологічної хімії. Булгаков С. (2011), досліджує вплив на ШКТ опіоїдів виключно периферичної дії, що не проникають через гемато–енцефалічний бар'єр [165].

1.7 Експериментальні моделі впливу налбуфіну

В роботі Schmidt W. et al. (1985) викладено доклінічне дослідження налбуфіну в дослідах на тваринах для дослідницької лабораторії компанії

DuPont Pharmaceuticals—першого виробника препарату.

Найбільш повноцінною та об'ємною з групи опіоїдів в літературних джерелах описано експериментальні моделі із застосуванням морфіну. Багато десятиріч використовується морфінова модель, в зв'язку з чим, накопичився великий досвід, який можна використати при експериментальних дослідженнях інших препаратів групи опіоїдів. Виділяють чотири основні моделі з використанням морфіну в залежності від типу введення препарату [166]:

Споювання—розчином морфіну заміняють воду, тому тварини вимушені вживати наркотик. Часто для маскування гіркого смаку додають сахарозу, що викликає певні ускладнення у вигляді діареї при тривалому експерименті, а також ставить певні питання щодо впливу сахарози на процес вживання наркотика та обмежує можливість використання в морфологічних та біохімічних дослідженнях. Дану модель, як правило, використовують у дослідженні поведінки та у фізіологічних експериментах. Концентрація препарату в розчині найчастіше коливається від 0,1 мг/мл до 0,4 мг/мл [166, 167]. Рідше використовують спювання через гастральний зонд із точно визначеною дозою препарату, що вводиться кожній тварині [167, 168].

Ін'єкції – використовують усі типи ін'єкційного введення препарату – підшкірно, дом'язово, внутрішньовенного та внутрішньоочеревинного. Слід однак відзначити, що іноді автори не вказують вид ін'єкції, що ускладнює порівняння результатів роботи із іншими подібними дослідженнями, адже, наприклад, для морфіну анальгетична ефективність, концентрація в плазмі крові та LD50 суттєво відрізняється при підшкірному та внутрішньоочеревинному шляхах введення [169]. I Flecknell P. A. у 1984 р. вперше глибоко вивчив питання щодо морфінової моделі, виділивши високу варіабельність дозування, шляхи введення, тривалість експерименту в різних авторів, видову залежність фізіологічних ефектів препарату та залежність від методики проведення експерименту [169].

Існують як тривалі моделі – із нарощуванням та без нарощування дози препарату, так і моделі з одноразовим введенням. При нарощуванні дози використовувались найрізноманітніші діапазони – від 5–20 мг/кг і до 80–100 мг/кг. Іноді доза сягала 320 мг/кг [170]. Етапність підвищення також різноманітна: 4–8–12 мг/кг/день, підвищення кожні 10 днів (гістологічне та біохімічне дослідження) [171, 172]; 4–8–10 мг/кг/день із підвищенням дози кожні 10 днів (біохімічне та гістологічне дослідження, при чому порівняння проводилось із групою контролю та групою трамадолу в дозі 20–40–80 мг/кг/день із підвищенням кожні 10 днів) [172]; 10–20–40 мг/кг/день із підвищенням кожні 2 дні, доза 40 мг залишалась до 7–21 дня (біохімічне дослідження) [173]; 20мг/кг 1-5 день, 40 мк/кг 6-10 день, 60 мг/кг 11–20 день (біохімічне дослідження) [174]; 10–20–40–60–80–100 мг/кг двічі на день із щоденним підвищенням дози до 7 днів (біохімічне дослідження) [175, 176]; 20 мг/кг 1–2 день, 30 мг/кг 3–5 день (щури, біохімічне та гістологічне дослідження) [177]. При одноразовому введенні використовували дози від 10мг/кг до 40 мг/кг [178]; 6 мг/кг [179];

Самовведення–переважно використовується для дослідження наркозалежності [180,181] та в поведінкових експериментах. Модель із вшиванням підшкірно капсули із препаратом [182]. Дана модель також найчастіше використовується при дослідженні наркозалежності, особливо в експериментах із самовведенням іншого препарату на тлі морфінової сенсibilізації. До варіацій даної моделі можна віднести осмотичну помпу.

При огляді джерел щодо експериментальних досліджень з використанням налбуфіну, перш за все слід відзначити, що на сьогодні не існує ні систематизації методик введення препарату при експериментальних дослідженнях, ні загальної точки зору на діапазон доз та схем введення. Крім того, переважна кількість еспериментальних робіт із використанням налбуфіну стосувалась фізіологічних та поведінкових реакцій.

Також на неопубліковані дані DuPont Pharmaceuticals посилається і

Errick J. K. [183] (1983), вказуючи такі дози: LD₅₀ для мишей 490 мг/кг для довенного та 860 мг/кг для перорального введення, для щурів 182–218 мг/кг для довенного та більше 1000 мг/кг для перорального введення, для собак 140 мг/кг для довенного та 1130 мг/кг для перорального введення. Смерть наступала після клонічно–тонічних судом або внаслідок зупинки дихання. Токсичність при тривалому експерименті досліджували при підшкірному або довенному введенні препарату в дозі 6,6–100 мг/кг/день у щурів та 2–50 мг/кг/день у собак при тривалості від 2 тижнів до 6 місяців. Дослідники вказують тільки відновлюване випадіння волосся як єдиний побічний ефект. У дослідженні впливу на репродуктивну функцію та ембріотоксичність використовувались дози 14–56 мг/кг/день підшкірно. У щурів жодного впливу на репродуктивну функцію виявлено не було. При застосуванні дози: 100 мг/кг/день підшкірно у щурів та 4–32 мг/кг/день довенно у кролів жодного прояву ембріотоксичності або дисморфогенезу виявлено не було.

DiFazio C. et al. [184] – єдина, знайдена нами праця щодо використання моделі з наростаючою дозою внутрішньовенного введення налбуфіну в діапазоні 10–200 мг/кг/хв, крім того, використовували разове введення в дозі 40 мг/кг довенно та інфузії 100 мг/кг/хв для визначення впливу на рівень Pco₂ та анальгетичну активність. При цьому, автор робить пряме порівняння та висновки на основі концентрації налбуфіну в крові щура та людини як стосовно впливу на рівень Pco₂, так і анальгетичної активності препарату, розділяючи лише показник періоду напіввиведення препарату.

Walker E. et al. [185], Young A. et al. [186] проводили низку експериментів щодо здатності тварин відрізнити препарати від контролю (фізрозчину) в різних комбінаціях, використовуючи морфін, еторфін, метадон, дезоцин, діпентазоцин, налорфін, налтрексон та налбуфін, а також неопіїдні препарати – кетамін, амфетамін, пентобарбітал. Як зазначали автори, «in each interaction study, doses were determined empirically» (в кожному дослідженні дози визначались емпірично за допомогою дискримінаційних тестів) у

залежності від реакції тварин. Для налбуфіну діапазон доз таким чином був визначений від 0,1 мг/кг до 32 мг/кг п.ш. Оптимальна доза для подальшого використання як тренувальна в фізіологічних дослідженнях із дискримінаційною стимуляцією, на думку авторів, складала 3.2 мг/кг п.ш. Крім того, автори роблять висновки, що налбуфін, в певних реакціях, демонструє себе як μ -агоніст із низькою активністю.

Young A. M., Masaki M. A., Geula C. [187] проводили дослідження впливу екстракту маріхуани та налбуфіну на процеси перекисного окислення ліпідів та рівень 5-гідроксиіндолацетилової кислоти (5-hydroxyindoleacetic acid) в мозку щура. Налбуфін використовувався в дозі 10 мг/кг. Автори відзначають зростання показників оксидативного стресу в тканинах мозку щура внаслідок введення налбуфіну.

Abdel-Ghany R. et al. [188] використовували налбуфін у дозі 7мг/кг п.ш. в експериментах на мишах у комбінації з трамадолом у дозі 70 мг/кг п.ш., виявивши потенційну властивість налбуфіну блокувати розвиток залежності від трамадолу.

Altarifi A. et al. [189, 190, 191] використовував налбуфін в експериментальних роботах із дослідженням впливу на м-опіодні рецептори та ефективності м-агоністів та антагоністів із використанням інтракраніальної самостимуляції у щурів (ICSS). Діапазон доз для налбуфіну складав 0,032-10 мг/кг (в останніх роботах 0,1-10 мг/кг), при чому автори відзначають різну реакцію на налбуфін у щурів, яким попередньо вводили опіод, та у щурів без попереднього опіодного досвіду. На підставі аналізу отриманих даних, обгрунтованою дозою налбуфіну для подальших досліджень із інтракраніальною самостимуляцією автори вважають 1,0 мг/кг., як найбільш збалансовану щодо впливу на опіодні рецептори.

Woods J. et al. (1985), використовували налбуфін у дозі 32 мг/кг кожні 6 годин упродовж 31 доби для дослідження психоемоційного ускладнення від уживання препарату в мавп [192].

Yoo Y. et al. (1991), опрацьовуючи модель визначення налбуфіну та його метаболітів у сечі наркозалежних пацієнтів, проводили й експерименти на щурах, використовуючи налбуфін у дозі 10мг/кг в.о., досліджуючи швидкість екскреції препарату [193].

Smith M. et al. (2005), використовували морфін, леворфанол, бупренорфін, буторфанол та налбуфін в експериментах на щурах, досліджуючи вплив середовища та соціального оточення на чутливість опіоїдної системи. Діапазон доз для кожного препарату визначали шляхом кумулятивної процедури з використанням тесту висмикування хвоста (tail withdrawal test). Для налбуфіну діапазон доз був визначений від 0,3 мг/кг до 30 мг/кг [194].

Kick B. et al. (2017), досліджували фармакокінетику налбуфіну у мишей при введенні препарату підшкірно та внутрішньоочеревинно [195]. Препарат вводили з розрахунку 10 мг/кг, після чого проводили забір крові через визначені проміжки часу протягом доби та визначали концентрацію налбуфіну в плазмі крові.

Онисько Р. П. та ін. [196] запропонували шеститижневу модель фізичної опіоїдної залежності, вводячи налбуфін щоденно щурам із визначеним підвищенням дози кожних 7 днів у послідовності 8 мг/кг, 15мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг та 35 мг/кг. Робота вказаних авторів єдина, знайдені нами в літературі, щодо визначення терапевтичного діапазону в щура, фактично змодельовавши доклінічні дослідження препарату, попередньо визначивши LD0, яка згідно даних авторів, склала 700 мг/кг. Тоді терапевтичний діапазон визначили відповідно: $ED5=700/16*0,05=2,19$ мг/кг, та $ED90=700/16*0,9=39,38$ мг/кг. Після чого встановили вищезгадану послідовність. Слід відзначити, що визначений авторами за формулою на підставі LD0 терапевтичний діапазон для щура, фактично співпадає з діапазонами в фізіологічних дослідах на щурах, які вказані в інших джерелах [185, 186, 189-194, 197], тому можна вважати його одним з найбільш

обґрунтованих. Крім того, семиденний інтервал забору матеріалу є найбільш доцільним для дослідження впливу налбуфіну при можливому немедичному використанні, оскільки саме такий термін вказаний як мінімальний для формування залежності від налбуфіну, а медичне використання переважно триває до семи днів. На сьогодні дану модель було використано для низки досліджень морфологічних змін органів щура під впливом налбуфіну, зокрема ока [198-201], підшлункової залози [202], маткової труби [203], білої речовини головного мозку [204-206], печінки [207-210], біохімічних показників сироватки крові [209], серця [211-213], шкіри [214, 215], тимусу [216].

Проаналізувавши вище викладене, морфінова модель є найбільш опрацьованою і структурованою, однак навіть при цьому залишається багато питань як щодо кожного окремого методу введення, так і щодо вибору дози препарату для конкретного дослідження. Беручи до уваги навіть такий добре опрацьований метод у дослідженні залежності, як самовведення, залишається дискусабельним питанням щодо об'єктивності методик та необхідності подальшого його вдосконалення.

Питання використання з практичною метою препаратів, дія та можливі ускладнення від яких є недостатньо описаним, не є науковим, тому ми уникнемо дискусії в цьому напрямку. Подібне ставлення до препаратів групи опіоїдів неодноразово призводило до трагічних наслідків [217].

Завдання науковців– отримати максимально можливу інформацію про всі аспекти дії препарату. Тому вибір моделі експерименту на етапі планування є ключовим і вирішальним для цінності та обґрунтованості отриманих у подальшому результатів. Провівши аналіз існуючої інформації про налбуфін та досвіду експериментальних досліджень з його використанням, стає зрозумілим, що вибір дози для експерименту не є простим завданням. Питання не тільки в проблемі інтерпретації результатів, отриманих на тваринах, на клінічне використання на людину, а і в тому, що

різняться базові дані стосовно тварин, залежно від методики дослідження. Наприклад, ED50 для мишей вказують 1,2 мг/кг п.ш. [118] та 41,8 мг/кг п.ш. [218-221]. На нашу думку, обґрунтованим є діапазон доз для щурів, на основі експериментальних досліджень, максимально від 0,1 мг/кг до 30 мг/кг щоденно (при тривалому експерименті). Саме в цьому діапазоні спостерігаються найбільші поведінкові реакції, анальгетична активність та реактивність опіоїдних рецепторів. Тому його можна вважати обґрунтованим терапевтичним діапазоном для щурів. Як вже було вказано, він фактично співпадає з терапевтичним діапазоном, вирахованим на підставі встановленого LD0—від 2,19 мг/кг до 39,38 мг/кг., хоч ці значення потребують корекції у відповідності до вищевказаного. Умовно весь діапазон, на підставі даних літератури, можна розділити на піддіапазони: 0,1-0,32 мг/кг – мінімальні дози, 0,32–3,2– середні, 3,2–10 мг/кг великі, 10–30 мг/кг та більше – надвеликі. Вибір конкретного піддіапазона залежить від конкретної мети. Група важливих питань, окрім дози, це періодичність, шлях та використання фіксованої чи наростаючої дози. Зокрема, як було вказано у фізіологічних досліджах, та морфологічних дослідженнях використовували і динамічну модель з наростанням дози, і моделі з фіксованою дозою. У багатьох роботах автори вказували критерії вибору конкретного методу, а за аналізом результатів можна оцінити переваги чи недоліки, які вони отримали внаслідок застосування конкретної методики. У комплексі з досвідом клінічного використання налбуфіну це полегшує побудову моделі експериментального дослідження в залежності від поставленої мети.

1.8 Опіоїдні рецептори

Механізм впливу препарату на морфологію органів та систем може реалізовуватись різними шляхами, зокрема і через систему опіоїдних рецепторів. Різне представлення їх у різних органах та їхня важлива участь у

регуляції функцій систем та органів ускладнює питання узагальнення впливу опіоїдів на морфологію органів, зокрема і печінку. Вперше твердження про неоднорідність опіоїдних рецепторів з'явилося 1976 року [222], коли виділили три типи рецепторів – μ -тип, κ -тип та γ -тип, потім були виділені δ -рецептори [223]. Потім дослідження довели, що γ -рецептори не є опіоїдними за природою, тому остаточно класифікували три типи – μ , κ та δ [224]. Ця класифікація не остаточно і періодично в літературі з'являються припущення про інші типи опіоїдних рецепторів.

μ -тип (агоніст–морфін) представлені в основному в стовбурі мозку та в присередній частці таламуса. Відповідають за центральну аналгезію, пригнічення дихання, ейфорію, пригнічення моторики ШКТ, заспокоєння, а також відіграють ключову роль у розвитку залежності. Беруть участь в адаптації міокарда та нирок до гіпоксичних станів [177, 225]. Найбільш досліджені серед усіх типів рецепторів у зв'язку з акцентуванням уваги дослідників довгий час до механізмів дії морфіну та розвитку опіоїдної залежності. Визначають три підтипи–M1, M2 та M3. У літературі використовують для позначення абревіатуру MOR.

κ -тип (агоніст–кетоциклозацин) представлені в лімбічній системі та деяких інших відділах проміжного мозку, стовбурі мозку та спинному мозку. Відповідають за спінальну аналгезію, пригнічення дихання, задишку, заспокоєння та зміну настрою. Існують докази впливу на міокард, зокрема доведено антиаритмічні властивості блокаторів κ -рецепторів при ішемічних станах [226]. Крім того, переглядається твердження щодо неучасті даного типу рецепторів у розвитку наркозалежності [227].

Розрізняють чотири підтипи. Використовується абревіатура KOR.

δ -тип (агоніст–дельта–аланін–дельта–лейцин–енкефалін) широко представлені в мозку. Вплив недостатньо досліджений, стимуляція може викликати дисфорію та психоміметичні прояви. Крім того, доведені їхні кардіопротекторні та нейропротекторні властивості, через підвищення

толерантності до гіпоксичного або ішемічного стресу [225]. Розрізняють два підтипи. Абревіатура–DOR [228].

Крім вищезазначеного, загальними властивостями для всіх рецепторів є участь у регуляції іонного гомеостазу (що вважається одним з ключових факторів антиоксидантної дії μ -рецепторів), стимуляції клітинної проліферації, сезонній активності організму, що у тварин проявляється зимовою сплячкою, та вплив на шлунково-кишковий тракт. Стосовно впливу на ШКТ – всі три типи рецепторів представлені в органах ШКТ, крім того, має місце і вплив через центральні рецептори (Trescot AM, 2008) [229]. Впливаючи через нейро- та ендокриноопосередковані механізми, ендогенні опіїди діють на перистальтичну активність кишки, тонус сфінктерів, секреторну активність. У результаті стимуляції рецепторів ШКТ спостерігається сповільнення спорожнення шлунка, спазм сфінктерів (включаючи сфінктер Одді), підвищення тонузу гладкої мускулатури та пригнічення перистальтичної діяльності. Такий вплив у поєднанні з пригніченням виділення рідини в просвіт кишки викликає закрепи – один із найбільш поширених ускладнень з боку ШКТ при застосуванні опіоїдів для знеболення [230]. Однак одностайної думки щодо механізму впливу саме представників групи агоністів–антагоністів немає, відзначають лише певні побічні дії внаслідок вживання налбуфіну з боку ШКТ, зокрема нудоту і блювання. Слід також відзначити, що опіоїдні рецептори в печінці і підшлунковій залозі можуть брати участь і в регуляції рівня глюкози крові [231], однак роль периферійної регуляції недостатньо досліджена, тим більше, що домінуючим лишається вплив через центральний та гуморальні механізми шляхом активації симпато-адреналової системи.

Дослідження рецепторів, їхньої локалізації та дії представляє собою перспективне і надскладне завдання. Свідченням комплексного впливу кожної групи рецепторів на організм є хоч би той факт, що навіть ті препарати, що мають спільну з морфіном хімічну структуру, мають кожен

свої особливості в спектрі дії, побічних ефектів, можливості проходити гемато-енцефалічний бар'єр, ефективності та тривалості знеболення, аддіктивні властивості та інше. Це пояснюється тим, що часто дія на рецептори залежить не тільки від первинної дії препарату, але і від особливостей метаболізму конкретного препарату, оскільки метаболіти можуть бути якраз основними чинниками впливу на опіоїдні рецептори. У цьому контексті слід відзначити величезну кількість чинників, що можуть змінювати тривалість і ефективність дії опіоїдів. Як було зазначено вище, основним шляхом печінкового метаболізму є реакція за участю цитохрому P-450, а саме переважно CYP3A4 та CYP3A6. Слід відзначити, що, зокрема CYP3A4, який є основним для метаболізму налбуфіну, відповідає за метаболізм багатьох інших речовин, що може викликати як інгібування, так і посилення його дії та побічних ефектів, тому необхідно слідкувати за можливою взаємодією з іншими речовинами. Це може стосуватись не тільки медикаментів—бергамотін (входить у склад грейпфрукового соку) та кафестол (один із компонентів кави) є потужними інгібіторами CYP3A4, тому вживання цих продуктів може призвести до пролонгування дії налбуфіну, підвищення концентрації в крові та, відповідно, підвищення ризику ускладнень або досягнення ефекту насичення (Smith et al.2009) [232]. Слід відзначити, що метаболізм морфіну, оксіморфон та гідроморфон мають принципово іншу схему печінкового метаболізму—дані препарати метаболізуються шляхом глюкуронування з використанням ензиму УДФ—глюкоронілтрансферази. При цьому утворюються активні метаболіти, зокрема морфін—3—глюкоронід (M3G) біля 90% та морфін—6—глюкоронід (M6G) біля 10%, останній є основною діючою речовиною і джерелом основних ускладнень при використанні морфіну, він же є основним діючим метаболітом кодеїну. Окремі препарати групи опіоїдів взагалі не мають активних метаболітів, зокрема фентаніл, оксіморфон та метадон. Такі відмінності частково пояснюють індивідуальність та особливості кожного

препарату групи опіоїдів у питаннях ефективності та тривалості дії, токсичного впливу на організм, ризику ускладнень та появи ефекту відміни, а також особливості застосування у пацієнтів з порушеннями печінки та нирок.

1.9 Експериментальний вплив опіоїдів на органи та системи

В працях Зінько А. В. [233-243] (2014-2017) висвітлено особливості ангіоархітекτονіки білої речовини кінцевого мозку білого щура на підставі результатів комплексних макро– та мікроскопічних досліджень, морфометричного аналізу, аналіз мікро– та ультраструктурні особливості білої речовини кінцевого мозку білого щура в нормі. Динаміка якісно-кількісних змін білої речовини кінцевого мозку білого щура впродовж 6-тижневого впливу опіоїду. Дослідження виконані на 92 статевозрілих білих щурах-самцях із початковою масою 160–180 г, віком 3 міс. Встановлено особливості будови та кровопостачання білої речовини кінцевого мозку білого щура в нормі та в динаміці тривалого впливу опіоїду. При тривалому впливі налбуфіну це дозволило створити морфологічну основу для розробки методів профілактики структурних змін білої речовини кінцевого мозку при застосуванні наркотичних середників.

Валько О. О. [244-255] (2015–2018) в науковій роботі досліджувала особливості структурної організації клубових лімфатичних вузлів білих щурів-самців репродуктивного віку в нормі та закономірності їхніх змін при тривалому шеститижневому впливі на організм опіоїду налбуфіну та через один тиждень після його відміни. Дослідження виконано на 52 білих щурах–самцях репродуктивного віку з початковою масою 140–150 г.

Структурні зміни в клубових лімфатичних вузлах білих щурів-самців репродуктивного віку мають фазовий перебіг і залежать від тривалості введення опіоїду: при короткотривалій дії впродовж 1–2 тижнів виникають незначні зміни в структурі вузла, і вони є компенсаторними; тривале

введення налбуфіну упродовж 3–4 тижнів призводить до деструктивних змін, а довготривале введення препарату протягом 5–6 тижнів викликає незворотні деструктивно-дегенеративні зміни, які через тиждень після відміни препарату не відновлюються.

В працях Покотило В.Ю. [256-268] (2014–2017) досліджено особливості структурної організації міокарда та його гемомікроциркуляторного русла у різні терміни впливу налбуфіну в експерименті.

Дослідження виконані на 106 статевозрілих білих щурах-самцях масою 180–200 г. Встановлено особливості будови та гемомікроциркуляторного русла міокарда білого щура в нормі та у різні терміни тривалого впливу опіюїду, що дасть можливість створити морфологічну основу для розробки методів профілактики структурних змін міокарда при застосуванні наркотичних середників.

Перші ознаки порушення мікроструктури міокарда помітні через 7 діб введення налбуфіну білим щурам. Упродовж наступних 35 діб у процесі перебігу експерименту патологічні зміни наростали і проявлялися порушенням чіткої структурності міокарда, фрагментацією м'язових волокон, вираженим навколосудинним набряком, дифузним склерозом; у судинах дрібного діаметру – виражене повнокров'я, у просвіті мікросудин спостерігали сладж-синдром.

При електронномікроскопічному дослідженні через 7 діб щоденного введення налбуфіну виявлено набряк між пучками міофібрил кардіоміоцита, набряк між сусідніми кардіоміоцитами, у просвіті мікросудин – тромбоцитарно-еритроцитарні сладжі, ядра ендотеліоцитів із ознаками апоптозу. Через 14 діб перебігу експерименту виявлено часткове розволокнення сарколеми та міофібрил, маргінальне розміщення хроматину в ядрі, інвагінації ядерної оболонки; навколосудинний набряк, наявність лапатих мас плазми крові у просвіті судин, деформацію люменальної поверхні ендотеліоцита. Через 28 діб виявлено ділянки зруйнованої

сарколеми, просвітлені ядра кардіоміоцитів, зруйновані мітохондрії, що підтверджувалося зниженням показників співвідношення площі перерізу мітохондрій до площі перерізу цитоплазми кардіоміоцита.

В наукових працях Логаша М. В. [269-280] встановлено особливості структури печінки в нормі та морфологічні зміни паренхіми печінки на різних етапах перебігу експериментального опіоїдного впливу.

Дослідження проводили на 53-ох самцях білих щурів, віком 3,5–4,5 місяці, вагою 180–250 гр.

При мікроскопічному дослідженні структури печінки щура при експериментальній хронічній опіоїдній інтоксикації встановлено, що під впливом налбуфіну виникають зміни як структурних елементів печінки, так і ланок її гемомікроциркуляторного русла.

При проведенні морфометричного аналізу структурних елементів печінки щура в динаміці 6-ти тижневого введення налбуфіну результати мікроскопічного дослідження були підтвержені динамікою змін морфометричних показників клітин паренхіми та ланок гемомікроциркуляторного русла.

При ультрамікроскопічному дослідженні структури печінки щура вже через 7 днів введення налбуфіну в деяких гепатоцитах був наявний набряк та поліморфізм мітохондрій із зменшенням кількості крист, зменшення кількості гранул глікогену. Після 14 днів експерименту виявлено набряк та вакуолізація цитоплазми гепатоцитів із збільшенням кількості лізосом та аутофагосом, набряк ядерних структур, пікноз ядер, апоптоз гепатоцитів, деструкція цитоплазматичних відростків. Між біліарними полюсами гепатоцитів виявлено розширення проміжку та звуження жовчовивідних каналців. В ендотеліоцитах спостерігали: вакуолізацію цитоплазми, набряк ядер, фрагментацію та руйнування ендотеліальної вистилки. Через 3 тижні введення налбуфіну в просвітах синусоїдних капілярів було виявлено агрегацію еритроцитів з адгезією до люменальної поверхні ендотеліоцитів, із

поступовим формуванням тромбів та оклюзією просвіту синусоїдних капілярів упродовж наступних 3-х тижнів перебігу експерименту. Уже через 7 днів введення налбуфіну виявлено зміни біохімічних показників сироватки крові щура, зокрема рівень аланінамінотрансферази зростає, досягаючи максимальних показників через 3 і через 5 тижнів. Виявлені зміни після 7-ми днів введення налбуфіну можна охарактеризувати як компенсаторно-приспосувальні. Після 14-ти днів експерименту виявлені морфологічні зміни печінки щура на мікро- та ультраструктурному рівні, а також зміни біохімічних показників сироватки крові вказують на розвиток хронічного, медикаментозного, неспецифічного, малоактивного, портального (після 6-ти тижнів - лобулярного) гепатиту.

В роботах Согуйка Р. Р. [281-298] досліджувався на 100 білих безпородних статевозрілих щурів-самців віком 3,0-3,5 місяці і масою 180,0-200,0 г.

У роботі подано закономірності динаміки щільності та мінерального складу кісткової тканини нижньої щелепи на фоні тривалого вживання налбуфіну, після його відміни, а також після нанесення кісткоруйнуючої травми у тварин без фонові патології та на фоні опіоїдною залежності.

Впродовж двох тижнів вживання налбуфіну щільність кісткової тканини нижньої щелепи поступово збільшується до кінця другого тижня експерименту, сягаючи максимального значення ($(85,67 \pm 29,86)$ УОС), на третьому тижні різко знижується, повертаючись до норми ($(75,50 \pm 19,15)$ УОС), а впродовж наступних двох тижнів незначно зростає і мінімально змінюється до кінця експерименту ($(79,50 \pm 24,33)$ УОС), залишаючись майже без змін і після відміни препарату ($(79,50 \pm 21,52)$ УОС).

Динаміка питомих часток досліджуваних елементів на фоні шеститижневого вживання налбуфіну та після його відміни є іншою, ніж динаміка його кількісних абсолютних показників – впродовж експерименту питомі частки кальцію (45-75-72-73-75-71-70-71 %), заліза (12-27-39-30-63-

37-41-38 %), стронцію (5-9-5-8-6-6-6-6 %) та цинку (4-11-12-13-10-11-9-10 %) збільшуються і залишаються вище норми і після відміни налбуфіну, а питомі частки фосфору (38-16-18-18-17-19-19-20 %), натрію (8-4-5-4-4-4-5-4 %), магнію (9-5-5-5-4-6-6-5 %) та калію (78-53-44-49-21-46-44-46 %) впродовж семи тижнів експерименту є нижчими, ніж у інтактних тварин.

Встановлено виражену динаміку якості кісткової тканини тіла нижньої щелепи впродовж трьох тижнів після нанесення кісткоруйнуючої травми тваринам без фонові патології та на фоні вживання налбуфіну і з наступною корекцією лінкоміцином. Оптимальним є відновлення якості кісткової тканини після кісткоруйнуючої травми у тварин, яким наносили травму на фоні вживання налбуфіну з наступною корекцією лінкоміцином, найбільш відмінною від нормативних показників є якість кісткової тканини у тварин, яким наносили травму на фоні вживання налбуфіну і не проводили корекції.

Мінеральний склад кісткової тканини нижньої щелепи має різну динаміку впродовж трьох тижнів після нанесення кісткоруйнуючої травми інтактним тваринам, тваринам, які вживали налбуфін, а також при корекції травми лінкоміцином.

Питомий склад мінерального компонента кісткової тканини нижньої щелепи після нанесення кісткоруйнуючої травми, незалежно від вживання налбуфіну та лікування лінкоміцином має подібне співвідношення – питомі частки кальцію, заліза, стронцію та цинку зростають і залишаються вищими норми до кінця експерименту, а частки фосфору, натрію, магнію та калію – знижуються.

При тому, що якість кісткової тканини нижньої щелепи щура через три тижні після нанесення кісткоруйнуючої травми максимально наближається до норми у тварин, яким наносили травму на фоні вживання налбуфіну з наступною корекцією лінкоміцином, її мінеральний склад, незалежно від того, наносили травму інтактній тварині чи на фоні тривалого вживання

налбуфіну, а також незалежно від лікування лінкоміцином, потребує додаткової корекції.

В працях Подолюк М. В. [299-309] дослідження виконано на 87 статевозрілих самках білих лабораторних щурів з початковою масою тіла 180–2200 г, віком 3,0–3,5 місяці, *virgo*.

У роботі встановлено закономірності структурної організації слизової оболонки маткової труби в нормі та її перебудови на різних термінах хронічного впливу опіоїдного анальгетика.

Встановлено чіткий зв'язок між глибиною структурних змін гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки маткової труби білого щура та морфометричними показниками в динаміці 6-тижневого введення налбуфіну. Через 6 тижнів експерименту гемомікроциркуляторне русло значно деструктуроване, що проявляється деформацією артеріол і нерівномірністю їхнього просвіту, значною дилатацією та деформацією венул, порушенням звивистого упорядкованого рисунку капілярної сітки, значним розрідженням капілярної сітки, розширенням артеріоло-венулярних анастомозів, що підтверджується значним збільшення показника трофічної активності тканини до $(38,42 \pm 0,81)$ мкм (контроль – $(18,23 \pm 1,48)$ мкм, $p < 0,05$).

Зміни структурних компонентів слизової оболонки маткової труби помітні вже через 2 тижні перебігу експерименту – перицелюлярний набряк та локальна десквамація епітелію у просвіт маткової труби, відшарування пласту епітелію від власної пластинки слизової оболонки маткової труби, наявність різної товщини та форми складок, розширення та переповнення еритроцитами мікросудин.

Найглибші зміни мікроструктурної організації слизової оболонки маткової труби реєстрували через 6 тижнів введення білим щурам налбуфіну, що проявлялися відсутністю складок слизової оболонки на більшості ділянок маткової труби, десквамацією епітелію, формуванням вторинних складок

слизової оболонки – «бруньок», потовщенням власної пластинки, збільшенням просвіту маткової труби, поліморфноклітинною інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки, збільшенням кількості фіброblastів та колагенових волокон, наростанням фіброзу власної пластинки слизової оболонки.

На електронних мікрофотографіях через 2 тижні експерименту у трубних екзокриноцитах мікрворсинки розміщувалися нерівномірно, набували різних форм і розмірів. У війчастих епітеліоцитів траплялися полігональної форми мітохондрії, розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі. Ендотеліоцити судин слизової оболонки маткової труби перебували в стані набряку, з випинами ядерної частини у просвіт мікросудин. Електронномікроскопічні дослідження показали глибокі зміни ультраструктурної організації компонентів слизової оболонки маткової труби через 6 тижнів експериментального впливу опію. У збережених епітеліоцитах слизової оболонки маткової труби цитоплазма стоншена, просвітлена, в стані дрібновакуольної дистрофії, органели дезорганізовані, мітохондрії набрякли з пошкодженими кристами, більшість з них перетворилися в мікрокісти, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі частково зруйновані. В міжклітинному просторі власної пластинки спостерігали набряк.

В працях Войценко К.І. [310-324] дослідження виконано на 127 статевозрілих, беспородних щурах – самцях масою 80–135 г, віком 4,5–7,5 місяців *virgo*.

При мікроскопічному дослідженні встановлено, що через 7 та 14 діб виникало розволокнення та руйнування основної речовини безклітинної пластинки, з'являлись зміни тинкторіальних властивостей колагенових волокон тангенціальної й перехідної зони суглобового хряща. У ділянці променистої зони хряща з'являлись клітини з ознаками вираженої вакуольної дистрофії та некрозу. Через 14 діб виникали ділянки зниження висоти хрящової тканини в межах суглобового хряща. Дані прояви свідчать про

поглиблення деструктивно-дегенеративних змін суглобового хряща. Мікроскопічним дослідженням через 21 та 28 добу встановлено, що починаючи з 21-ої доби базофільна лінія здебільшого не візуалізується, а у кінці 28-ої доби репаративна регенерація, супроводжувалась появою низькодиференційованих хондроцитів. Під час мікроскопічного дослідження через 35 та 42 доби, виявлено що, наприкінці 35-ої доби присутні ознаки формування остеофітів з паралельно встановленими ознаками зниження проліферативної активності хондроцитів епіфізарного хряща, а наприкінці 42-ої доби репаративна регенерація супроводжувалась ознаками порушення стратифікації шарів. На основі проведеного морфометричного дослідження гістологічних препаратів хрящового покриття з 7 до 42 доби включно експериментального опіювального впливу виявлено, що показники постійно змінювалися в динаміці перебігу експерименту і наприкінці показники хряща стегнової кістки зменшувалися. Показники хряща великогомілкової кістки були більше контролю. При ультраструктурному дослідженні встановлено, що через 7 та 14 діб експериментального опіювального впливу виявлено, що у хондроцитах поверхневої зони відзначали ознаки вираженої деструкції цитоплазми – органел. У перехідній та базальній зоні досить часто зустрічались хондроцити, що зазнавали некротичних змін. Через 21 та 28 діб опіювального впливу в багатьох хондроцитах перехідної та базальної зон виявили структурні незворотні дезорганізаційні зміни, а також були присутні поодинокі клітини з явищами апаптозу. У перехідній зоні локалізуються хондроцити, які зазнають “темно-клітинної загибелі”. Через 35 та 42 діб експериментального опіювального впливу в хондроцитах перехідної зони процеси мали характер наростаючих та агресивних хондродегенеративних змін. У результаті проведеного аналізу динаміки зміни структурних компонентів хрящового покриття колінного суглоба щурів після двотижневої відміни опіювального впливу на 56 добу експерименту на мікроскопічному рівні нами виявлено, що не відбувалося прогресування дистрофічно-

дегенеративних змін, також не відзначили вираженої репаративної регенерації хрящової тканини. Лакуни без хондроцитів зустрічались рідко. На ультраструктурному рівні впродовж двотижневої відміни через 56 діб відмічено деструктивно змінені хондроцити в проміжній та базальній зонах, які зустрічались рідше ніж у тварин, яким безперервно вводили налбуфін. Після двотижневої відміни через 56 діб експерименту морфометричні показники хрящів дистального відділу стегнової та проксимального відділу великогомілкової кісток щура мають різні тенденції впродовж перших термінів із загальною тенденцією до зменшення середніх значень. Після двох тижнів відміни ОВ, через 56 діб експеримента, усі параметри мали різке достовірне зменшення в порівнянні із показниками контрольної групи.

В працях Паньків М. В. [325-343] дослідження виконано на 127 статевозрілих, беспородних щурах–самцях масою 80–135 г, віком 4,5–7,5 місяців *virgo*.

На мікроструктурному рівні через 7 та 14 діб було виявлено початкові явища структурних змін з поступовим їх наростанням, що проявлялося у вигляді дегенеративних змін нотохондральних клітин драглистого ядра, а також розшарування колагенових волокон волокнистого кільця. У хондроцитах хрящових замикальних пластинок відзначали розвиток дистрофічних змін. В подальшому прогресували альтеративні зміни нотохондральних клітин драглистого ядра, а також деструкція колагенових волокон фіброзного кільця. Унаслідок розвитку некротичних змін кількість нотохондральних клітин у драглистому ядрі зменшувалась. Через 21 та 42 доби було встановлено, подальше наростання деструктивних змін. Унаслідок некротичних змін нотохондральних клітин у драглистому ядрі візуалізувались об'ємні безклітинні зони. У хрящовій тканині замикальних пластинок реєстрували виражені дистрофічні та некротичні зміни хондроцитів. Наростали виражені дегенеративні зміни у пульпозному ядрі. Унаслідок чисельних розривів колагенових волокон відзначали просочування

елементів драглистого ядра боно було зменшене та деформоване. Нотохондральні клітини зустрічались рідко. У вогнищах пошкодження волокнистого кільця відзначали появу ділянок мінералізації. Між розшарованими колагеновими волокнами волокнистого кільця зустрічались щілини та повздовжні тріщини. На основі проведеного морфометричного дослідження гістологічних препаратів структурних компонентів міжхребцевого диску щурів впродовж з 7 по 42 добу експериментального опіюданого впливу виявлено, що всі показники мали тенденцію до зниження, однак статистичної достовірності вона не мала. З огляду на тенденції значень товщини капсули ядра попередніх та наступних термінів таке різке потовщення може трактуватися як спорадичне. Наприкінці експерименту всі показники, за винятком товщини волокон задньої повздовжньої зв'язки, характеризувалися великою варіативністю товщини – спостерігалися як ділянки стоншення, так і ділянки набряку із різким потовщенням. У задній повздовжній зв'язці натомість спостерігалась деградація товстих волокон в глибині зв'язки. На ультраструктурному рівні з 7 по 42 добу виявлені ознаки, що характеризувалися розвитком помірних дегенеративних змін окремих нотохондральних клітин та хондроцитів. В подальшому прогресували явища деструкції цитоплазматичних відростків у хондроцитах. В цитоплазмі хондроцитів збільшувалась кількість вакуолей різного розміру. Реєстрували вогнищеве руйнування колагенових волокон. Поступово наростали альтеративні змін клітинних елементів драглистого ядра, що характеризувались розвитком некротичних змін нотохондральних клітин, а також хондроптозу хондроцитів. В подальшому зміни прогресували, що проявлялося утворенням у пульпозному ядрі безклітинних зон. Прогресували виражені зміни в структурних елементах драглистого ядра та волокнистого кільця. Переважна більшість хондроцитів та нотохондральних клітин зазнавала важких деструктивних, альтеративних та некротичних змін. На мікроструктурному рівні при відміні опіюданого впливу наприкінці 56 доби

було виявлено, що деструктивні зміни у структурних елементах міжхребцевого диска були присутні. Драглисте ядро було деформоване та зменшене в об'ємі, клітинні елементи у драглистому ядрі не візуалізувались. Колагенові волокна фіброзного кільця зруйновані а колагенові пластинки зазнавали значної деструкції. У зруйнованих елементах драглистого ядра значна частина хондроцитів зазнавала некротичних змін. В результаті морфометричного дослідження при відміні опіоїдного впливу добре видно динаміку, що проявлялась зменшенням розмаху всіх елементів «ящиків з вусами» (боксплотів). У групі відміни позитивним можна вважати лише зменшення ділянок із набряком ядра, що проявляється морфометрично зменшенням максимального значення, однак показники центральної тенденції залишаються значно меншими за контрольну групу, що також свідчить про переважання декомпенсаторних змін. На ультраструктурному рівні при відміні опіоїдного впливу наприкінці 56 доби було виявлено, виражені альтеративні зміни у нотохондральних клітинах та у переважній більшості хондроцитів. Більшість клітинних елементів драглистого ядра перебували на різних стадіях некрозу, а деякі хондроцити – хондроптозу. Ядро ущільнювалось, спостерігали конденсацію хроматину, фібрили колагенових волокон розташовувались нещільно, розшаровувались, розпадались та зазнавали лізису.

В працях Івасівки Х. П. [344-367] дослідження виконано на 127 статевозрілих, беспородних щурах – самцях масою 80–135 г, віком 4,5–7,5 місяців *virgo*.

На мікроструктурному рівні через 7 та 14 діб було виявлено початкові явища структурних змін з поступовим їх наростанням, що проявлялось вогнищевим руйнування колагенових волокон власної пластинки слизової оболонки надгортанника. У порожнині шлуночка гортані нагромаджувалась дрібнозерниста сітчаста еозинофільна маса. Епітеліальний пласт шлуночків гортані був збереженим. Дрібні венозні судини, а також капіляри власної

пластинки шлуночка гортані мали збільшені просвіти переповнені еритроцитами. У судинах власної пластинки слизової оболонки підголосникової ділянки розвивалась гіперемія, стази та периваскулярний набряк. Через 21 та 42 доби було встановлено, подальше наростання деструктивних змін. У ділянках нагромадження трансудату основна речовина власної пластинки слизової оболонки шлуночків гортані була просвітлена. Епітеліоцити глоткової частини надгортанника та шлуночка гортані зазнавали некротичних змін, рогова речовина розрихлювалась. Виявлено наростання альтеративних змін епітеліального пласту, посилення поліморфноклітинної інфільтрації, дисциркуляторні процеси в судинах власної пластинки слизової оболонки гортані. На основі проведеного морфометричного дослідження структурних компонентів впродовж з 7 по 42 добу експериментального опіювального впливу було виявлено, що на перших тижнях опіювального впливу спостерігається збільшення товщини слизової надгортанника із максимальним значенням вже на 7 добу – $(32,83 \pm 7,27)$ мкм, що пов'язане із розвитком альтеративних змін епітелію на гортанній поверхні. Таке потовщення спостерігається до 28 доби включно. На наступних термінах дослідження товщина слизової надгортанника зменшується, фактично, до значення контрольної групи із тенденцією до подальшого зменшення на заключному терміні експерименту. На ультраструктурному рівні з 7 по 42 добу були виявлені ознаки, що характеризувалися розвитком альтеративних змін епітеліальних клітин гортані, прогресування дисциркуляторних змін, що були найбільш виражені в судинах власної пластинки слизової оболонки шлуночків гортані а також деструкцію хондроцитів гіалінових та еластичних хрящів. Гемокапіляри власної пластинки слизової оболонки та підслизової основи, в ділянці шлуночків гортані та у підголосниковій ділянці, мали збільшені просвіти, переповнені еритроцитами з наростанням явищ трансудації. Відзначали розвиток дегенеративних змін ендотеліоцитів. У хондроцитах хрящової

тканини надгортанника прогресували дегенеративні зміни. Виявлено, гіперсекрецію келихоподібних клітин, фібрили колагенових волокон зазнавали фрагментації. У мієлінових нервових волокнах відзначали просвітлення, набряк та вакуолізацію аксоплазми та деформацію мієлінових оболонок. У цитоплазмі хондроцитів візуалізувались зерна глікогену та вакуолі, що були заповнені нейтральними жирами. На основі проведеної статистичної обробки показників оксидативного стресу крові щурів впродовж 7 доби достовірним було лише збільшення рівня глутатіону - пероксидази у порівнянні із контрольною групою до рівня $(19,82 \pm 2,35)$ ммоль/хв•мг. Наприкінці 14 доби з'явилась тенденція до зростання показників малонового діальдегіду, дієнові кон'югати, супероксид - дисмутаза та глутатіон пероксидаза. Схильність до зниження спостерігалась у показників церулоплазміну та каталази. Наприкінці 21 доби достовірним у порівнянні із контрольною групою було зростання дієнових кон'югатів $((48,16 \pm 9,07)$ мкмоль /л), супероксиддисмутази $((48,48 \pm 4,16)$ %) та глутатіонпероксидази $((23,15 \pm 1,66)$ ммоль/хв•мг) та зниження церулоплазміну $((275,00 \pm 16,32)$ у. о.). Наприкінці 28 доби не підтвердилось статистично лише зниження рівня каталази до $(5,04 \pm 0,72)$ ммоль/хв•мг. Наприкінці 35 та 42 діб – всі біохімічні показники піддослідних тварин продовжили динаміку, виявлену на попередніх термінах і досягли своєї максимальної різниці, протягом досліджу, у порівнянні із контрольною групою. На мікроструктурному рівні при відміні опіоїдного впливу наприкінці 56 доби виявлено, що виражені зміни реєстрували в епітелії базальної частини гортанної поверхні надгортанника, а також у судинах та основній речовині власної пластинки слизової оболонки шлуночків гортані. У інших ділянках гортані відзначали зменшення інтенсивності патологічних змін, що були виявлені у тварин дослідних груп, яким щоденно, без відміни, вводили налбуфін. Зменшення морфометричних показників наприкінці 56 доби до рівня контрольної групи, можна трактувати як прояв декомпенсації

та розвиток дистрофічних змін слизової. Це припущення корелює із потовщенням слизової надгортанника у підгрупі відміни на 42 добі до значення ($32,29 \pm 7,03$) мкм, що вказує на можливість відновлення слизової після тривалого введення опіюду. Наприкінці 56 доби на ультраструктурному рівні констатували розвиток альтеративних процесів в епітеліюцитах та хондроцитах гортані. Реєстрували дисциркуляторні процеси у судинах власної пластинки слизової оболонки та підслизової основи гортані. В просвіті окремих гемокапілярів локалізувались агрегати еритроцитів та дрібнозернисті маси. Некротичні зміни розвивались в стовпчастих епітеліюцитах слизової оболонки підголосникової ділянки. Статистична обробка показників оксидативного стресу крові наприкінці 56 – ої доби – виявила, що всі показники мали частково зворотню динаміку порівняно із попередніми термінами. Спостерігалось зниження значень малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, супероксид – дисмутази, глутатіону – пероксидази і збільшення рівнів церулоплазмину та каталази. При цьому тільки малоновий діальдегід за динамікою зміни наблизився фактично до показника контрольної групи і становив ($6,00 \pm 1,21$) нмоль/мл ($p = 0,17$).

В працях Фіка В. Б. [368-406] дослідження виконано на 308 статевозрілих, білих, беспородних щурах–самцях масою 160–270 г, віком 4,5–7,5 місяців *virgo*.

На ранніх термінах (2-4 тижні) опіюдного впливу мікроскопічно виявляли потовщення епітелію ясен, дезорганізацію колагенових волокон та набряк сполучної тканини. Субмікроскопічно встановлено реорганізацію клітинного складу епітелію ясен, періодонту та повнокров'я судин. У віддалені терміни (6-8 тижні) мікроструктурні зміни характеризувалися стоншенням і ерозуванням епітелію ясен, мезенхімною дистрофією та порушенням мікроциркуляції. На ультраструктурному рівні виявляли зміни ядер і цитоплазми клітинних компонентів пародонта, фрагментацію колагенових волокон періодонту, «сладж-феномен». На пізніх термінах (10-

12 тижні) встановлено структурну реорганізацію компонентів пародонта, яка проявлялася прогресуванням дистрофії, некротичними змінами та судинними розладами системного характеру. Субмікроскопічно в епітеліоцитах виявляли ознаки розвитку парціального некрозу, акантолізу, спонгіозу, а також руйнування волокон періодонту та дилатації просвіту судин. На ранніх термінах дії опіюда (4 тиждень) достовірно збільшувалися показники товщини епітелію вільної частини ясен у 1,2 раза, епітелію борозни у 1,1 раза, діаметр капілярів у 1,1 раза і венул у 1,3 раза, а також зменшувалася висота сполучнотканинних сосочків та діаметр артеріол однаковою мірою у 1,2 раза ($p < 0,05$), що відображало порушення динамічної рівноваги геморула. У віддалені терміни (8 тиждень) достовірно зменшувалися значення товщини епітелію вільної частини, ясенної борозни та висоти сполучнотканинних сосочків відповідно у 1,2; 1,4 і 1,5 раза, а діаметри артеріол і капілярів збільшувалися у 1,2 раза та венул у 1,4 раза ($p < 0,05$). На пізніх термінах дії опіюда зберігалася тенденція достовірного зменшення показників товщини епітеліального шару та висоти сосочків, а також збільшення діаметрів просвітів судин, що створювало умови застійних явищ, розвитку гіпоксії та хронізації процесу. Через 6 тижнів досліду за умов 2-тижневої дії опіюда та його відміни упродовж 4 тижнів виявляли нерівномірне потовщення епітелію ясен, помірний набряк і кровонаповнені судини, дезорганізацію сполучної тканини. Ультраструктура клітин пародонта незначно порушувалася. Через 10 тижнів експерименту за умов 6-тижневої дії опіюда та його 4-тижневої відміни відмічали стоншення епітелію, мезенхімну дистрофію та судинні розлади. Субмікроскопічно встановлено виражені зміни у клітинних компонентах пародонта, що створювало передумови рецидивування процесу. При дії опіюда упродовж 2 тижнів та після його 4-тижневої відміни середні значення товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалися у 1,2 раза та епітелію борозни і висоти сосочків у 1,3 раза, а діаметри судин, однаковою мірою

зменшувалися у 1,2 раза порівняно з 6-тижневою дією опіюїда ($p < 0,05$). При 4-тижневій відміні опіюїда, який вводили упродовж 6 тижнів, лише показник епітелію ясенної борозни достовірно збільшувався, а діаметр венул зменшувався, однаковою мірою у 1,1 раза, у порівнянні з відповідними значеннями тварин при 10-тижневому введенні опіюїда ($p < 0,05$). Через 6 тижнів експерименту, який передбачав введення опіюїда упродовж 2 тижнів та застосування пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміні опіюїда, відмічався найсприятливіший вплив препаратів на морфо-функціональний стан тканин пародонта, ультраструктурна організація наближалася до норми. Коригуючий вплив лікарськими засобами на тлі 6-тижневої дії опіюїда сприяв відносній нормалізації морфологічної організації пародонта, відмічали ознаки регенерації епітелію та ангіогенезу у сполучній тканині. Субмікроскопічні зміни були незначними, простежувалася певна динаміка відновлення клітин. Через 10 тижнів досліду за умов введення опіюїда упродовж 6 тижнів, застосування пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміні опіюїда спричиняло протекторну дію на тканини пародонта, зумовлювало загоєння виразок, явища ангіогенезу та зменшення проявів набрякового процесу. Субмікроскопічно виявляли ознаки регенерації епітелію, незначне ушкодження цитоплазми і ядер клітин. Застосування пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 10-тижневої дії опіюїда потенціувало стабілізуючий ефект та мало ознаки слабо позитивної динаміки морфологічної реорганізації тканин пародонта на мікро- і ультраструктурному рівнях. Через 6 тижнів експерименту, який передбачав введення опіюїда упродовж 2 тижнів та застосування медикаментозної корекції на тлі 4-тижневої відміні опіюїда, встановлено достовірне збільшення показників товщини епітелію вільної частини ясен у 1,2 раза та епітелію борозни і висоти сосочків – у 1,3 раза та зменшення значень діаметрів гемомікросудин, однаковою мірою у 1,2 раза, порівняно з аналогічними показниками у тварин при 6-тижневому введенні опіюїда без

застосування його відміни та медикаментозної корекції ($p < 0,05$). Використання медикаментозної корекції на тлі 6-тижневого опіюючого впливу призводило до відновлення товщини епітелію різних частин слизової оболонки ясен на тлі нормалізації мікроциркуляції. Через 10 тижнів досліду за умов введення опіюючого упродовж 6 тижнів та застосуванні пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміни опіюючого встановлено, що середні значення товщини епітелію вільної частини достовірно збільшувалися у 1,1 раза, епітелію борозни і висоти сосочків, однаковою мірою збільшувалися у 1,2 раза, а діаметри артеріол і капілярів достовірно зменшувалися у 1,1 раза та венул – у 1,2 раза ($p < 0,05$), у порівнянні з аналогічними значеннями при 10-тижневому введенні опіюючого без застосування його відміни та медикаментозної корекції. Застосування пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 10-тижневого опіюючого впливу, запобігало прогресуванню запального процесу в пародонті, що підтверджувалося частковим відновленням якісних і кількісних показників мікроциркуляції та збільшенням товщини епітелію ясенної борозни і висоти сосочків.

В результаті проведеного нами аналізу наукової літератури нам не було виявлено робіт які детально та систематично висвітлюють питання, що стосуються зміни у різних тканинах органа зору зокрема у шарах сітківки на тлі субхронічного та хронічного експериментального опіюючого впливу. Зважаючи на це, перед нами була поставлена низка конкретних завдань з вирішення проблеми, що стосується:

- з'ясувати механізм розвитку деструктивних змін у шарах сітківки при хронічному опіюючому впливі на мікро – та ультраструктурному рівнях;
- встановити роль судинного компоненту у процесі порушення кровопостачання шарів сітківки при впливі опіюючого та його вплив на розвиток та прогресування дисциркуляторних змін з подальшим впливом на порушення клітинної стратифікації шарів сітківки при експериментальному опіюючому впливі;

- вивчити динаміку зміни показників коагуляційного гемостазу та показників оксидативного стресу та їх вплив на структурну реорганізацію клітинного компоненту шарів сітківки при хронічному опіоїдному впливі;
- встановити зміни діаметру капілярів сітківки на різних термінах експериментального опіоїдного впливу та вивчити динаміку зміни його діаметру при корекції у субхронічний та хронічний періоди корекції;
- провести порівняльний аналіз корекції змін у шарах сітківки у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіоїдного впливу з паралельним аналізом показників коагуляційного гемостазу та оксидативного стресу з метою з'ясування найбільш оптимального періоду для процесів корекції негативного впливу опіоїдного анальгетика на структурну реорганізацію у шарах сітківки.

Враховуючи особливості впливу опіоїдів на структуру шарів сітківки наше дослідження є актуальним і вирішує проблему розвитку механізмів опіоїдної ретинопатії та стабілізації цього процесу при проведенні корекції у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіоїдного впливу.

Вважаємо, що вивчення морфологічних змін у шарах сітківки, які будуть відтворені завдяки експериментальному хронічному опіоїдному впливові з проведенням подальшої корекції цих змін на ранніх та пізніх термінах є важливим науковим дослідженням, що вирішує важливу наукову проблему щодо запобіганні розвитку на ранніх та стабілізацію розвитку на пізніх термінах опіоїдної ангіонейроретинопатії на тлі субхронічного та хронічного експериментального опіоїдного впливу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал дослідження

Дослідження виконане на 366 статевозрілих, безпородних, щурах-самцях, масою 160-270 г, віком 4,5-7,5 місяців. Матеріал для дослідження представлений препаратами очей, судинна система яких ін'єкована рентгеноконтрастною масою, розчином туші, некроптатами для проведення досліджень шарів сітківки на мікро- та ультраструктурному рівнях. Матеріал для проведення морфологічного дослідження норми забирався під контролем біохімічних показників крові (малоновий діальдегід, дієнові кон'югати, церулоплазмін) та гематологічних показників крові (підрахунок кількості тромбоцитів, протромбіновий час, протромбіновий індекс, час рекальцифікації стабілізованої крові, загальний фібриноген, визначення гемоглобіну, гематокритна величина). Характеристика матеріалу наведена у таблиці 2.1.

Усі тварини впродовж експерименту утримувались в стандартних умовах віварію і робота, що стосувалася їх утримання, догляду, маркування та інших маніпуляцій проводилася 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), а також у відповідності до положень ARVO (The Association for research in vision and ophthalmology) щодо використання тварин в офтальмологічних дослідженнях. 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 № 7 від 20.09.2021 року і протокол № 4 від 15 квітня 2024 року).

Таблиця 2.1 – Характеристика матеріалу та методів дослідження

Експериментальні групи тварин	Експериментальні підгрупи тварин	Ін'єкція судинного русла очного яблука тушшо, просвітлення оболонок, ін'єкція рентгеноконтрастною речовиною, рентгенографія	Біохімічне та гематологічне дослідження крові	Світлооптичне, електронно-мікроскопічне та морфометричне дослідження капіляру	Всього
		Препарування			
1	2	3	4	5	6
Інтактні щури (I група)	1	10	10	10	30
Щури на різних термінах впливу опію (II група)	2 (1 тиждень введення налбуфіну)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24
	3 (2 тижні введення налбуфіну)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24
	4 (4 тижні введення налбуфіну)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24
	5 (6 тижнів введення налбуфіну)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24
	6 (8 тижнів введення налбуфіну)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24
	7 (10 тижнів введення налбуфіну)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24
	8 (12 тижнів введення налбуфіну)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24
	9 (14 тижнів введення налбуфіну)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5	6
Опіодний вплив у субхронічний та хронічний періоди з подальшою відміною (III група)	10 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24
	11 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24
Щури у субхронічний та хронічний період впливу опіюду з паралельним введенням пентоксифіліну (IV група)	12 підгрупа 6 тижнів (2 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24
	13 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24
Щури у субхронічний та хронічний період впливу опіюду з подальшою відміною та наступною корекцією пентоксифіліном (V група)	14 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24
	15 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	–	16 (10 + 6 контроль)	8 (5 + 3 контроль)	24
Контролем слугували щури яким вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl.					
Усього :		10	234	122	366

Тварин для проведення дослідів ретельно відбирали. Кожну тварину оглядали, зважували та проводили маркування. Відібрану групу тварин утримували в окремій клітці на стандартному харчовому раціоні віварію. Ретельний огляд передбачав запобігання попаданню тварин з проявами внутрішньовіварійної інфекції у групу, яка передбачалася для забору матеріалу. Огляду підлягав стан сполучної оболонки (кон'юктива). Кон'юктива на момент забору матеріалу мала: блідо-рожевий колір, була помірно зволоженою без явищ патологічного ураження.

В роботі використано V експериментальних груп тварин: I – щури інтактні (I експериментальна група); II – щури на різних термінах впливу опію гострий, субхронічний та хронічний (II експериментальна група); III – щури у субхронічному та хронічному періодах опіюдного впливу з подальшою відміною (III експериментальна група); IV – щури у субхронічному та хронічному періодах впливу опію з одночасним введенням пентоксифіліну (IV експериментальна група); V – щури у субхронічному та хронічному періодах впливу опію з подальшою відміною та наступною корекцією пентоксифіліном (V експериментальна група).

Такий поділ тварин був обумовлений тим, що завдання дослідження передбачали з'ясування: 1) змін у шарах сітківки при впливі опію у гострий, субхронічний та хронічний періоди; 2) змін у шарах сітківки при опіюдному впливі у субхронічний та хронічний періоди з подальшою відміною опію; 3) змін у шарах сітківки на різних термінах впливу опію з одночасним введенням пентоксифіліну; 4) можливу протекторну та лікувальну дію у субхронічний та хронічний період впливу опію з подальшою відміною та наступною корекцією пентоксифіліном.

Загальна кількість тварин, що були використанні у досліді (366 щурів) розділили на 15 підгруп:

- 1) 15 інтактних щурів (норма);

2) 24 щури в період гострого впливу опію (1 тиждень введення налбуфіну);

3) 24 щури в період субхронічного впливу опію (2 тижні введення налбуфіну);

4) 24 щури в період субхронічного впливу опію (4 тижні введення налбуфіну);

5) 24 щури в період хронічного впливу опію (6 тижнів введення налбуфіну);

6) 24 щури в період хронічного впливу опію (8 тижнів введення налбуфіну);

7) 24 щури в період хронічного впливу опію (10 тижнів введення налбуфіну);

8) 24 щури в період хронічного впливу опію (12 тижнів введення налбуфіну);

9) 24 щури в період хронічного впливу опію (14 тижнів введення налбуфіну);

10) 24 щури 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з подальшою його відміною на 4 тижні);

11) 24 щури 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні);

12) 24 щури 6 тижнів (2 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну);

13) 24 щури 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну);

14) 24 щури 6 тижнів (2 тижні введення опію з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну);

15) 24 щури 10 тижнів (6 тижнів введення опію з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну).

Контролем слугували щури яким вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl. Загалом тривалість експерименту не перевищувала 14 тижнів. Наприкінці кожної серії експерименту проводили забір матеріалу. Терміни спостереження за експериментальними тваринами становили від 1 до 98 діб (табл. 2.1).

2.2 Методи дослідження

При виконанні експериментальної науково- дослідної роботи нами був використаний наступний комплекс методів дослідження: 1) препарування; 2) ін'єкція артеріального русла очного яблука (рентгенконтрастна суміш свинцевих білил); 3) ін'єкція судинного русла очного яблука за допомогою розчину туші; 4) посмертна рентгеновазографія; 5) просвітлення оболонок ока; 6) гістологічне дослідження (виготовлення гістологічних зрізів, світлова мікроскопія препаратів); 8) морфометрія капілярної ланки у шарах сітківки; 9) ультраструктурне дослідження; 10) гематологічні методи дослідження крові щурів (підрахунок кількості тромбоцитів, протромбіновий час (індекс), час рекальцифікації стабілізованої крові, загальний фібриноген, визначення гемоглобіну, показник гематокриту); 11) біохімічне дослідження крові (малоновий діальдегід, дієнові кон'югати, церулоплазмін); 10) біологічне моделювання хронічного опіоїдного впливу; 12) корекція проявів опіоїдної ангіоретинопатії пентоксифіліном; 13) статистична обробка результатів дослідження за допомогою програми EXCEL для Windows XP.

1. Препарування. Перед виконанням оперативного доступу для проведення посмертної ін'єкції судинної системи ока щурів рентгенконтрастною сумішшю свинцевих білил та туші, тварин виводили з експерименту за допомогою dietyлового ефіру. Препарування виконували для одержання доступу та підготовки магістральних судин заочеревенного простору (черевний відділ аорти та нижня порожниста вена). Препарування передньої черевної стінки починали з горизонтального надрізу над лобковим

симфізом. В подальшому лінію розрізу продовжували від лобкового симфіза у краніо- вентральному напрямку вгору до ділянки розташування клубово-реберних м'язів і далі розріз проводили до нижнього краю реберної дуги та закінчували у ділянці мечеподібного відростка грудини, після чого відкидали фартухоподібний клапоть передньої черевної стінки догори та фіксували затискачем. Після препарування передньої черевної стінки петлі тонкі кишки відводили вліво з метою оголення парієтальної очеревини, що вкриває задню стінку. Парієтальний листок очеревини обережно відсепарували і оголювали черевний відділ аорти та нижню порожнисту вену з подальшим проведенням їх мобілізації на відстані між діафрагмою і місцем відходження ниркових артерій. На каудальний відділ мобілізованої ділянки черевного відділу аорти накладали лігатуру вище ниркових артерій та перев'язували її. На передній стінці черевної аорти робили поздовжній розріз, через який випускали порцію крові (3–5 мл). У краніальний відділ мобілізованої ділянки черевної аорти вводили скляну канюлю і фіксували її лігатурою. Вільний кінець канюлі з'єднували гумовою трубкою зі шприцом та відтягували на себе поршень для евакуації повітря, яке могло потрапити під час препарування. Запропонований доступ збільшує можливість огляду магістральних судин заочеревинного простору та полегшує маніпуляції з ними. При проведенні препарування використовували запропоновану методику [407]. Після ін'єкції рентгеноконтрастною сумішшю [408] і розчином туші [409], та проведення рентгенографії здійснювали посмертну енуклеацію. Препарування очного яблука починали з нанесення двох горизонтальних розрізів від латерального та медіального кутів орбіти довжиною 0,5 см., потім за допомогою офтальмологічного пінцета проводили легкий натяг повіки з обережним відсепаруванням кон'юктиви. Після цього обережно пересікали м'язи очного яблука з метою його мобілізації і на завершення пересікали зоровий нерв з подальшою повною енуклеацією та фіксацією ока в 10 % розчині формаліну.

2. *Ін'єкція артеріального русла очного яблука (рентгенконтрастна суміш свинцевих білил)*. Ін'єкцію проводили 20,0 мл скляним шприцом, з'єднаним з канюлею до відчуття опору поршня шприца. Для заповнення артеріального русла щура при даному доступі використовували 15-25 мл рентгеноконтрастної маси. Після закінчення ін'єкції накладали лігатуру вище розрізу для запобігання витікання рентгеноконтрастної маси. При проведенні контрастної артеріографії використовували контрастний засіб для ін'єкції судин, що містив удосконалену рентгеноконтрастну речовину [408], розчинник та наповнювач. В якості рентгеноконтрастної речовини використовували свинцеві білила, розчинник – ефір, наповнювач – ацетон марки ОХЧ. Виявилось, що склад рентгеноконтрастної композиції є оптимальним у наступному співвідношенні компонентів, мас %: свинцеві білила (10–40), ефір (10–30), ацетон (решта). Композицію готували наступними способами:

I. 25 г свинцевих білил розтирали в ступці з 15 мл ефіру. До отриманої маси додавали при повільному помішуванні 60 мл ацетону. Отриману композицію профільтровували через фільтрувальний папір. Зберігали композицію у скляній ємкості з притертим корком.

II. 30 г свинцевих білил розтирали в ступці з 20 мл ефіру. До отриманої маси додавали при повільному помішуванні 50 мл ацетону. Отриману композицію профільтровували через фільтрувальний папір. Умови зберігання були ідентичні попереднім.

III. 40 г свинцевих білил розтирали в ступці з 30 мл ефіру. До отриманої маси додавали при повільному помішуванні 30 мл ацетону. Отриману композицію профільтровували через фільтрувальний папір. Умови зберігання були ідентичні попереднім.

Добрий результат дає ін'єкція артеріальних судин у три етапи різними порціями. Перша порція рентгеноконтрастної речовини була консистенції молока, друга порція – консистенції вершків, третя порція – консистенції

сметани. Порції вводили по чергові одна за одною, після чого на черевну аорту накладали лігатуру і проводили посмертне рентгеновазографічне дослідження судин очного яблука та орбіти щура.

3. *Ін'єкція судинного русла очного яблука за допомогою розчину туші.* Для приготування 100 мл ін'єкційного розчину до 50 мл туші рідкої чорної (ВАТ «Гамма») додавали до 50 мл молочних вершків 30 % і повільно перемішували до отримання однорідного розчину. Зберігали отриманий розчин у скляній ємності з притертим корком у холодильнику тільки упродовж тижня, оскільки у подальшому вона псується внаслідок вмісту у ній вершків. При проведенні посмертної ін'єкції використовували запатентовану ін'єкційну композицію [409]. Перед ін'єкцією розчином туші відтягували на себе поршень шприца для відсмоктування повітря, яке могло потрапити під час препарування. Через канюлю вводили попередньо приготовану та профільтровану суміш. Ін'єкцію проводили 20,0 мл скляним шприцом, з'єднаним з канюлею до відчуття опору поршня шприца. Для заповнення артеріального русла щура при даному доступі використовували 20 мл туші. Після закінчення ін'єкції накладали лігатуру вище розрізу для запобігання витікання контрастного розчину. Провівши ін'єкцію запропонованим розчином тварину залишали на 24 години у холодильнику при температурі 5 °С для кращої фіксації та сповільнення процесів розпаду (не допускаючи, однак до заморожування). Наступного дня забирали досліджуваний орган та вміщували у розчин гліцерину. Якість проведення посмертної ін'єкції ланок гемомікроциркуляторного русла контролювали мікроскопічно. Запропонований розчин під час проведення посмертної ін'єкції не призводить до порушення прохідності скляної канюлі, яку використовують при проведенні ін'єкції. Властивості розчину дають можливість нарізати препарат на мікротомі без травмування ножа мікротома і, після спеціальної обробки, досліджувати отриманий матеріал звичайним гістологічним методом. Описані вище методики посмертних ін'єкцій

дозволяють обійтися без дефіцитних препаратів та є технічно простими. Методика посмертної ін'єкції розчином туші дає можливість отримати препарати на яких візуалізуються не тільки судини ока великого калібру (центральна артерія сітківки, війкові артерії, кільцеві артерії райдужки), але й крайова петляста сітка рогівки, хоріокапіляри і вени (транскапілярно), а також проводити диференціювання артеріального, капілярного та венозного компонентів гемомікроциркуляторного русла очного яблука щурів. Після проведення посмертної ін'єкції у венозній ланці настає розрідження маси, що на просвітлених препаратах візуалізується більш світлим забарвленням, ніж у артеріальній частині гемомікроциркуляторного русла.

4. *Посмертна рентгеновазографія.* Після проведення посмертної ін'єкції сумішю свинцевих білил препарат промивали під проточною водою з метою усунення залишків рентгенконтрастної маси. Просушений препарат клали безпосередньо на плівку, обгорнену чорним папером і проводили рентгенографію без використання підсилюючого екрану у двох проекціях (бічній та аксіальній). Рентгенографію проводили апаратом Koch & Sterzel. Тип апарату – двопівперіодний, тип рентгенівської трубки – ДВ-100. Рентгенівську зйомку проводили при наступних параметрах: напруга на трубці – 70-80 кВ; сила струму – 100-110 мА; фокусна відстань – 60см; час експозиції – 35 сек. Рентгенівські знімки виготовлялись на рентгенографічній медичній плівці “КРОВЛЕКС ОРГС-4”. На основі посмертних рентгеноангіограм нами отримано дані про артеріальну систему ока щурів.

5. *Просвітлення оболонок ока.* Після проведеної посмертної ін'єкції судинної системи ока щура розчином туші ми поміщали тварину у холодильник на 1 добу. Далі проводили енуклеацію і очні яблука занурювали у суміш етилового спирту з гліцерином в пропорції 1:1 на дві доби. Через дві доби очні яблука розсікали вздовж екватора і занурювали в чистий гліцерин для просвітлення. Після проведеного просвітлення, препарати вивчали та фотографували в прохідному світлі під мікроскопом Meiji MT4300 LED з

об'єктивами х 4 та х 10, окуляр х 10. Отриманий матеріал зберігали у розчині гліцерину.

6. *Гістологічне дослідження* (виготовлення гістологічних зрізів, світлова мікроскопія препаратів). Забір матеріалу для гістологічного дослідження, фіксація по Буєну, забарвлення гематоксиліном та еозином, забарвлення азаном за Гейденгайном (1915 р.), проводили за загальноприйнятими методиками [410, 411]. Гістологічні препарати вивчали з використанням світлооптичного мікроскопа Meiji MT4300 LED з об'єктивами х 4 та х 10, окуляр х 10. Фотографували камерою Canon EOS 550D з перехідником MA150/50 та адаптером MA986 із збільшенням х 1.9 з використанням об'єктиву х 4.

7. *Електронномікроскопічне дослідження*. Забір матеріалу для ультраструктурного дослідження проводили у статевозрілих, безпородних, білих, щурів – самців масою 160-270 г. Перед забором матеріалу дослідної ділянки тварину виводили з експерименту з використанням диетилового ефіру. Після проведення посмертної енуклеації за допомогою леза перерізали око по лінії проходження лімба і брали біоптат задньої стінки ока який відразу ж занурювали у велику краплю 2,5 % – го розчину глутарового альдегіду, розведеного на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36) з цукрозою. Після цього знежиреним в ацетоні лезом вирізали смужки розміром 0,3×0,1×0,1см і швидко переносили їх в іншу краплю фіксуючого розчину цього ж складу, розміщеного на плитці зуболікарського воску, яка лежала на льодяній плиті. Зі смужок вирізали шматочки, тканинні блоки кубічної форми розміром 1мм³ і переносили у пробірки із фіксуючим розчином того ж складу на 1 годину при тому ж температурному режимі. Після цього промивали 3 рази по 5 хв. у 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36) з цукрозою. В подальшому тканинні блоки фіксували 2 % - ним розчином чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36) з додаванням цукрози впродовж 2 год на льодяній бані. Після цього їх відмивали буферним розчином цього ж

складу (3 свіжі порції по 15 хвилин у кожній). Для дегідратації і підготовки до просякнення водонерозчинними смолами відмиті від залишків фіксаторів тканинні блоки проводили через спирти висхідної концентрації і абсолютний ацетон. Схема проведення в розчинах етилового спирту: 40 % – три свіжі порції по 10 хвилин; 70 % – три свіжі порції по 10 хвилин; 96 % – дві свіжі порції по 20 хвилин). Схема проведення в ацетоні: ацетон марки “особливо чистий”(абсолютно чистий) – шість свіжих порції по 15 хвилин. Потім матеріал поміщали в суміш епоксидних смол епон-аралдіт. Склад водонерозчинного заливного середовища (смоли) містить епон 812 і аралдіт за A.Glauert [412]. Епон 812 – 5 мл; Аралдіт М – 3 мл; DDSA – 11 мл; Дибутілфталат – 0,4 мл; ДМП – 30–15 крапель.

Тканинні блоки занурювали в епон-аралдіт шляхом проведення через розчини зростаючої концентрації смоли (схема проведення: суміш ацетону і смоли у співвідношенні 3:1 – одна свіжа порція на дві години; суміш ацетону і смоли у співвідношенні 1:1 – одна свіжа порція на дві години; суміш ацетону і смоли у співвідношенні 3:1 – одна свіжа порція на дві години; чиста смола – одна свіжа порція на дванадцять годин при кімнатній температурі). Для кращого просякнення матеріал разом із сумішшю смола–ацетон ставили у гнізда електровертушки з 10 обертами на хвилину. Потім блоки тканин занурювали шляхом самовтоплення в епон-аралдіт, що знаходився в желатинових капсулах. Полімеризацію матеріалу проводили поетапно при температурі 36 – 45-60°C протягом 24 годин при кожному температурному режимі. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі УМТП – 2 за допомогою скляних ножів, виготовлених на приладі ССН – 1. Для дослідження відбирали зрізи сріблястого або ніжно–лимонного кольору. Зрізи контрастували спочатку в 2 %-ому розчині ураніл ацетату [413], а потім – цитрату свинцю [414]. Вивчення і фотографування матеріалу проводили за допомогою мікроскопа ПЕМ-100-01 (Україна) при прискорюючій напрузі 75 кВ і збільшеннях на екрані мікроскопа x1500– x40000.

8. *Морфометричне дослідження* (для встановлення діаметру капілярного компонента судинних сіток у шарах сітківки). Для проведення морфометричного аналізу капілярної ланки судинної системи сітківки щура здійснювали виміри їх внутрішніх діаметрів за допомогою окулярної мірної лінійки [415, 416]. Вимірювання діаметрів проводили на гістологічних препаратах. Дійсний діаметр (D) судин встановлювали за допомогою окуляра-мікрометра при збільшенні 8x1, 8x2, враховуючи ціну поділки (K). $D=d \times K$, де D – дійсний діаметр судини; d – замірний діаметр судини; K – коефіцієнт окулярної мірної лінійки. Ціну поділки в окуляр-мікрометрі (K) визначали за стандартною сіткою камери Горяєва. Згідно паспорта довжина сторони малого квадрата становить 50 мкм.

При збільшенні 8x1 ціна поділки (K) складає 100 мкм (0,1 мм) а при збільшенні 8x2 ціна поділки (K) складає 50 мкм (0,05мм).

9. *Гематологічні методи дослідження крові щурів* (підрахунок кількості тромбоцитів, протромбіновий час (індекс), час рекальцифікації стабілізованої крові, загальний фібриноген, визначення гемоглобіну, гематокритна величина).

а) Визначення кількості Тромбоцитів методом підрахунку у мазках крові.
Принцип методу: метод ґрунтується на підрахунку числа тромбоцитів у зафарбованих мазках крові на 1000 еритроцитів з розрахунком на 1 мкл (або 1 л) крові. Виходять із вмісту у цьому об'ємі кількості еритроцитів.

Реактиви: застосовують реактив 1 чи 2. 14 % розчин сульфату магнію або 2.6 % розчин етилендіамінтетраацетату натрію.

Хід дослідження: змішують кров з реактивом 1 чи 2. Для цього взятий капіляром Панченкова реактив до мітки «75» вносять у пробірку, потім додають кров, взяту тим же капіляром, до мітки «0». Вміст пробірки перемішують та готують тонкі мазки. Фіксують та зафарбовують по Романовському – Гімза упродовж 2 – 3 годин (при використанні реактива 1) та впродовж 30 – 45 хв (при використанні реактива 2). Коли мазки

підсихають їх мікроскопують за допомогою імерсійного об'єктива, підраховуючи кількість тромбоцитів у тонких місцях препарату (еритроцити повинні бути розташовані ізольовано). Тромбоцити у мазках виглядають у вигляді фіолетових округлих утворювань розміром 2–4 мкм з чітко видимою центрально розташованою зернистою частиною – грануломером та більш світлою периферичною незернистою зоною – гіаломером. Підрахунок проводять наступним чином: у кожному полі зору мікроскопа рахують число еритроцитів та тромбоцитів, пересуваючи мазок до тих пір, поки не буде підраховано 1000 еритроцитів. *Розрахунок:* кількість тромбоцитів на 1000 еритроцитів складає А %. Знаючи число еритроцитів у 1 мкл (у 1 л) крові, легко підрахувати кількість у 1 мкл крові (в 1 л) [417].

б) Протромбіновий час (протромбіновий індекс) (ПТЧ, ПТІ). Це варіант визначення часу рекальцифікації плазми з додаванням тканинного тромбопластину. Показник ПТЧ дозволяє оцінити стан зовнішнього шляху згортання крові, пов'язані з дефіцитом або дефектом фібриногену (фактор I); протромбіну (фактор II); проакцелерину (фактор V); проконвертину (фактор VII); X (фактор Стюарта – Прауера). На основі дослідження протромбінового часу розроблені одностадійні методи визначення факторів II, V, VIII. Протромбіновий індекс (ПТІ) – відношення часу згортання нормальної плазми до часу згортання плазми пацієнта, виражене у %. Підвищується при підвищенні згортання і схильності до тромбоутворення, а знижується при схильності до кровотеч.

Принцип методу: Визначення часу згортання плазми при додаванні тромбопластину та хлориду кальцію. *Реактиви:* 1–3,8 % розчин цитрату натрію або 1,34 % розчин оксалату натрію, 2–0,025 моль / л розчина хлориду кальцію, 3–1% суспензія тромбопластину. При недостатньо активному тромбопластині (подовжений тромбопластиновий час плазми крові донора) використовують 2 % суспензію.

Обладнання: 1– водяна баня на 37⁰ С, 2 – секундомір.

Матеріал для дослідження: Безтромбоцитарна плазма.

Хід дослідження: У пробірку наливають 0,1 мл плазми донора та 0,1 мл розчину тромбрпластину та ставлять пробірку на водяну баню. Через 1 хвилину туди ж додають 0,1 мл розчину хлориду кальцію, негайно вмикають секундомір та фіксують час утворення згустка. Дослідження повторюють та вираховують середній результат. Так само встановлюють час згортання досліджуваної плазми. Часто результати дослідження видають у вигляді протромбінового індекса, який являє собою виражене у відсотках відношення протромбінового часу досліджуваної плазми. Зменшення протромбінового індекса має таке саме значення як і подовження протромбінового часу [418].

в) Час рекальцифікації стабілізованої крові (плазми).

Загальнооціночною пробою на згортання стабілізованої крові (плазми) є реакція рекальцифікації, яка полягає у визначені часу згортання плазми (дослідження крові дають менш відтворюючі результати) після додавання до неї розчину хлориду кальцію оптимальної концентрації.

Принцип методу: Визначають час згортання тромбоцитарної плазми при додаванні оптимальної кількості хлориду кальцію.

Реактиви: 1. 1,34 % розчин оксалату натрію або 3,8 % цитрату натрію, 2. 0,025 моль/л (0,277 %) розчин хлориду кальцію. Розчиняють 277 мг висушеного до постійної маси хлориду кальцію у 100 мл дистильованої води або розводять 5 % розчином хлориду кальцію у 18 раз дистильованою водою. Для приготування 5 % розчину 5,2–5,5 г прокаленого на газовій горілці у фарфоровому тиглі хлорид кальцію розчиняють у 100 мл дистильованої води та з допомогою чутливого аерометра визначають відносну щільність розчину при 20 ° С. Якщо вона відрізняється від 1,040, то, додаючи сухий хлорид кальцію або дистильовану воду, доводять її до цієї величини. Відносна щільність 1,040 відповідає 5% розчину хлориду кальцію. 3. 0,85 % розчин хлориду натрію.

Обладнання: 1. Водяна баня на 37⁰ С. 2. Секундомір. *Матеріал для дослідження:* Тромбоцитарна маса.

Хід дослідження: У пробірку, встановлену на водяну баню, наливають 0,2 мл розчину хлориду кальцію та 0,1 мл 0,85% розчину хлориду натрію. Через 1 хвилину у пробірку вводять 0,1 мл плазми, негайно вмикають секундомір та відмічають час утворення згустка. Дослідження повторюють 2 – 3 рази та вираховують середній результат. Вкорочення часу рекальцифікації вказує на гіперкоагуляцію, подовження – на гіпокоагуляцію [419].

г) *Загальний фібриноген. Принцип методу:* Фібриноген згортається під впливом хлориду кальцію; згусток (фібрин) який утворився швидко висушують та зважують.

Реактиви:

1) 3,8 % розчин цитрату натрію; 2) 5 % рзчин хлориду кальцію (готують з висушеного до постійної маси при температурі 250–300⁰ С хлориду кальцію) : у мірну колбу місткістю 100 мл вносять 5 г хлориду кальцію, розчиняють 50–60 мл дистильованої води та доводять до мітки водою.

Хід дослідження: 3–5 мл крові, взятої з вени, заливають у мірну центрифужну пробірку, у яку попередньо вносять 0,5 мл 3,8 % розчину цитрату натрію. Шкляною паличкою змішують вміст пробірки та центрифугують 10 хв при 2000 об/хв. Потім прозору плазму відсмоктують пастерівською піпеткою і поміщають у пробірку, з якої беруть 1 мл плазми у аглютаційну пробірку; до плазми додають 0,1 мл 5 % розчину хлориду кальцію, вміст пробірки змішують шкляною паличкою, яку залишають у плазмі і негайно включають секундомір. Реєструють час згортання плазми (в нормі він дорівнює 7–15 хв). Фібрин, що утворився намотують на шкляну паличку. За допомогою беззольного фільтра фібрин знімають зі шкляної палички та ним же відтискають сироватку. Переміщуючи згусток по поверхні фільтра, його одночасно стискають доти, поки на папері у прохідному світлі не буде помітно слідів

вологи. Висушений фібрин моментально зважують на заздалегідь врівноважених торсійних вагах (точність 1 мг). В нормі маса згустку дорівнює 10–12 мг. З метою перерахунку концентрації фібриногену у грами на 1 л отриману речовину у міліграммах множать на експериментально встановлений кофіцієнт 0,222. У нормі концентрація фібриногену у плазмі крові коливається від 2 до 4 г/л. Концентрацію фібриногену коректно слід оцінювати у комплексі з іншими показниками згортання крові [420].

д) Визначення гемоглобіну гемоглобін-ціанідним методом.

Принцип методу: гемоглобін при взаємодії із гексаціанофератом (III) калію (червоною кров'яною сіллю) окислюється до метгемоглобіну, який утворює з ацетонціангідридом зафарбований геміглобінціанід, інтенсивність забарвлення якого пропорційна кількості гемоглобіну.

Обладнання: 1. Гемоглобінометр або спектрофотометр; 2. Фотоелектроколориметр. 3. Посуд: піпетки на 0,02 мл і 5,0 мл; пробірки; колба мірна на 1,0 л.

Реактиви: 1. Ацетонціангідрид—2 ампули по 0,5–0,4 г; 2. Гексаціаноферат калію—2 флакони по 200 мг; 3. Карбонат натрію—2 флакони по 1,0 г; 4. Стандартний розчин геміглобінціаніду.

Концентрація геміглобінціаніду в стандартному розчині виробництва фірми "РЕАНАЛ" /ВНР/ – 59,75 мг%, що відповідає при розведенні крові в 251 раз концентрації гемоглобіну в крові – 15 г%. Цей стандартний розчин відповідає міжнародному еталонному розчину геміглобінціаніду. Стандартний розчин зберігають в холодильнику при 4 °С в захищеному від світла місці.

Приготування реактивів: Загальну кількість реактивів розраховували на приготування 2 л трансформуючого розчину (400 аналізів). Використовуючи половину набору (по флакону кожного реактиву), готували 1,0 л трансформуючого розчину (200 аналізів). Трансформуючий розчин: вміст трьох флаконів 1, 2 і 3 кількісно переносили в мірну колбу і доводили дистильованою водою

до 1,0 л. Розчин був стабільний при зберіганні в посуді із темного скла при кімнатній температурі впродовж кількох місяців. При появі осаду або знебарвленні розчин стає непридатним до використання. Стандартний розчин геміглобінціаніду застосовували в нерозведеному вигляді.

Хід досліджу: 0,02 мл крові додавали до 5,0 мл трансформуючого розчину в пробірці (розведення в 251 раз) і добре перемішували. Через 10 хв. вимірюють на фотоелектроколориметрі при довжині хвилі 500 – 560 нм (зелений світлофільтр) в кюветі з товщиною скла 10 мм проти холостої проби (трансформуючого розчину), на спектрофотометрі при довжині хвилі 540 нм чи на гемоглобінометрі. Стандартний розчин вимірювали при тих же умовах, що і дослідну пробу.

Розрахунок вмісту проводили за формулою або за калібрувальним графіком.

$$Hb \text{ в } \text{г}\% = E_{ст} \div C \div K \div 0,001 ,$$

де $E_{оп}$ – екстинкція дослідної проби;

$E_{ст}$ – екстинкція стандартного розчину;

C – концентрація геміглобінціаніду в стандартному розчині (в мг%);

K – коефіцієнт розбавлення крові;

0,001 – коефіцієнт для перерахунку кількості гемоглобіну з мг% і г%.

Побудова калібрувального графіка: зі стандартного розчину готували розбавлення, як вказано в (табл. 2.2):

Таблиця 2.2 – Показники розведення стандартного розчину

Стандартний розчин (мл)	Трансформуючий розчин (мл)	Концентрація гемоглобіну (г%)
—	6	
2	4	
4	2	
6	—	

Колориметрували проти "холостої"¹ проби. [421].

е) Гематокритна величина яку визначають за допомогою центрифуги.

Принцип методу: центрифугування крові впродовж визначеного часу при постійній кількості обертів центрифуги з наступним визначенням результату за спеціальною шкалою.

Реактиви: антикоагулянти: гепарин–5 000 ОД/мл розводять дистильованою водою у співвідношенні 1 : 5.

Обладнання: 1. мікроцентрифуга МЦГ–8.2. капілярні трубки (у комплекті з центрифугою).

Хід дослідження: попередньо оброблений антикоагулянтом та висушений капіляр заповнюють кров'ю з (чи венозною) на $\frac{7}{8}$ довжини. З одного кінця пастою закривають капіляр. Поміщають у ротор центрифуги так, щоб закриті кінці капіляра впиралися у резинову прокладку та центрифугують 5 хвилин при 8 000 об/хв. По відрахунковій шкалі, що прикладається до центрифуги МЦГ – 8, визначають гематокритну величину.

Клінічне значення: показник широко використовується для висновків про ступінь анемії, при якій, як правило, відмічається його зниження (20–25 %). Виражене підвищення (55–65 %) характерно для еритремії, менш різке збільшення (50–55 %) спостерігається при симптоматичних еритроцитозах та гемоглобінопатіях [422].

10) Біохімічне дослідження крові (малоновий діальдегід, дієнові коньюгати, церулоплазмін).

а) Визначення вмісту малонового діальдегіду. Визначення Fe^{2+} –індукованого утворення ТБК-активних продуктів. Принцип методу полягає в тому, що при високій температурі в кислому середовищі МДА реагує з ТБК, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс з максимумом поглинання при 532 нм, з молярним коефіцієнтом екстинкції $1,56105 \text{ см}^{-1}\text{М}^{-1}$. Екстинкцію розчину визначали на спектрофотометрі СФ-56. Вміст ТБК-активних продуктів виражали мкмоль/мл. Для визначення кінцевого продукту ПОЛ –

МДА, 0,1 мл сироватки крові змішували з 10 мМ фосфатним буфером у 125 мМ КСІ і доводили об'єм до 8 мл. Потім додавали 0,5 мл 1 мМ розчину KMnO_4 (кінцева концентрація 0,06 мМ). Через 10 хв вносили 0,5 мл 10 мМ розчину FeSO_4 , через 5 хв. дослід припиняли. Температурний режим підтримувався у межах $+24\text{ }^\circ\text{C}$. Для зупинки реакції ПОЛ у пробірці додавали 1 мл 20 % розчину трихлороцтової кислоти і проводили реакцію з тіобарбітуровою кислотою – у пробу послідовно додавали 0,5 мл 1н HCl , 1 мл 0,7 % розчину тіобарбітурової кислоти, отриману суміш витримували у водяній бані при $95\text{ }^\circ\text{C}$ впродовж 20 хв. Після охолодження суміш центрифугували 10 хв. при 3000 об/хв. Оптичну густина та колір надосадової рідини визначали при довжині хвилі 532 нм на спектрофотометрі “СФ-56” порівняно з контрольною пробою, що не містила біологічного матеріалу. Концентрацію малонового діальдегіду виражали у нмоль/мл (г) [423].

б) Дослідження дієнових кон'югатів. До 0,2 мл плазми крові (0,2 мл гомогенату тканини) додавали суміш 2,0 мл ізопропілового спирту та 2,0 мл гептану. Реакційну суміш струшували впродовж 15 хв., та додавали 1,0 мл розчину хлористоводневої кислоти (рН 2,0) та 2,0 мл. гептану. Реакційну суміш ретельно перемішували та через 30 хв., після розшарування фаз, відбирали верхній гептановий шар і в ньому визначали оптичну густина при довжині хвилі 233 нм проти контролю. Як контроль використовували зразок, що містив 0,2 мл. води на відміну від дослідних зразків, що містили плазму крові. Концентрацію дієнових кон'югатів виражали у нмоль/мл (г) [424].

в) Дослідження вмісту церулоплазміну. У пробірку вносили 0,1 мл сироватки крові (0,1 мл гомогенату тканини). В одну з пробірок, яка служила контрольною, додавали 2 мл розчину фториду натрію (з метою інактивації ферментативної активності церулоплазміну) та додавали по 8 мл ацетатного буферного розчину і по 1 мл розчину парафенілендіаміну. Реакційну суміш струшували та поміщали на годину на водяний огрівник з температурою $+37\text{ }^\circ\text{C}$. Після завершення інкубації до зразків, за винятком контрольного,

вносили по 2 мл розчину натрію фториду. Після ретельного перемішування дослідні зразки поміщали в холодильник на 30 хв. при температурі +4 °С. Оптичну густина визначали фотокалориметрично при довжині хвилі 530 нм в кюветі з шириною шару 10 мм. Одержані результати порівнювали з даними контрольного зразка. Величину концентрації церулоплазміну визначали в мг/л [425].

11) *Біологічне моделювання хронічного опіоїдного впливу.* Спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу здійснювали таким чином. У ході постановки експериментальної моделі хронічного опіоїдного впливу використовували білих, безпородних, статевозрілих щурів (самців) в кількості 366 тварин, з початковою масою 160 г, віком 4,5-7,5 місяців. Ін'єкції препарату «Налбуфін» проводили дом'язево щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу (10–11 година ранку) впродовж 98 діб (14 тижнів). Кожних два тижні ін'єкції препарату «Налбуфін» збільшували до максимальної разової дози у послідовності, що наведена у (табл. 2.3).

Для одноразового введення, згідно з інструкцією препарату, використовували середню разову дозу, яку визначали з урахуванням середньої ваги тварин піддослідної групи. Зважування тварин виконували 1 раз на два тижні. З кінця 6 доби введення опіоїдного наркотичного препарату «Налбуфін» у щурів з'явилась «поза бійця», з кінця 12 доби у тварин зберігалась «поза бійця» і додалось відчуття спраги, під кінець 15 доби тварини погано їли та були апатичні, з початку 25 доби через 15–20 хвилин з моменту введення препарату у щурів з'являлась агресивна хаотична поведінка, в останні доби експерименту тварини проявляли знижену рухову активність, апатію, зниження апетиту.

Для моделювання опіоїдного впливу використовували модель [426]. Запропонований спосіб дав змогу змодельовати хронічний опіоїдний вплив – стан, що проявлявся змінами поведінкових реакцій тварин, та отримати дані,

що підтверджують порушення морфологічних структур на фоні довготривалого впливу препарату.

Таблиця 2.3 – Введення максимальної разової дози препарату «Налбуфін» експериментальним тваринам

Показник	Тижні							Формули розрахунків
	0 – II	III- IV	V-VI	VII-VIII	IX-X	XI-XII	XIII - XIV	
Середня вага щура (Мсер.) г.	160	200	190	230	255	270	270	$M_c = \frac{M_1 + M_2 + M_n}{n}$ М – вага тварини n – кількість тварин
Доза (Д) мг/кг	0,212	0,225	0,252	0,260	0,283	0,3	0,45	Зростаючі середні терапевтичні дози
Введеної сухої речовини Налбуфін	0,034	0,045	0,048	0,059	0,072	0,081	0,081	$M_{сер.}(кг) \times Д (мг)$
Об'єм для щура на 100 мл	0,34	0,45	0,48	0,59	0,72	0,81	0,81	$V_{100} = \frac{M_c \times Д \times 100}{10}$
Об'єм для щура на 50 мл	0,17	0,22	0,24	0,3	0,36	0,4	0,4	$V_{50} = \frac{M_c \times Д \times 50}{10}$
Примітка. 1 ампл. (1 мл) Налбіфіну містить 10 мг сухої речовини.								

12) *Корекція проявів опіоїдної ретинопатії пентоксифіліном.*

Поставлене завдання досягається тим, що у способі моделювання впливу пентоксифіліну на морфофункціональний стан тканин та органів при тривалому введенні терапевтичних доз опію, що включає введення експериментальним тваринам опіоїдного наркотичного анальгетика у зростаючих дозах, згідно з корисною моделлю, експериментальним тваринам (щурам) вводили препарат «Налбуфін» дом'язово щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу протягом 96 діб (14 тижнів) з поступовим підвищенням доз кожних 2 тижні, що наведено у таблиці 2.3. Спосіб моделювання коригуючого та лікувального впливу пентоксифіліну на

морфофункціональний стан тканин та органів при тривалому введенні терапевтичних доз опіюїду здійснюють таким чином. З 14 дня експерименту (кінець 2 тижня) та з 42 дня експерименту (кінець 6 тижня) впродовж 28 днів (4 тижнів) експериментальним тваринам (щуром), що отримують опіюїд, вводять препарат «Пентоксифілін» дом'язово щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу (10 –11 година ранку) впродовж 70 діб (10 тижнів), як це вказано в (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Введення препарату «Налбуфін» та препарату «Пентоксифілін» експериментальним тваринам

Показники	0 – II тиждень	II- IV тиждень	IV-VI тиждень	VI-VIII тиждень	VIII-X тиждень
Вага щурів, г	160	200	190	230	255
Доза препарату «Налбуфін», мг/кг	0,212	0,225	0,252	0,260	0,283
Об'єм 0,02% розчину препарату налбуфін мл	0,17	0,225	0,24	0,3	0,36
Доза препарату «Пентоксифілін», мг/кг	-	2,857	2,857	2,857	2,857
Об'єм 0,2% розчину препарату пентоксифілін, мл	-	0,29	0,27	0,33	0,36

У запропонованому способі прослідковується динаміка морфологічних змін органів та тканин експериментальних тварин (щурів), що тривало отримують опіюїдний анальгетик, при дії терапевтичних доз пентоксифіліну на різних термінах введення опіюїду. Препарат «Пентоксифілін» – це препарат, що належить до групи вазодилатуючих середників, спазмолітичний середник із групи пуринів. Міжнародна і хімічна назва: pentoxifylline; 3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-3,7-дигідро-1Н-перин-2,6-діон). Виробник Дарниця

ЗАО (Україна, Київ) № Регістрації посвідчення: UA/4041/02/01, ампули по 5,0 мл 2% розчину.

У ході постановки експериментальної моделі коригуючого та лікувального впливу пентоксифіліну на морфофункціональний стан тканин та органів при тривалому введенні терапевтичних доз опіюду використовували білих нелінійних статевозрілих щурів (самці), з початковою масою 160 г, віком 4,5- 6,5 місяців. Для одноразового введення препарату «Налбуфін», згідно з інструкцією препарату, використовували середню разову дозу (від 0,212 мг/кг до 0,283 мг/кг), яку визначали з урахуванням середньої ваги тварин піддослідної групи. Розчин для ін'єкцій готували наступним чином. Ампулу налбуфіну (1 мл, що містить 10 мг) розводили у 50 мл 0,9 % хлориду натрію, отримуючи 0,02 % розчин налбуфіну.

Для одноразового введення препарату «Пентоксифілін», згідно з інструкцією препарату, використовували середню разову дозу (2,857 мг/кг), яку визначали з урахуванням середньої ваги тварин піддослідної групи. Розчин для ін'єкцій готували наступним чином. Ампулу пентоксифіліну (2 % р-н 5 мл, що містить 100 мг) розводили у 50 мл 0,9 % хлориду натрію, отримуючи 0,2% розчин пентоксифіліну.

За допомогою запропонованого способу було змодельовано коригуючий та лікувальний вплив пентоксифіліну на морфофункціональний стан тканин та органів при тривалому введенні терапевтичних доз опіюду – отриманно дані, що підтверджують вплив пентоксифіліну на викликані довготривалим впливом опіюду порушення морфологічних структур.

13) Статистична обробка результатів дослідження (показників коагуляційного гемостазу, ступеня оксигенації, біохімічних показників оксидативного стресу крові та внутрішнього діаметру капіляра)

На першому етапі статистичного аналізу всі отримані результати досліджень показників коагуляційного гемостазу, ступеня оксигенації,

біохімічних показників оксидативного стресу крові та внутрішнього діаметру капіляра сітківки тварин проходили перевірку на нормальність із використанням критерію Шапіро-Уїлка. За результатами обрахунку цього критерію, а також беручи до уваги малий об'єм вибірок та дискретний характер частини даних через особливості лабораторних методик, що було використано для отримання цих даних, для статистичного аналізу даних застосовано непараметричні критерії. Дані подано у форматі Me [25 %; 75 %], де Me—медіана (50-й центиль), 25%—перший кuartиль (25-й центиль), 75%—третій кuartиль (75-й центиль) [427]. У таблицях додатково зазначалися мінімальне та максимальне значення вибірки. Для графічного представлення було використано боксплоти (ящики з вусами), центральна лінія яких позначала медіану, межі ящика—кuartилі, вуса –1,5 діапазон від відповідного кuartиля а точки – викиди (значення, що лежать поза 1,5 діапазоном) [428]. А також, для визначення достовірності різниці між групами було використано непараметричний критерій Н Краскела-Уолліса для трьох та більше незалежних груп із подальшим пост-хок аналізом із використанням тесту Дана (Dunn's test). З метою кращої загальної інтерпретації отриманих даних та порівняння різних показників крові тварин в динаміці експерименту було використано лінійні графіки десятичних логарифмів значення медіан показників.

Для проведення статистичних обрахунків та створення графіків було використано програмне забезпечення R v 4.0.3 та RStudio v 1.2.5042 [429, 430, 431]. Для оформлення графіків та таблиць було використано електронні таблиці Excel з пакету MS Office 2010.

РОЗДІЛ 3

МОРФОЛОГІЧНА ОРГАНІЗАЦІЯ ТА КРОВОПОСТАЧАННЯ ШАРІВ СІТКІВКИ ОЧНОГО ЯБЛУКА ЩУРА НА МАКРО-, МІКРО- ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНОМУ РІВНЯХ В НОРМІ

3.1 Морфологічна організація джерел кровопостачання сітківки щура на макро– та мікрорівні в нормі

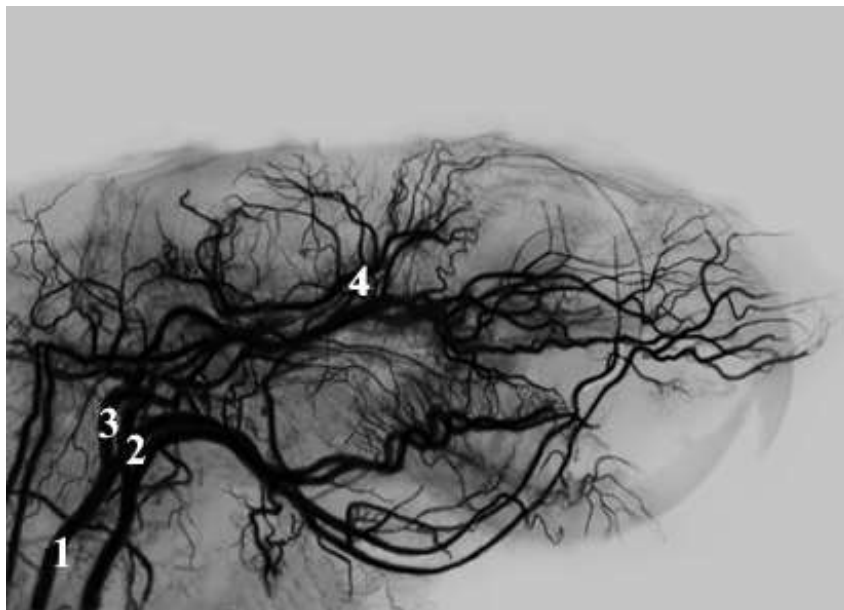
В результаті проведенго дослідження очних яблук 20 статевозрілих безпородних щурів, з використанням комплексу морфологічних методів, нами встановлено ряд нових даних про будову його артеріального русла в нормі.

На основі отриманих нами посмертних рентгеноангіограм артеріальної системи щура у бічній проекції, з використанням рентгеноконтрастної маси та препарування судин голови щурів було встановлено, що васкуляризація ока та сітківки щура на макрорівні здійснюється гілками, які відходять від внутрішньої сонної артерії (ВСА) (*a. carotis interna*), яка, своєю чергою відгалужується від загальної сонної артерії (ЗСА) (*a. carotis communis*) (рис. 3.1).

ВСА (*a. carotis interna*), відходить від ЗСА поблизу каудального кінця щитоподібної залози. Основний напрямок ходу ВСА співпадає з напрямком ходу ЗСА. Після відгалуження ВСА вона прямує в глибину та проходить вздовж основи черепа. ВСА поділяється на дві частини: шийну (*pars cervicalis*), від якої відходить клиновидно– піднебінна артерія, та мозкову (*pars cerebralis*), від якої відходить каудальна сполучна артерія, серединна мозкова, ворсинчаста та ростральна артерії.

Клиновидно–піднебінна артерія (*a. sphenopalatina*) у щурів відгалужується в ділянці шийної частини ВСА та потрапляє у порожнину черепа крізь каудальний рваний отвір, через кам'янисто–барабанну щілину

виходить на поверхню і поділяється на криловидну та піднебінну частини. До гілок клиновидно–піднебінної артерії належать: підочна артерія, глоткова артерія, артерія криловидного каналу, очна артерія, низхідна піднебінна артерія, краніальна верхня коміркова артерія та клиновидно – піднебінна гілка.



Умовні позначки: 1 – загальна сонна артерія; 2 –зовнішня сонна артерія; 3 – внутрішня сонна артерія; 4 – очна артерія.

Рисунок 3.1 – Посмертна контрастна рентгеновазографія артеріальної системи голови щура в нормі. Бічна проекція. Зб. х 100

Очна артерія (a. ophthalmica) є гілкою піднебінної частини клиновидно – піднебінної артерії та бере свій початок у порожнині криловидного каналу. В подальшому через ростральний рваний отвір потрапляє у порожнину орбіти. В порожнині орбіти вона віддає наступні гілки: 1) гілки очного яблука; 2) центральну артерію сітківки (a. centralis retinae); 3) м'язові гілки (ramus muscularis); 4) слізну артерію (a. lacrimalis); 5) надочнаямкову артерію (ar.supraorbitalis); 6) решітчасту артерію (ar. ethmoidalis); 6) короткі та довгі задні війкові артерії (a. a. ciliares posteriores longi et breve). Кровоносні судини

сітківки формують судинне коло зорового нерва – *circulus vasculosus n. optici*, яке є сукупністю анастомозуючих між собою гілок коротких задніх війкових артерій та центральної артерії сітківки (ЦАС). В утворені цього анастомотичного утвору також приймають участь артеріоли (венули) сітківки: дорсомедіальні, вентромедіальні, латеродорсальні, вентролатеральні, а також дорсальні та вентральні артеріоли (венули) ділянки плями.

1) *Очна артерія*, що безпосередньо відходить від внутрішньої сонної артерії прямує до заднього полюсу очного яблука розташовуючись з боків від зорового нерва. Наблизившись до очного яблука очна артерія формує два стовбури: носовий війковий стовбур (*truncus ciliaris nasalis*) та скроневий війковий стовбур (*truncus ciliaris temporalis*). В подальшому кожний зі стовбурів поділяється на носову довгу задню війкову артерію (*a. ciliaris nasalis posterioris longa*) та носову коротку задню війкову артерію (*a. ciliaris nasalis posterioris brevis*) а також скроневу довгу задню війкову артерію (*a. ciliaris temporalis posterioris longa*) та скроневу коротку задню війкову артерію (*ar. ciliaris temporalis posterioris brevis*). Короткі війкові артерії безпосередньо є джерелами васкуляризації судинної оболонки ока і в подальшому беруть участь у васкуляризації сітківки зі сторони пігментного епітелію формуючи хоріоїдальний басейн васкуляризації зовнішніх шарів сітківки.

2) *Центральна артерія сітківки (ЦАС) (a. centralis retinae)*, проходить у товщі зорового нерва і потрапляє у порожнину ока в ділянці диску зорового нерва та розгалужується на гілки – верхню скроневу артеріолу сітківки (ВСАС) (*a. temporalis retinae superior*), верхню носову артеріолу сітківки (ВНАС) (*a. nasalis retinae superior*), серединну артеріолу сітківки (САС) (*a. medialis retinae*), нижню носову артеріолу сітківки (ННАС) (*a. nasalis retinae inferior*), нижню скроневу артеріолу сітківки (НСАС) (*a. nasalis retinae inferior*), які безпосередньо беруть участь у васкуляризації сітківки зі

сторони внутрішньої пограничної мембрани, формуючи ретинальний басейн васкуляризації внутрішніх шарів сітківки.

3) *М'язові гілки* (rami musculares) розгалужуються у м'язах очного яблука та беруть участь у формуванні дорзальної та вентральної передніх війкових артерій та артерії третьої повіки.

4) *Слізна артерія* (a. lacrimalis) головним своїм стовбуром скеровується у напрямку слізної залози. Від неї відходять гілки до обидвох повік. Друга гілка яка відходить від слізної артерії супроводжує шкірний нерв нижньої повіки.

5) *Надочноюмкова артерія* (a. supraorbitalis), прямує до м'язів та шкіри чола.

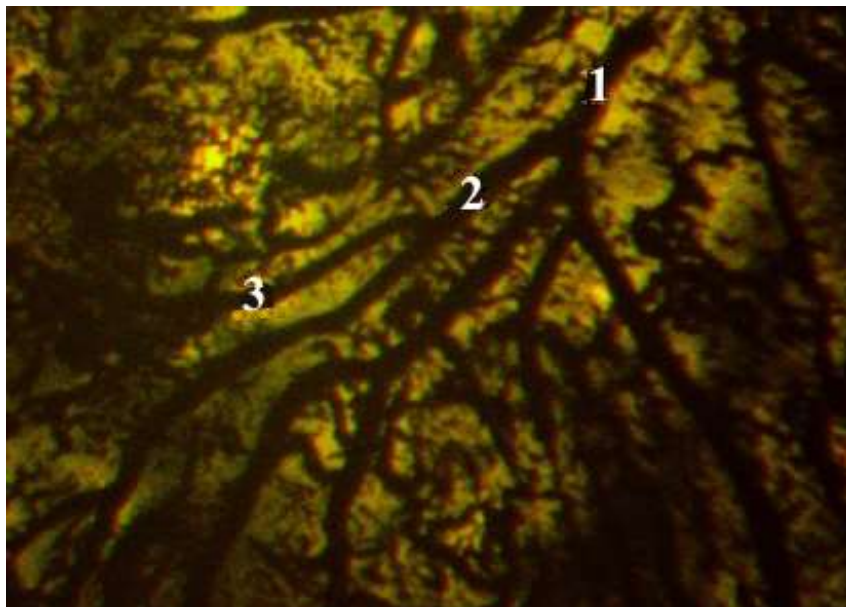
6) *Решітчаста артерія* (a. ethmoidalis), потрапляючи у носову порожнину бере участь у васкуляризації слизової оболонки носової перегородки та лабіринту решітчастої кістки. Таким чином, система внутрішньої сонної артерії (ВСА) у щура має ряд анатомічних особливостей, що відрізняє її від інших систем. Враховуючи розподіл зон васкуляризації ока щурів в нормі, основним джерелом кровопостачання сітківки є гілки очної артерії (a. ophthalmica). На мікрорівні васкуляризація сітківки щура здійснюється гілками ЦАС, що проходить в товщі зорового нерва і доходячи до його диска віддає гілки, які беруть участь у її васкуляризації.

Головні гілки які відгалужуються від ЦАС проходять від ділянки диска зорового нерва на периферію, залягаючи у товщі шару нервових волокон (рис. 3.2). До цих судин належать множинні артеріоли та венули сітківки: латеродорзальні, вентролатеральні, дорсомедіальні, вентромедіальні а також вентральні та дорзальні артеріоли та венули плями. Кожна гілка ЦАС дихотомічно поділяється, утворюючи артеріоли, відповідно першого, другого та третього порядку (рис. 3.3).



Умовні позначки: 1 – латеродорзальна гілка центральної артерії сітківки; 2 – вентролатеральна гілка центральної артерії сітківки; 3 – дорзомедіальна гілка центральної артерії сітківки; 4 – венстромедіальна гілка центральної артерії сітківки.

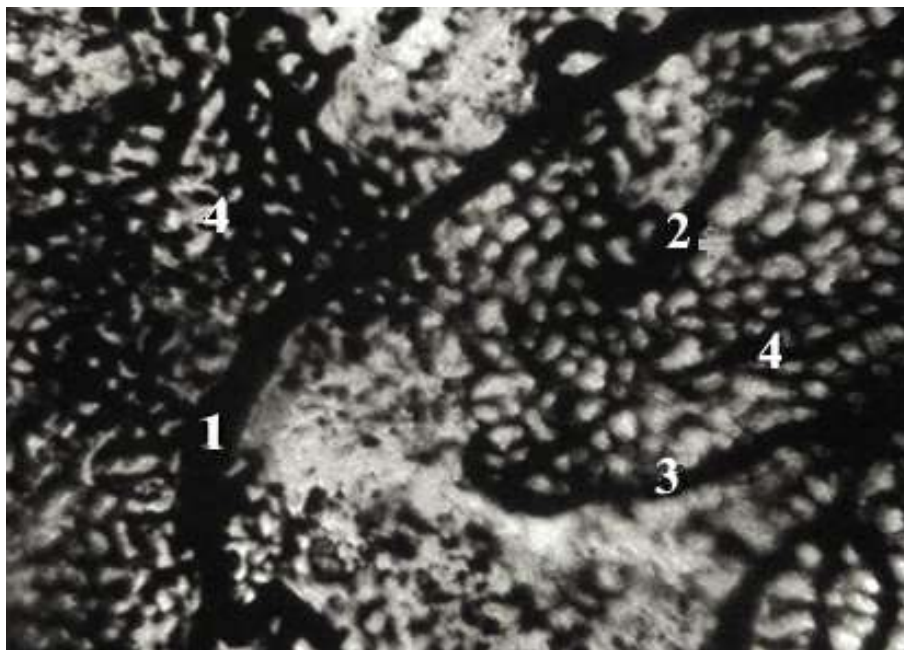
Рисунок 3.2 – Посмертна ін'єкція судин сітківки очного яблука щура в нормі. Зб. х 400



Умовні позначки: 1 – артеріола першого порядку; 2 – артеріола другого порядку; 3 – артеріола третього порядку.

Рисунок 3.3 – Посмертна ін'єкція судин дна очного яблука щура в нормі, (латеродорзальна гілка центральної артерії сітківки). Зб. х 400

Поблизу диску зорового нерва діаметр артеріол першого порядку дорівнює 80-100 мкм., в подальшому ці артеріоли дихотомічно поділяючись на артеріоли другого порядку діаметром 40-50 мкм., а артеріоли другого порядку біфуркують на артеріоли третього порядку, діаметром 10-20 мкм. Галузячись в подальшому артеріоли переходять у капілярну ланку, діаметр капілярів коливається в межах 4,0-9,0 мкм. Густа капілярна сітка прослідковується по всій площі сітківки (рис. 3.4).



Умовні позначки: 1 – артеріола першого порядку; 2 – артеріола другого порядку; 3 – артеріола третього порядку; 4 – поверхнева гемокапілярна сітка сітківки.

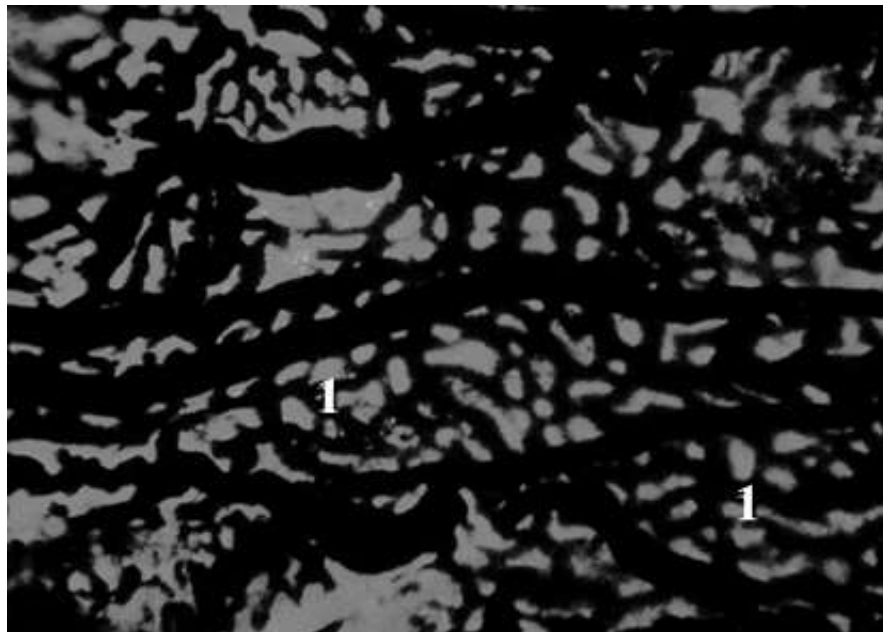
Рисунок 3.4 – Посмертна ін'єкція поверхневої гемокапілярної сітки сітківки очного яблука щура в нормі. Зб. х 400

У товщі шарів сітківки щура візуалізується дві капілярні сітки (поверхнева та глибока). Поверхнева капілярна сітка – локалізована у товщі шару нервних волокон і чітко прослідковується у всіх квандрантах поля

сітківки. Глибока капілярна сітка залягає між зовнішнім сітчастим та внутрішнім ядерним шарами.

Ці дві капілярні сітки за допомогою анастомозів з'єднуються між собою, формуючи тим самим морфологічне підґрунтя для компенсаторних механізмів. Довкола артерій сітківки виявлено безсудинні зони, які розташовуються симетрично по обидва боки від артеріоли.

Чим більше наближаються артеріоли до периферії, тим інтенсивніше прослідковується поступове зникнення глибокої капілярної сітки і домінує чітка візуалізація поверхневої сітки капілярів, які мають широкий діаметр (рис. 3.5). Капіляри поверхневого шару сітківки щура спрямовані радіально від зорового нерва у напрямку до межі заднього полюса сітківки.

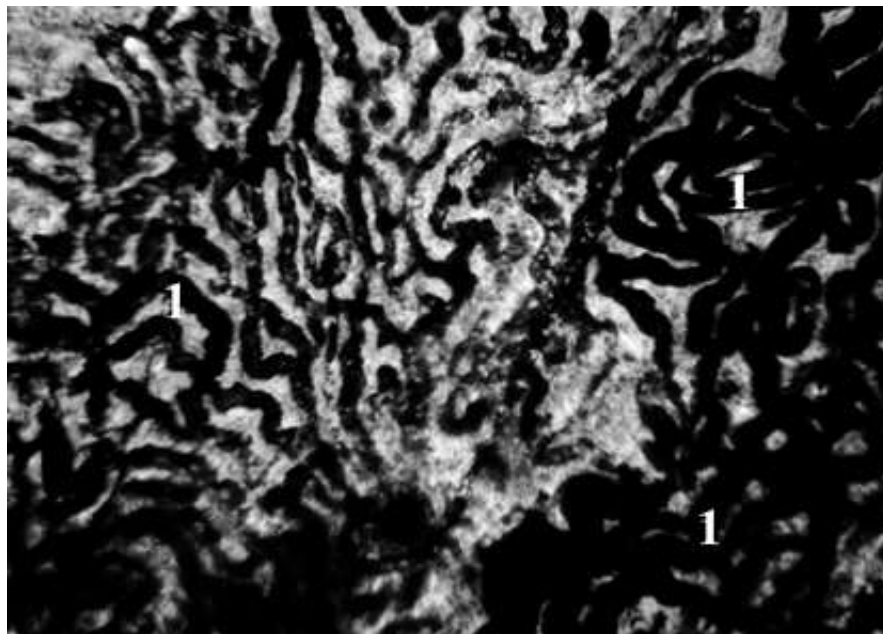


Умовні позначки: 1 – широкодіаметральна поверхнева капілярна сітка сітківки.

Рисунок 3.5 – Посмертна ін'єкція гемокапілярної сітки сітківки ділянки диску зорового нерва очного яблука щура в нормі. Зб. х 400

Капіляри перипапільної локалізації розташовуються на значній віддалі та рідко анастомозують між собою. Поступово занурюючись у більш глибокі шари сітківки, перипапільні капіляри переходять у венули. В ділянці диска зорового нерва сітківка містить ще одну сітку капілярів, розміщену найповерхневіше в товщі шару нервових волокон. Капіляри цієї ділянки локалізуються у радіальному напрямку.

Нами також було виявлено капілярну сітку у сітківці щура в нормі в ділянці жовтої плями. Петлі цих капілярів поліморфні, їх довжина є більшою у два рази від їх ширини і їх хід скерований за ходом галуження артеріол (рис. 3.6).



Умовні позначки: 1 – капілярна сітка ділянки жовтої плями.

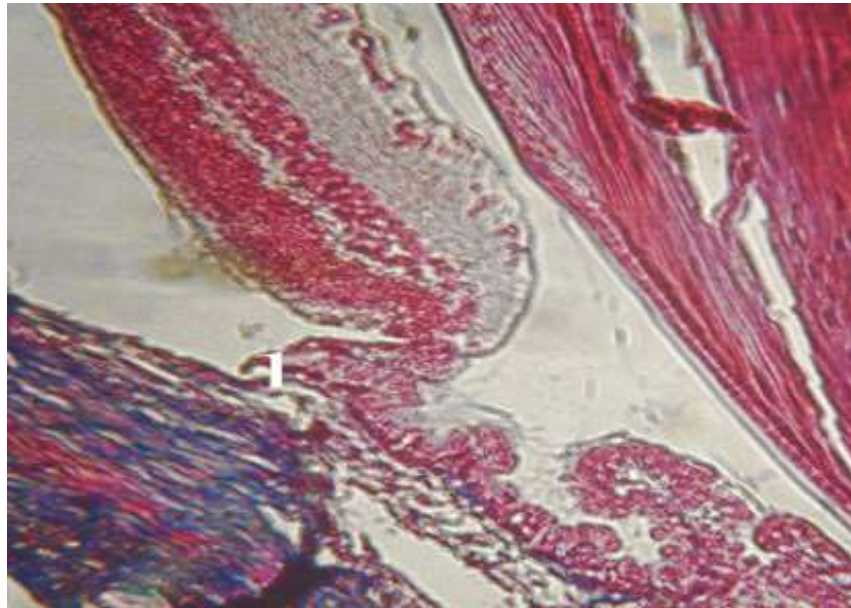
Рисунок 3.6 – Посмертна ін'єкція поверхневої перипапільної гемокапілярної сітки очного яблука щура в нормі. Зб. х 400

Ретинальна перипапільна капілярна сітка характеризується прямим напрямком ходу капілярів, вони мають значну довжину, серед них рідко зустрічається анастомозування і вони локалізовані в товщі поверхневих шарів нервових волокон сітківки.

3.2 Топографоанатомічна локалізація сітківки щура в нормі.

Сітківка – це внутрішня оболонка стінки очного яблука. При візуальному вивченні на енуклеюваному та розсіченому в проекції лімбу очного яблука вона виглядає як напівпрозора, драглистої консистенції субстанція. При огляді під бінокулярною лупою можна побачити сітку розташованих у товщі сітківки ретинальних судин. У сітківці ми виділили центральну та макулярну зону, крайову периферійну та середню зони. Макулярна зона виглядає більш темною, це зумовлено концентрацією меланіну у клітинах пігментного епітелію, фовеолярна ділянка більш світла, це зумовлено витонченням сітківки в ділянці макули. Товщина сітківки в центральній частині різко коливається в ділянці її меж, тут кількість рядів гангліонарних клітин зростає. Волокна аксонів гангліонарних клітин формують впродовж свого напрямку ходу дугоподібні вигини, беручи участь у формуванні папіломакулярного пучка, який в подальшому продовжується у зоровий нерв. При мікроскопічному дослідженні сітківки макулярна ділянка візуалізується по певному набору морфологічних ознак (косий напрямок волокон, потовщення гангліонарного шару та велика кількість паличок). Ділянку переходу сітківки у плоску частину війкового тіла називають зубчастою лінією. Для цієї ділянки характерним є різке витончення сенсорної частини сітківки, яка в подальшому переходить у непігментований шар ціліарного епітелію. Шари сітківки не візуалізуються, глія та клітини Мюлера заміщують нейрони, ВПМ потовщується та переходить у базальну мембрану ПЕ, формуючи замикаючу ділянку фіксації сітківки (рис. 3.7).

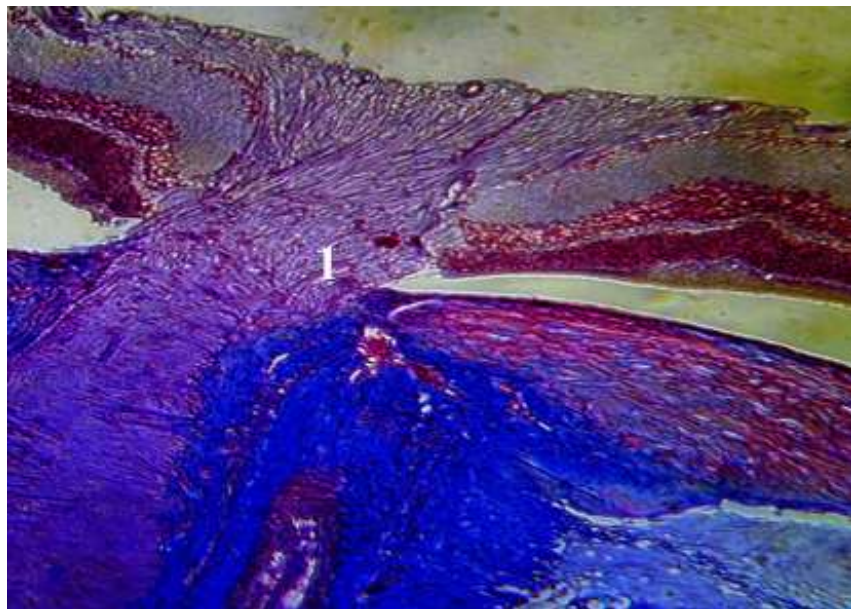
Другу перехідну зону сітківка має довкола зорового нерва, там теж формується замикаюча ділянка (рис. 3.8). Периферійніше сенсорна частина сітківки розташовується на ПЕ та сполучається з ним. У формуванні сполучення беруть участь відростки ПЕ та термінальні відділи фоторецепторних клітин.



Умовні позначки: 1 – зона переходу периферійної ділянки сітківки у плоску частину війкового тіла з формуванням витончення сенсорної частини сітківки.

Рисунок 3.7– Зріз сітківки щура в нормі. Забарвлення азаном.

Мікрофотографія. 3б. × 400.



Умовні позначки: 1 – ділянка переходу сітківки у зоровий нерв з формуванням замикаючої ділянки.

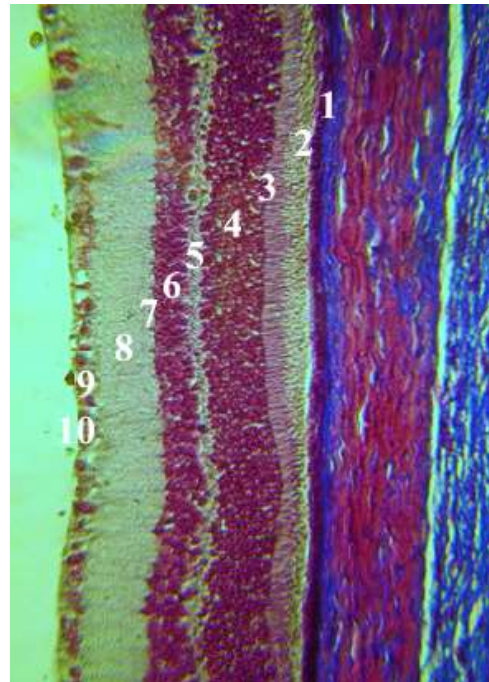
Рисунок 3.8 –Зріз сітківки щура в ділянці зорового нерва в нормі.

Забарвлення азаном. Мікрофотографія. 3б. × 400

Простір який формується в результаті цього сполучення називається субретинальним.

3.3 Мікроструктурна організація шарів сітківки щура в нормі.

Сітківка належить до поліфункціональної та багаторівневої багатоклітинної структури, яка містить складні поза- та внутрішньоклітинні зв'язки. Морфологічна організація сітківки щурів у нормі представлена десятьма шарами (рис. 3.9).

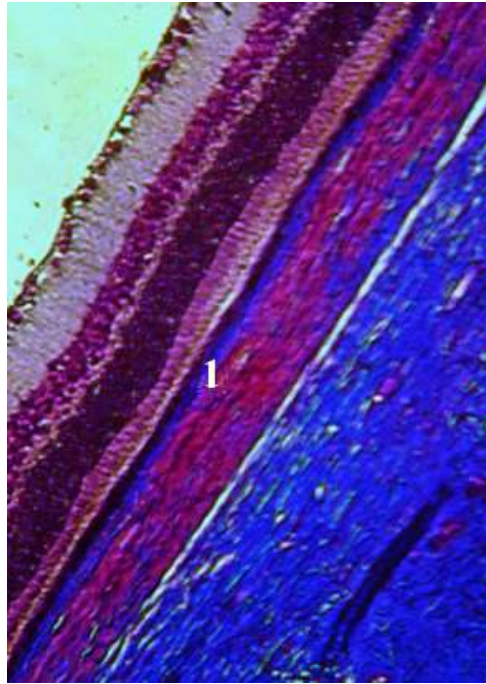


Умовні позначки: 1–пігментний шар сітківки з прилеглою базальною мембраною; 2 – фоторецепторний шар; 3 – зовнішня погранична мембрана; 4 – зовнішній ядерний шар; 5– зовнішній сітчастий шар; 6 – внутрішній ядерний шар; 7 – внутрішній сітчастий шар; 8 – гангліонарний шар; 9 – нервововолокнистий шар; 10 – внутрішня погранична мембрана.

Рисунок 3.9 – Пошарова організація шарів сітківки щура в нормі. Заб. азаном.

Мікрофотографія. Зб. х 400

Пігментний шар (I), (ПШ) сітківки щурів у нормі (рис. 3.10). – це поліфункціональний клітинний комплекс, представлений клітинами, щільно пов’язаними між собою, що формують суцільний клітинний скелет.



Умовні позначки: 1–ПШ з базальною мембраною.

Рисунок 3.10 – Сітківка щура в нормі. Заб. азаном. Мікрофотографія.

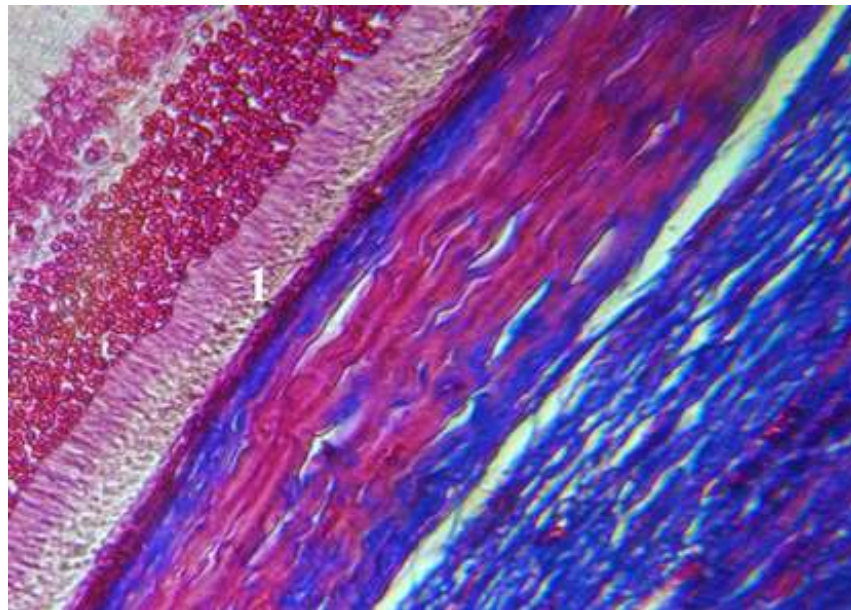
Зб. х 400

ПШ представлений видовженими клітинами, які своєю поздовжньою віссю розташовуються паралельно до базальної мембрани і міцно з’єднані з внутрішнім шаром останньої. Ядра більшості епітеліоцитів овальні, цитоплазма вузька, помірно ацидофільна, при зафарбуванні азаном ядра епітеліоцитів набувають рожево–червоного кольору, цитоплазма – сіро–фіолетового, зерниста.

Фоторецепторний шар (II), (ФРШ) сітківки щурів у нормі має вигляд дрібнозернистої субстанції з нечітко вираженим малюнком (рис. 3.11).

Ширина ФРШ становить 27,63 мкм. Цей шар утворений цитоплазматичними виростами фотосенсорних клітин. Зовнішні частини

фотосенсорних клітин представлені вузькими довгими тяжами рожевого кольору при зафарбуванні гематоксиліном та еозином та світлофіолетового кольору при зафарбуванні азаном. Палички і колбочки розміщені між відростками пігментних епітеліоцитів. За мікроструктурним малюнком ФРШ проблематично провести остаточну та чітку ідентифікацію морфологічного представництва клітинного пласту цього шару.



Умовні позначки: 1 – ФРШ.

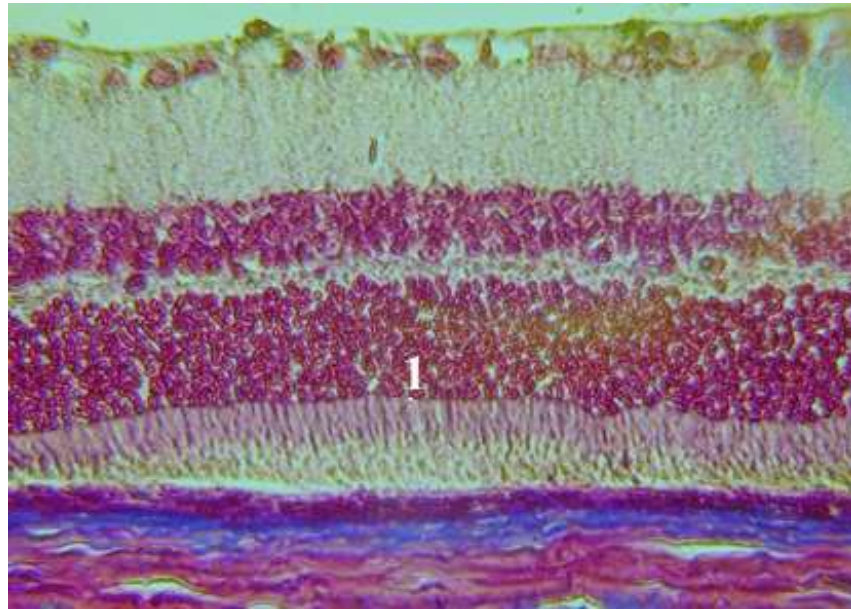
Рисунок 3.11– Сітківка щура в нормі. Заб. азаном. Мікрофотографія.

Зб. х 400

Зовнішня погранична мембрана (III), (ЗПМ) сітківки щурів в нормі (рис. 3.12), за своєю будовою не нагадує базальну мембрану. ЗПМ утворена плоскими товстими адгезивними контактами між фоторецепторами та зовнішніми відростками радіальних гліоцитів і представлений сіткоподібною сукупністю фібрил, що формують термінальні відділи радіальних гліоцитів та їх щільних контактів, що утворюються між ними.

Зовнішній ядерний шар (IV), (ЗЯШ) має товщину 48,76 мкм. Його формують ядерні частини фотосенсорних нейронів, тіла фотосенсорних

нейронів, їх відростки, а також волокнисті структури, видимі на препаратах, зафарбованих азаном. У цьому шарі нараховується 15–16 рядів ядер. Ядра фотосенсорних нейронів гетерохромні, розміщені щільно. ЗЯШ відмежовується ЗПМ сітківки щурів в нормі від субретинального простору (рис. 3.13).



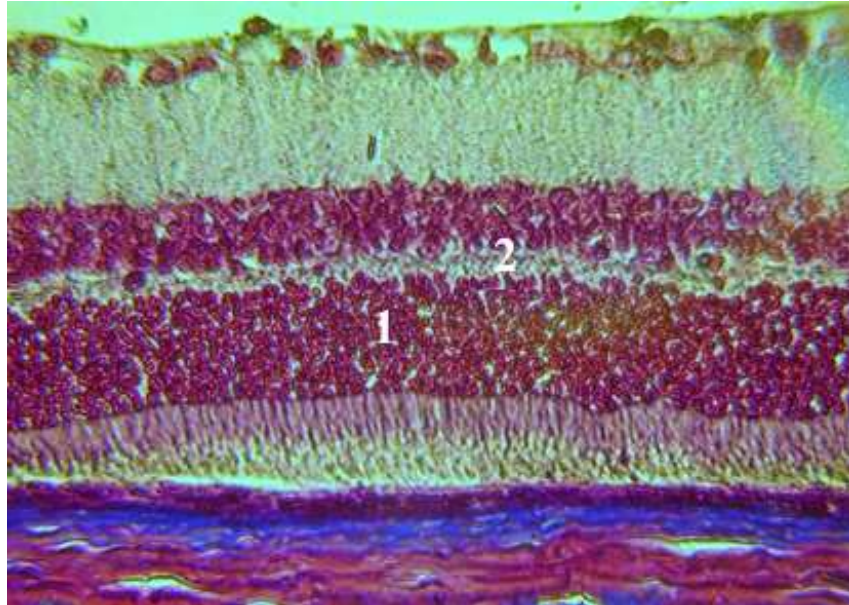
Умовні позначки: 1 – ЗПМ.

Рисунок 3.12– Сітківка щура в нормі. Заб.: азаном.

Мікрофотографія. Зб. х 400

Зовнішній сітчастий шар (V), (ЗСШ) сітківки щурів в нормі (рис. 3.13). – це ділянка розташування аксонів фотосенсорних нейронів та синапсів. ЗСШ утворений аксонами фотосенсорних нейронів та дендритами біполярних нейронів, які формують синапси. У цьому шарі розміщуються складові частини асоціативних нейронів (горизонтальних клітин), а також глибока сітка капілярів, яка отримує кров з центральної артерії сітківки. ЗСШ має товщину 9,49 мкм. На препаратах, зафарбованих гематоксилином та еозином, цей шар слабо рожевого кольору, має сітчасту структуру. На препаратах

зафарбованих азаном цей шар світлофіолетового кольору та містить дрібну фіолетову зернистість.



Умовні позначки: 1 – ІЯШ; 2 – ІПШ.

Рисунок 3.13 – Сітківка щура в нормі. Заб. азаном.

Мікрофотографія. 3б. х 400

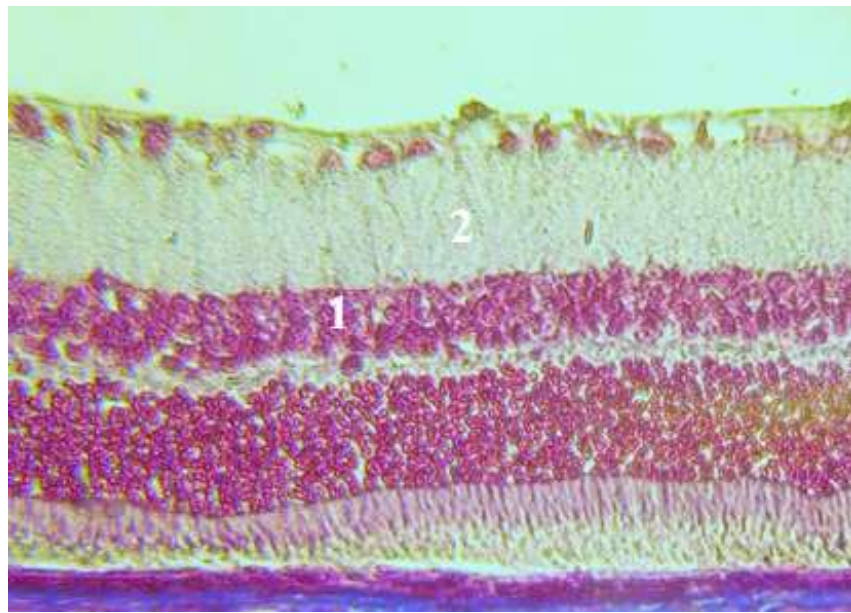
Внутрішній ядерний шар (VI), (ІЯШ) має товщину 34,57 мкм. Ядра нервових клітин, що лежать у цьому шарі неоднакової форми та розмірів, розміщені у 5–6 рядів. Перший ряд ядер – це ядра горизонтальних клітин, які є досить великими, округлими, світло зафарбованими у рожевий колір азаном з більш інтенсивно зафарбованими у червоний колір поодинокими зернами конденсованого хроматину. Ядра цих клітин не формують суцільного ряду і розміщені на межі з зовнішнім сітчастим шаром. Дещо глибше у 2–3 ряди розміщені ядра біполярних клітин. Ядра цих клітин менших розмірів, ніж ядра горизонтальних клітин, переважно округлі, інтенсивніше зафарбовані у рожево-червоний колір з множинними інтенсивно зафарбованими зернами хроматину. У ділянках, де відсутні ядра горизонтальних клітин, ядра біполярних клітин межують з внутрішньою

ділянкою зовнішнього сітчастого шару. Можна виділити дві групи ядер біполярних клітин: 1-а група – округлі світлі дещо більші ядра, що розміщені у два ряди; 2-а група – дещо менші, інтенсивно базофільні округлі ядра біполярних клітин, що розміщені переважно у внутрішній зоні ВЯШ. Між ядрами біполярних клітин місцями розташовуються витягнуті вертикально ядра радіальних гліоцитів. Присутні ділянки де видно при зафарбуванні азаном, як від зазначених клітин відходять відростки фіолетового кольору. Іноді ядра цих клітин мають трикутну форму і вони дещо інтенсивніше забарвлені гематоксиліном, ніж округлі світлі ядра біполярних клітин. Ряд ВЯШ, що межує з ВСШ – це ряд ядер амакринових клітин. Ядра їх досить великі округлі, овальні, ядерце розміщене здебільшого в центрі, добре видимі грудки хроматину по периферії. У внутрішній частині ВЯШ місцями розміщені ядра міжплексиформних клітин. ВЯШ сітківки щурів в нормі (рис. 3.14). – це шар, що містить найбільшу кількість клітин. Така особливість їх пов'язана з тим, що у ньому розташовуються тіла асоціативних біполярних нейронів, а також частини радіальних гліоцитів. Також у ВЯШ локалізовані тіла амакринних нейронів, відростки яких розташовуються у ВСШ.

Внутрішній сітчастий шар (VII), (ВСШ) сітківки щурів в нормі (рис. 3.14) сформований синапсами між аксонами біполярних клітин та дендритами, гангліонарних клітин. Цей шар візуально має багаторядну будову. ВСШ представлений слабкобазофільною ацидофільною сітчастою структурою при зафарбуванні гематоксиліном та еозином та світлофіолетовою сітчастою структурою, у якій містяться фіолетові волокна різних розмірів. У цей шар волокон іноді переміщуються ядра амакринових клітин.

Гангліонарний шар (VIII), (ГШ) сітківки щурів в нормі (рис. 3.15), малочисельний. ГШ містить тіла гангліонарних клітин та невелику кількість клітин нейроглії. Також між клітинами цього шару сітківки локалізується капілярне русло. В центральній частині цей шар представлений переважно

двома рядами ядер. Місцями ядра розміщуються в один ряд, особливо в ділянці зубчастої лінії. Товщина ГШ сітківки складає 13,77 мкм. Ядра гангліонарних клітин переважно округлі, іноді овальні, містять чітко видиме округле об'ємне ядерце червоного кольору та дрібні зерна хроматину рожевого кольору при зафарбуванні азаном.



Умовні позначки: 1 – ВЯШ; 2 – ВСШ.

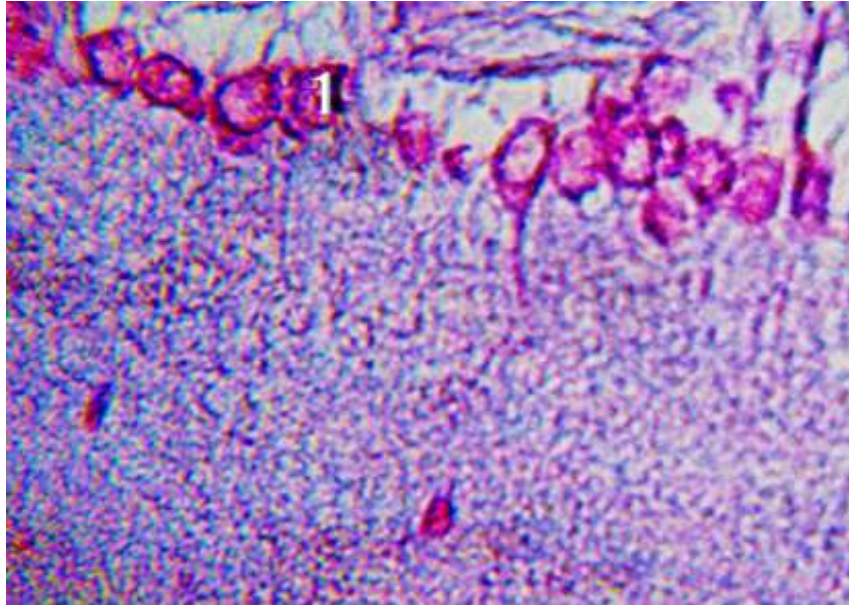
Рисунок 3.14 – Сітківка щура в нормі. Заб. азаном. Мікрофотографія.

Зб. х 400

Цитоплазма більшості гангліонарних клітин досить широка, зафарбована оксифільно гематоксиліном та еозином та фіолетового кольору, місцями з рожевим відтінком при зафарбуванні азаном.

Нервоволокнистий шар (IX), (НВШ) сітківки щурів в нормі (рис. 3.16), звертає на себе увагу за рахунок того, що має нерівномірну товщину і є найтоншим в ділянці сосочка та плямки, що локалізуються з боку носової частини зорового нерва. Цей шар представлений аксонами гангліонарних клітин. Досягаючи внутрішньої частини сітківки, волокна змінюють свій напрямок ходу під прямим кутом та спрямовуються до місця виходу зорового

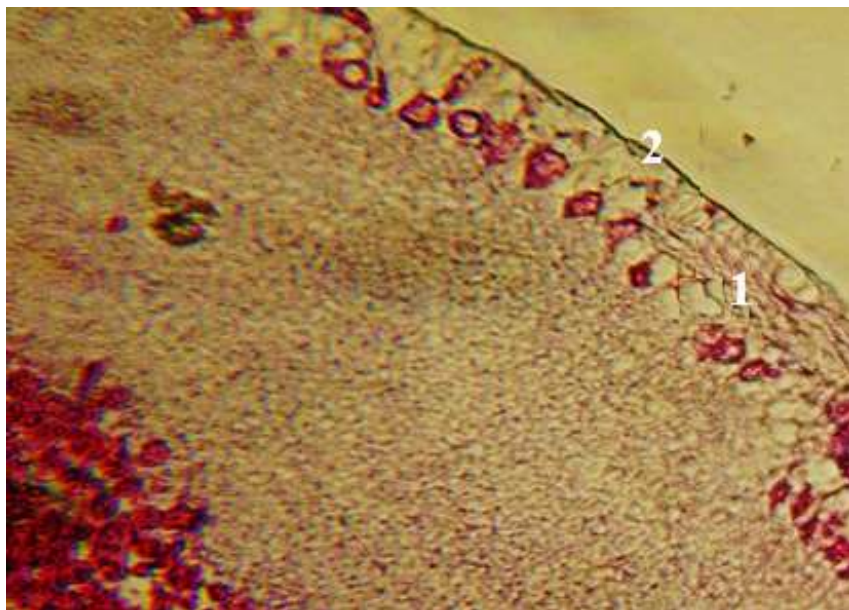
нерва. Ця ділянка не містить мієліну та шванівських оболонок, що зумовлює її прозорість. Цей шар також містить кровоносні капіляри.



Умовні позначки: 1 – ГШ.

Рисунок 3.15 – Сітківка щура в нормі. Заб. азаном.

Мікрофотографія. Зб. х 400



Умовні позначки: 1 – НВШ; 2 – ВПМ.

Рисунок 3.16 – Сітківка щура в нормі. Заб. азаном.

Мікрофотографія. Зб. х 400

Внутрішня погранична мембрана (X), (ВПМ) сітківки щурів в нормі (див. рис. 3.16), вкриває НВШ. Вона побудована із відростків радіальних гліоцитів, колагенових фібрил, базальної та плазматичної мембран. Ця мембрана відсутня по краях зорового нерва і зливається з базальною мембраною його гліальних клітин. Товщина цього шару у центральній ділянці сітківки становить 1,38 мкм. На мікропрепаратах ВПМ представлена базофільними однорідними волокнами при зафарбуванні гематоксиліном та еозином. На мікропрепаратах, зафарбованих азаном, ВПМ представлена чітко видимими фіолетовими колагеновими волокнами та основною речовиною сірофіолетового кольору.

В результаті проведеного нами морфометричного дослідження діаметру капілярного компоненту гемомікроциркуляторного русла сітківки на гістологічних препаратах в нормі було встановлено, що діаметр капілярів сітківки становив 5,9 мкм. (рис. 3.17).

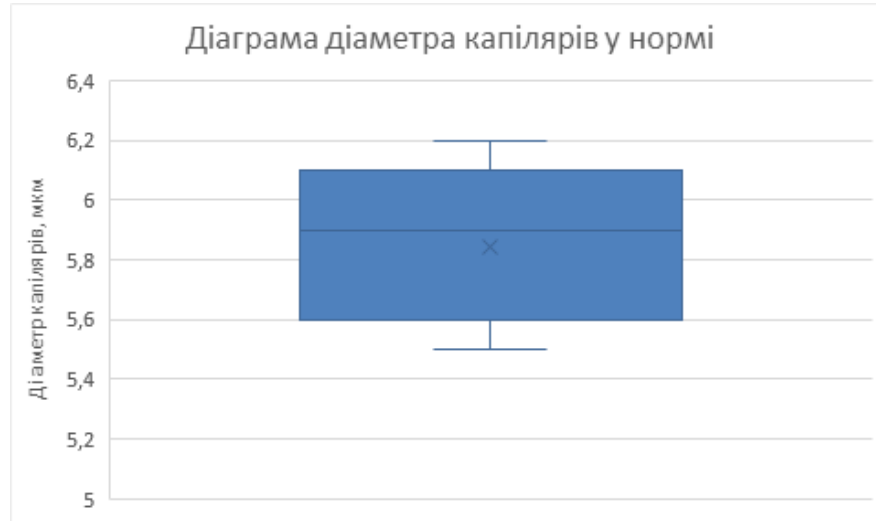


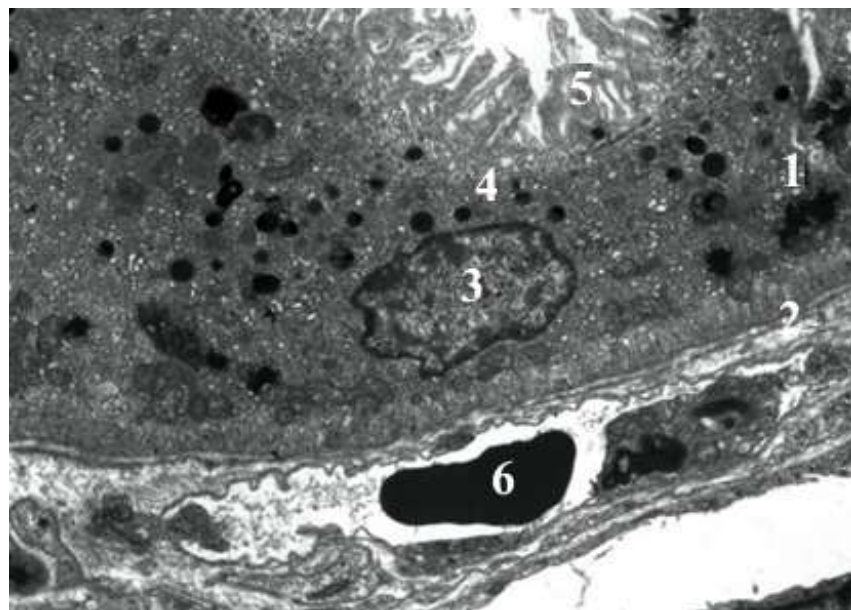
Рисунок 3. 17 – Діаметр капіляра сітківки щура в нормі

3.4 Ультраструктурна організація шарів сітківки щура в нормі

Результати проведеного трансмісійного ультраструктурного дослідження особливостей будови сітківки інтактної групи щурів засвідчили

чітку пошарову диференціацію та збереження морфологічної архітекτονіки ПЕ, фоторецепторів, асоціативних нейронів та гліальних елементів, яка відповідає нормі статевозрілих самців щурів.

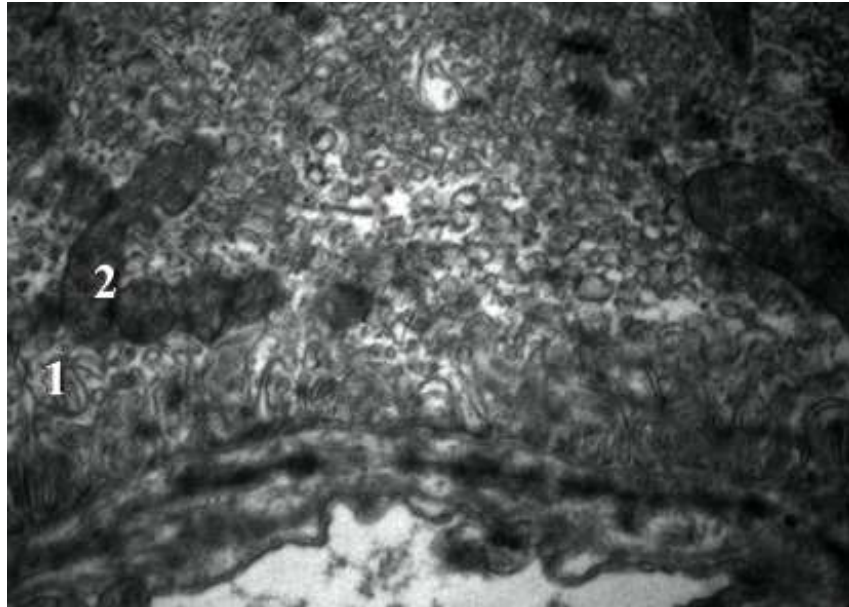
ПШ локалізується на базальному комплексі (мембрані Бруха), що належить до хоріокапілярного шару власне судинної оболонки. Просвіти судин мембрани Бруха містять поодинокі еритроцити та помірну кількість плазми крові (рис. 3.18). Мембрана Бруха представлена пенталамінарою структурою, до складу якої входять: базальна мембрана ПЕ, внутрішній колагеновий шар, шар еластичних волокон, зовнішній колагеновий шар, базальна мембрана клітин ендотелію хоріокапілярів. Клітини одношарового кубічного ПЕ полігональні, їх базальна (склеральна) сторона обернена до судинної оболонки, а апікальна (вітреальна) до фоторецепторів. Цитоплазма ПЕ середньої електронної щільності.



Умовні позначки: 1 – ПЕ; 2 – мембрана Бруха; 3 – ядро з периферично розташованим хроматином; 4 – фагосоми в цитоплазмі; 5 – відростки ПЕ; 6 – еритроцит в просвіті судин власне судинної оболонки.

Рисунок 3.18 – Ультраструктура базального комплексу хоріокапілярного шару власне судинної оболонки ока щура в нормі. Зб. x 3000

У базальній зоні цитоплазми ПЕ візуалізуються добре контуровані базальні складки плазматичної мембрани (рис. 3.19), мікротрубочки, значна кількість мітохондрій овальної або округлої форми. Тонкі світлі кристи мітохондрій виражені чітко, мітохондріальний матрикс електроннощільний.

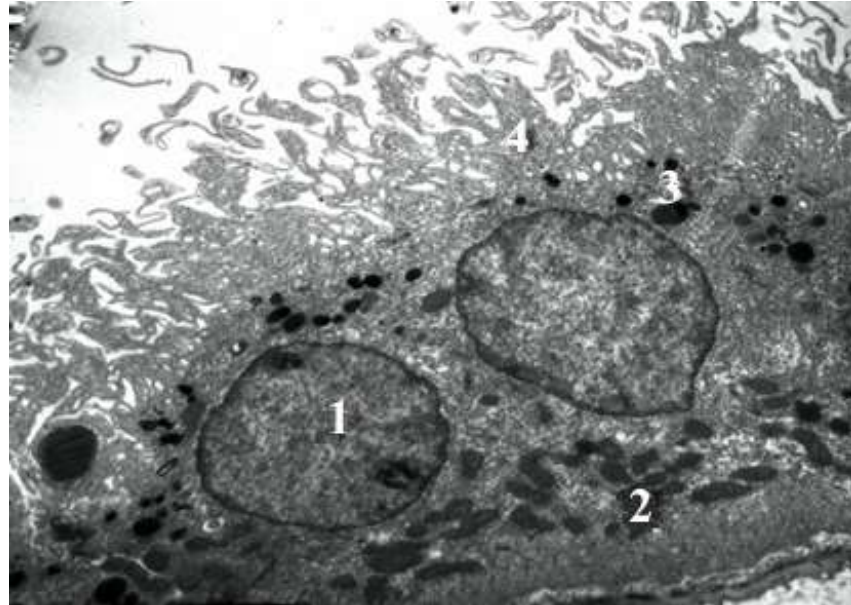


Умовні позначки: 1 – складки базальної плазмолемі пігментного епітеліоцита; 2 – мітохондрії у цитоплазмі базальної частини клітини.

Рисунок 3.19 – Ультраструктура ПЕ оболонки ока щура в нормі. Зб. x 9000

Ядра ПЕ переважно овальної форми, витягнуті горизонтально, локалізуються в середній частині цитоплазми, дещо зміщені базально (рис. 3.20). Центральна частина нуклеоплазми ядер заповнена електронносвітлим еухроматином, грудочки конденсованого гетерохроматину локалізуються переважно периферично, поблизу внутрішньої поверхні нуклеолеми. В окремих ядрах чітко візуалізується ядерце. Поблизу ядра розташовується невеликий комплекс Гольджі, цистерни якого містять електронносвітлий матеріал, що вказує на високу секреторну активність клітин пігментного епітелію. У всіх ділянках цитоплазми, окрім цитоплазми апікальних відростків, локалізуються добре виражені каналці агранулярної ендоплазматичної сітки, дрібні лізосоми.

Між собою клітини ПЕ з'єднані за допомогою термінальних смуг, на яких візуалізуються десмосоми.



Умовні позначки: 1 – ядра ПЕ; 2 – мітохондрії в базальній частині цитоплазми ПЕ; 3 – осміюфільні фагосоми в апікальних відділах цитоплазми; 4 – апікальні відростки ПЕ.

Рисунок 3.20 – Ультраструктура ПЕ оболонки ока в нормі. Зб. х 3000

Внутрішня третина цитоплазми ПЕ містить дифузно розташовані рибосоми та полісоми, поодинокі каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, з прикріпленими рибосомами, множинні дрібні лізосоми, меланосоми, виразно осміюфільні фагосоми (див. рис. 3.18, 3.20), що розташовуються в один або два ряди, об'ємні вакуолі, дискретні темні частинки та пластинчасті тільця, які є фрагментами зовнішніх сегментів фоторецепторів, що фагоцитуються пігментним епітелієм і знаходяться на різних стадіях лізису. В апікальних відділах цитоплазми ПЕ також локалізуються дрібні піноцитозні міхурці та мікрофіламенти. Апікальна поверхня ПЕ контактує з зовнішніми сегментами фоторецепторів завдяки наявності мікроворсинок (див. рис. 3.18,

3.20). Довгі мікрворсинки ПЕ простягаються до внутрішніх сегментів фоторецепторів.

Між цитоплазматичною мембраною відростків пігментних епітеліоцитів і мембраною зовнішніх сегментів фоторецепторів локалізується щілиноподібний простір, заповнений міжфоторецепторним матриксом. Міжфоторецепторний матрикс має вигляд аморфного матеріалу середньої електронної щільності, містить дрібні зерна, електроннощільні включення та дискретні дрібні пластівці.

У ФРШ розташовуються цитоплазматичні вирости, що відгалужуються від тіл паличок або колбочок і є дендритами фоторецепторних клітин. Апікальні кінці зовнішніх сегментів фоторецепторів прилягають до апікальної поверхні цитоплазми пігментного епітелію та інвагінуються у неї. У периферичній ділянці сітківки щурів переважають палички, колбочки зустрічаються рідше. Фоторецепторні клітини складаються з зовнішнього сегмента, зв'язуючого відділу, внутрішнього сегмента, перикаріона та аксона. Зовнішні сегменти паличок впорядковано розміщені вздовж зорової осі, витягнутої циліндричної форми, тонші ніж в колбочках, містять щільно упаковані, добре контуровані, горизонтально розташовані мембранні диски, із замкненою плазмолемою, що відділені від зовнішньої цитоплазматичної мембрани (рис. 3.21).

У зовнішніх сегментах колбочок плазмолема утворює незамкнені складки (напівдиски), з'єднуючись з кожним диском з однієї сторони. Зовнішні та внутрішні сегменти фоторецепторних клітин з'єднані одні з одними вузьким цитоплазматичним перешийком, що містить модифіковану війку. Внутрішні сегменти фоторецепторів поділяються на зовнішню еліпсоїдну та внутрішню міоїдну частини. В основі внутрішнього сегменту фоторецепторів локалізується базальне тільце, що містить одну пару центріолей. Війка складається з мікротрубочок, що розташовуються концентрично. Від базального тільця відгалужуються пучки філаментів, що

простягаються перпендикулярно еліпсоїдній частини цитоплазми і закінчуються в міоїдній області цитоплазми.



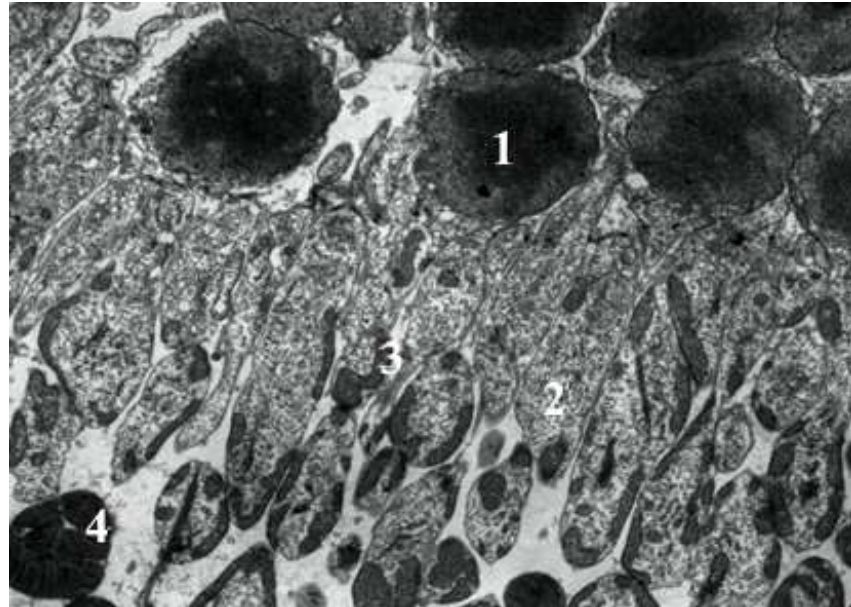
Умовні позначки: 1 – зовнішні сегменти фоторецепторів; 2 – внутрішні сегменти фоторецепторів; 3 – мітохондрії внутрішніх сегментів фоторецепторів; 4 – контуровані мембранні диски внутрішніх сегментів фоторецепторів.

Рисунок 3.21 – Ультраструктура ФРШ ока щура в нормі. Зб. х 1900

Цитоплазма еліпсоїдній частини містить значну кількість щільно розташованих видовжених мітохондрій, які вирівняні по колу вздовж осі фоторецептора (рис. 3.22, 3.23), а також множинні каналці гладкої та гранулярної ендоплазматичної сітки, мікротрубочки, вільні рибосоми та гранули глікогену. У міоїдній частині внутрішніх сегментів фоторецепторів розташовується значна кількість каналців гранулярної ендоплазматичної сітки з прикріпленими рибосомами, комплекс Гольджі, мікротрубочки та мікрофіламенти, гранули глікогену.

Зовнішні відростки клітин Мюлера з'єднуються з внутрішніми сегментами фоторецепторів, огортають їх, формують десмосоми,

осміюфільна лінія яких утворює зовнішню гліальну мембрану. На рівні зовнішньої гліальної мембрани апікальні кінці клітин Мюлера містять густу мережу ворсинок.

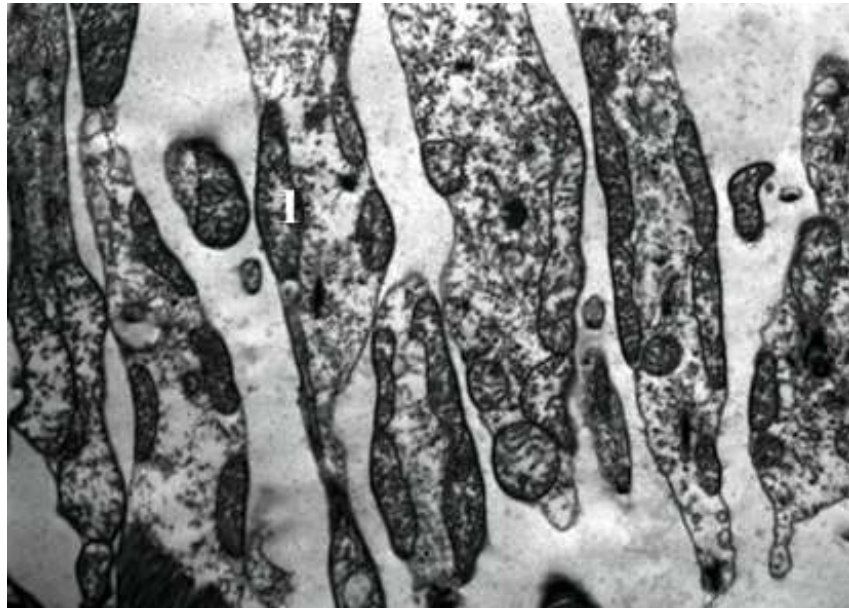


Умовні позначки: 1 – ядра фоторецепторних клітин; 2 – внутрішні сегменти фоторецепторів; 3 – видовжені мітохондрії внутрішніх сегментів фоторецепторів; 4 – мембранні диски зовнішніх сегментів фоторецепторів.

Рисунок 3.22 – Ультраструктура клітин ФРШ ока в нормі. Зб. х 2200

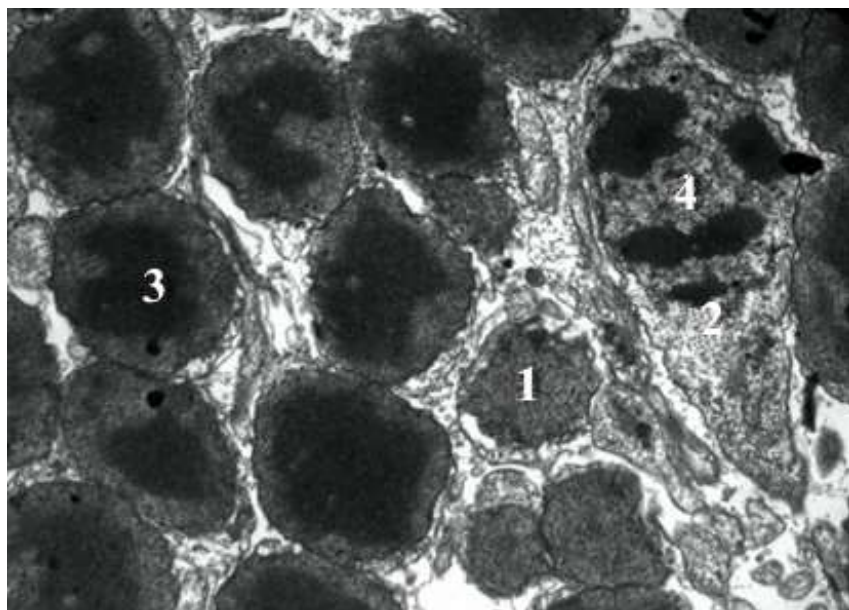
ЗПМ утворена нагромадженням термінальних пластинок, які локалізуються між клітинами Мюллера та фоторецепторними клітинами, а також між суміжними клітинами Мюллера, рідше між сусідніми фоторецепторами.

У ЗЯШ локалізуються ядровмісні ділянки тіл фоторецепторних клітин, а також розгалуження волокон клітин Мюллера. У сітківці щурів переважають паличкові нейрони. Ядра паличок переважно округлої форми, заповнені інтенсивно конденсованим гетерохроматином, що нагромаджується у вигляді однорідного щільного скупчення у центральній частині нуклеоплазми (рис. 3.24).



Умовні позначки: 1 – мітохондрії у цитоплазмі внутрішніх сегментів фоторецепторів.

Рисунок 3.23 – Ультраструктура ФРШ ока щура в нормі. Зб. х 4500



Умовні позначки: 1 – ядра фоторецепторних клітин паличок; 2 – ядра фоторецепторних клітин колбочок; 3 – гетерохроматин у ядрах паличок розташований щільною масою у центрі ядра; 4 – овальне ядро колбочки містить скупчення гетерохроматину.

Рисунок 3.24 – Ультраструктура ЗЯШ ока щура в нормі. Зб. х 3000

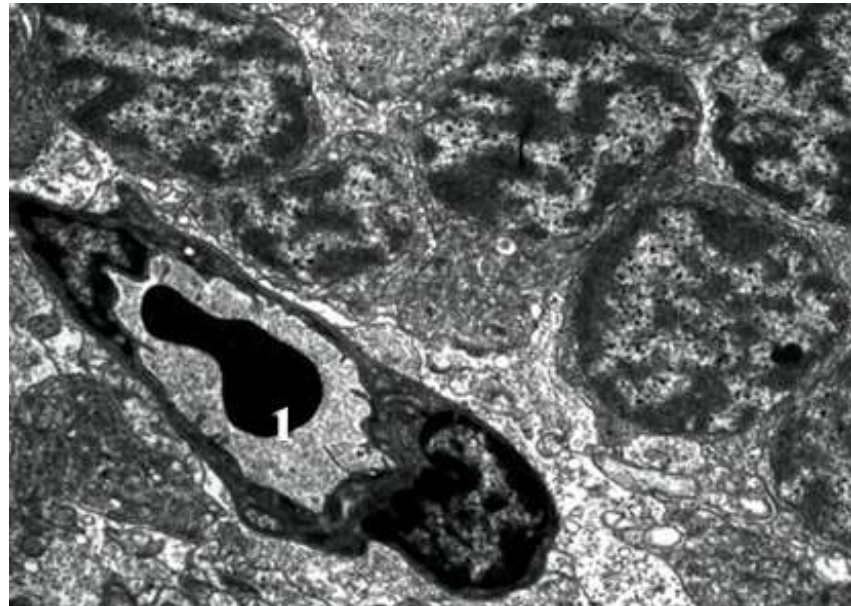
Ядра паличок мають різні розміри та насиченість гетерохроматином. Поодинокі овальні ядра колбочок розташовуються поблизу ЗПМ, дещо більших розмірів ніж у паличках, овальної форми, заповнені переважно еухроматином, містять кілька об'ємних скупчень гетерохроматину в різних ділянках нуклеоплазми (рис.3.24). Навколо ядер фоторецепторних клітин візуалізується вузька ділянка цитоплазми, заповнена переважно рибосомами та полісомами. Відростки клітин Мюлера, що розташовуються в межах ЗЯШ містять мітохондрії з темним матриксом та світлими кристами.

У ЗСШ розташовується синаптична зона у якій пресинаптичні закінчення аксонів фоторецепторів формують синапси з постсинаптичними дендритами біполярних та горизонтальних клітин. Аксони фоторецепторів оточені відростками клітин Мюлера, цитоплазма яких містить поодинокі мітохондрії, вільні рибосоми, каналці гладкого ендоплазматичного ретикулуму, гранули глікогену, щільно упаковані мікротрубочки, дрібну зернистість. Синаптичний комплекс палички з другим нейроном здійснюється за рахунок пресинаптичної сфери (овального розширення цитоплазми аксона), синаптичної стрічки та постсинаптичних відростків горизонтальних та біполярних клітин. У ЗСШ візуалізуються множинні, добре контуровані синаптичні стрічки. Також є ділянки, де візуалізуються плоскі синапси без синаптичних стрічок. Поблизу синаптичної щілини зростає електронна щільність пре- та постсинаптичної мембран. Сфера містить чисельні пресинаптичні міхурці, мітохондрії, нейротрубочки. Аксонні терміналі колбочок формують “ ніжки ” пірамідальної форми, які інвагінуються у постсинаптичні терміналі горизонтальних та біполярних нейронів.

У ВЯШ кількома рядами розташовуються ядра горизонтальних, біполярних, амакринних клітин, гліальних клітин Мюлера та міжплексиформних клітин. На межі з ЗСШ розташовуються овальні або грушоподібні тіла горизонтальних клітин, які не формують суцільного шару.

Ядра горизонтальних клітин об'ємні, округлі. Каріоплазма ядер горизонтальних клітин заповнена переважно еухроматином, містить дуже дрібні грудочки гетерохроматину. Навколо ядер горизонтальних клітин локалізується цистерни та везикули комплексу Гольджі. Цитоплазма горизонтальних клітин електронносвітла, також містить каналці гладкої та гранулярної ендоплазматичної сітки, мітохондрії, вільні рибосоми, вакуолі, пакети щільних мікротрубочок, на внутрішніх поверхнях мембран яких локалізуються рибосомоподібні структури.

Біполярні клітини, які є другим нейроном зорового тракту, багатокутної форми, з дещо вужчим ніж в горизонтальних клітин обідком цитоплазми. Ядра біполярних клітин меншого розміру ніж ядра горизонтальних клітин, округлої або овальної форми, з одним або двома ядерцями, містять значну кількість рівномірно розподіленого гетерохроматину (рис. 3.25).



Умовні позначки: 1 – еритроцит та елементи плазми крові у просвіті гемокапіляра.

Рисунок 3.25 – Ультраструктура гемокапіляра на межі ЗСШ та ВЯШ
ока щура в нормі. Зб. х 3000

Цистерни комплексу Гольджі та центріолі біполярних клітин розташовуються у ділянці відгалуження великого дендриту. У цитоплазмі тіл біполярних клітин також візуалізується гранулярна ендоплазматична сітка, мітохондрії, полісоми, гладка ендоплазматична сітка, а в дендритах мікротрубочки, дрібні везикули та мікрофіламенти. Між ядрами біполярних та амакринних клітин розташовуються видовженої форми, ядра клітин Мюллера із значною кількістю інтенсивноосміофільних, рівномірно розподілених гранул гетерохроматину. Вони відокремлюють склерально розташовані ядра горизонтальних та біполярних клітин від ядер амакринових клітин, які розташовуються вітреально.

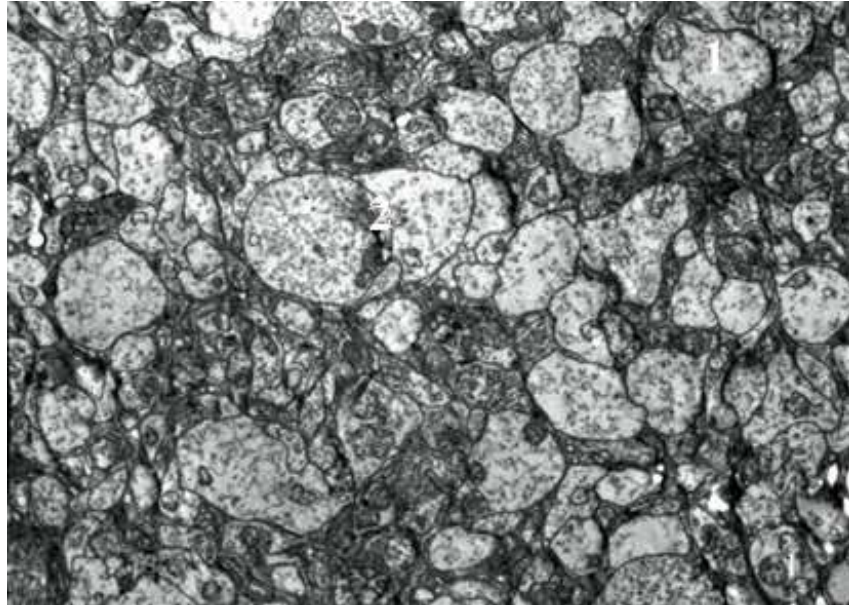
Цитоплазма клітин Мюллера має гетерогенну будову в різних частинах клітини. Внутрішня частина цитоплазми клітини містить окремі каналці гладкої ендоплазматичної сітки, цистерни комплексу Гольджі, мітохондрії та вільні рибосоми.

Цитоплазма зовнішньої (склеральної) частини відростків клітин Мюллера пронизана множинними мікротрубочками, містить значну кількість гранул глікогену та мітохондрії. Гладка ендоплазматична сітка утворена окремими видовженими каналцями.

Амакриннові клітини колбовидної форми, їх округлі ядра розташовуються дещо зсередини від клітин Мюллера. Цитоплазма амакринних клітин містить множинні мітохондрії, гранулярну ендоплазматичну сітку та ліпідні включення. На внутрішній поверхні амакриннових клітин, недалеко від ядра розташовується війка.

ВСШ містить аксони біполярних нейронів, їх синапси із дендритами мультиполярних нейронів, відростки та гліальні елементи (рис. 3.26, 3.27). У цьому шарі також локалізується добре розвинена судинна сітка. ВСШ у щурів об'ємний, широкий, аксоплазма більшості аксонів електроннопрозорова, рідше середньої електронної щільності, містить мітохондрії, дрібні міхурці та дрібну зернистість середньої електронної щільності (рис. 3.26, 3.27).

Синаптичні мембрани інтенсивноосміюфільні, поблизу пресинаптичних ділянок візуалізуються синаптичні міхурці.



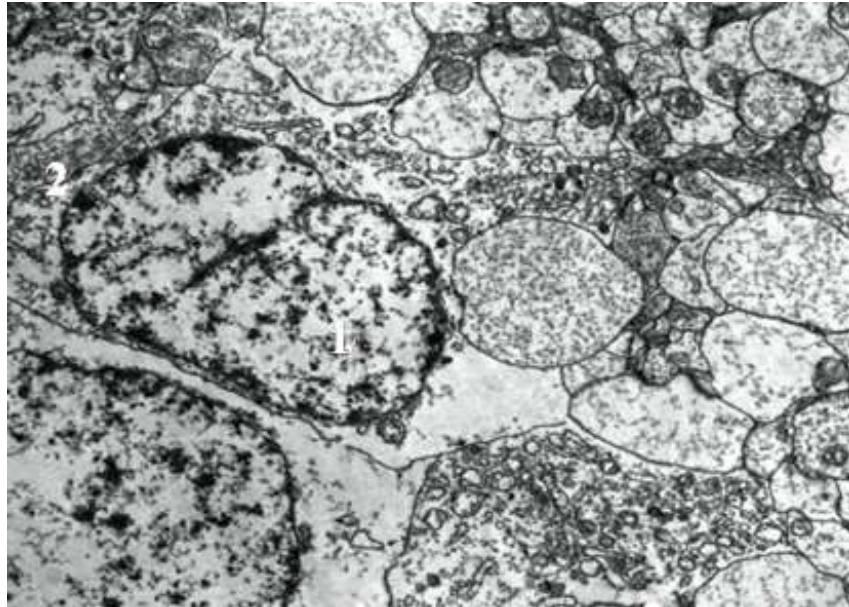
Умовні позначки: 1 – мітохондрії у аксоплазмі аксонів; 2 – інтенсивноосміюфільні синаптичні мембрани.

Рисунок 3.26 – Ультраструктура компонентів ВСШ ока щура в нормі.

Зб. х 2200

Синаптичні контакти аксонів біполярних нейронів з відростками амакринних клітин і дендритами утворюють “діаду”. Відростки амакринних клітин контактують з аксонами біполярних клітин та дендритами гангліонарних клітин. У ВШС є два типи синапсів, що притаманні лише амакринним клітинам: реципроктний та послідовний синапси. В реципроктному синапсі відросток амакринної клітини в діаді утворює синапс з терміналю біполярної клітини. Послідовний синапс представлений з двох послідовно розташованих синапсів між двома відростками амакринних клітин, а третій синапс формується з дендритами гангліонарної клітини, аксоном біполярної клітини і відростком амакринної клітини. ГШ сітківки містить тіла та ядра гангліонарних клітин, що відділені одні від одних

внутрішніми відростками клітин Мюлера, розташовуються в один або два ряди, поодинокі амакринні клітини, внутрішні відростки клітин нейроглії, кровоносні судини.



Умовні позначки: 1 – ядра гангліонарних клітин; 2 – каналці гранулярної ендоплазматичної сітки у цитоплазмі гангліонарних клітин.

Рисунок 3.27 – Ультраструктура компонентів внутрішнього сітчастого шару ока щура в нормі. Зб. х 2200

Зустрічаються гангліонарні клітини різного розміру, що розташовуються в один або два ряди. Ядра великих гангліонарних клітин дуже об'ємні, в основному заповнені еухроматином, містять рівномірно розподілені множинні гранули гетерохроматину та електроннощільне ядрце (див. рис. 3.27). В цитоплазмі великих гангліонарних клітин локалізується добре розвинені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, з фіксованими множинними рибосомами, комплекс Гольджі, дифузно розподілені каналці гладкого ендоплазматичного ретикулуму, мітохондрії, полісоми, нейрофіламенти, дрібні везикули. Ядра дрібних гангліонарних клітин

невеликого розміру, містять значну кількість гетерохроматину, оточені вузьким обідком цитоплазми, що бідна органелами.

У НВШ локалізуються немієлінізовані аксони гангліонарних нейронів, значна кількість капілярів та центрифугальні (еферентні) волокна. Аксони гангліонарних клітин з світлою аксоплазмою, оточені відростками клітин Мюллера та інших гліальних елементів. Аксоплазма аксонів гангліонарних клітин містить мікрофіламенти та мікротрубочки, поодинокі мітохондрії, каналці гладкого ендоплазматичного ретикулу.

ВПМ утворює найбільш внутрішній шар сітківки, що межує з скловидним тілом. ВПМ містить колагенові волокна та протеоглікани, базальну мембрану і плазматичну мембрану клітин Мюллера та інших гліальних клітин.

У стінці артерій сітківки відсутня внутрішня еластична мембрана, базальна мембрана ендотеліоцитів зростається з базальною мембраною гладких міоцитів. Гладкі міоцити артерій розташовуються у декілька шарів, а в адвентиції локалізуються концентрично розташовані колагенові волокна. Між адвентицією судин та аксонами гангліонарних клітин розташовуються базальні мембрани гліальних клітин та клітин Мюллера.

Вени вистелені ендотелієм плоскої форми. Їх стінка містить еластичні волокна, поодинокі гладкі міоцити. Зовні вени оточені адвентицією, що відділена від нейральної тканини тонким шаром гліальних клітин, цитоплазматичні відростки яких влітають в адвентицію. У межах зорового нерва вени оточені сполучнотканинними структурами оболонки нерва. Зменшення діаметру судин супроводжується заміною гладких міоцитів перицитами.

В стінці артеріол, що розташовуються поблизу ЗПМ містять гладкі міоцити. Базальна мембрана ендотеліоцитів, як і в стінці артерій, зростається з базальною мембраною міоцитів. Між гладкими міоцитами і відростками гліальних клітин візуалізується вузька смужка колагенових волокон.

Сітки капілярів локалізована від шару гангліонарних клітин до ВЯШ, оточені значною кількістю перицитів. Базальна мембрана перицитів добре виражена, прилягає до базальної мембрани ендотеліоцитів. Ендотеліальні клітини капілярів плоскої форми, розташовані на однорідній базальній мембрані, з'єднані між собою за допомогою складної системи міжклітинних контактів: поблизу апікальних поверхонь наявні запірні пластинки, а між тілами клітин – множинні пальцеподібні вдавлення. У цитоплазмі ендотелію капілярів сітківки відсутні фенестри, наявні чисельні сферичні везикули, поодинокі мітохондрії та каналці гладкого ендоплазматичного ретикулуму. З апікальної поверхні ендотелію у просвіт капілярів виступають мікроворсинки. Гліальна система сітківки представлена клітинами Мюллера, астроцитами, олігодендроцитами, мікроглією та периваскулярними астроцитами. Тіла астроцитів овальної або полігональної форми. Волокнисті астроцити містять значну кількість мікрофіламентів та меншу кількість мітохондрій. Тіла та ядра протоплазматичних астроцитів локалізуються в шарі нервових волокон, а товсті відростки розташовуються у внутрішньому сітчастому шарі. У їх ядрах візуалізуються масивні зерна гетерохроматину. Цитоплазма протоплазматичних астроцитів містить мікрофіламенти, добре розвинений ендоплазматичний ретикулум, мітохондрії видовженої форми, центріолі, війки, гранули глікогену. Відростки астроцитів тісно контактують з кровоносними судинами утворюючи щільні контакти. Олігодендроцити овальної або округлої форми, невеликого розміру, локалізуються в гангліонарному шарі групами по 2-3 клітини поблизу великих гангліонарних клітин. Невелике ядерце олігодендроцитів розташоване в центрі ядра. Навколо ядерця кільцеподібно нагромаджується гетерохроматин. Цитоплазма вузька, поруч з ядром локалізується невеликий комплекс Гольджі. У цитоплазмі олігодендроцитів також розташовується одна пара центріолей, коротка війка, дрібні везикули. Мікрогліальні клітини, цитоплазматичні відростки яких направляються до капілярів, найчастіше є

сателітами гангліонарних клітин. У цитоплазмі мікрогліальних клітин локалізуються множинні каналці гранулярної ендоплазматичної сітки з фіксованими рибосомами, лізосоми, поодинокі мікротрубочки.

3.5 Гематологічні показники крові щура у нормі

На основі проведеного гематологічного дослідження крові інтактної та контрольної групи щурів встановлено показники рівня протромбінового індексу, часу рекальцифікації, загального фібриногену, протромбінового часу, кількості тромбоцитів, гематокриту та рівня гемоглобіну. У тварин контрольної групи протромбіновий індекс становив 84.25 % [83.19; 86.10], час рекальцифікації 49.50 с. [48.25; 50.00], загальний фібриноген дорівнював 1.75 г/л. [1.62; 1.84], протромбіновий час 16.76 сек %. [16.12; 17.00], гемоглобін 151.89 г/л. [150.00; 153.53], кількість тромбоцитів становила 153.05 ‰. [142.91; 154.64], гематокрит дорівнював 42.07%. [40.13; 43.75] (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Показники коагуляційного гемостазу крові щурів в нормі

Показник	Контроль	Min	Max
Протромбіновий_індекси %.	84.25 [83.19; 86.10]	82.30	87.50
Час рекальцифікації с.	49.50 [48.25; 50.00]	47.00	50.00
Загальний фібриноген г/л.	1.75 [1.62; 1.84]	1.60	2.20
Протромбіновий час сек %.	16.76 [16.12; 17.00]	16.00	17.00
Гемоглобін г/л.	151.89 [150.00; 153.53]	150.00	154.00
Тромбоцити ‰.	153.05 [142.91; 154.64]	135.25	172.07
Гематокрит %.	42.07 [40.13; 43.75]	38.00	44.00
Примітка. Me – медіана, 25% – перший кuartиль, 75% – третій кuartиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення.			

3.6 Біохімічні показники крові у щурів в нормі

На основі проведеного біохімічного дослідження крові інтактної та контрольної групи щурів встановлено показники рівня малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югат (ДК) та церулоплазміну (ЦП).

При дослідженні рівня біохімічних показників крові щурів інтактних тварин та тварин контрольних груп по жодному із трьох показників за результатами дисперсійного аналізу не було виявлено статистично доведеної різниці. Середні значення МДА коливалися в межах 5,07 %, середні показники контрольних груп ДК коливалися в межах 5,21 %, а коливання середніх значень ЦП не перевищувало 4,47 % (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Описова статистика біохімічних показників щурів контрольних груп ($M \pm SD$)

Група	Малоновий діальдегід нмоль/г	Дієнові кон'югати нмоль/г	Церулоплазмін мг/л
Інтактні	4,82 ± 0,18	41,45 ± 0,03	297,30 ± 10,51
2-й тиждень	4,91 ± 0,40	41,94 ± 1,18	301,01 ± 8,13
6-й тиждень	4,96 ± 0,35	40,23 ± 2,90	294,28 ± 9,13
10-й тиждень	4,88 ± 0,19	41,60 ± 3,02	291,51 ± 5,85
6-й т. КВ	4,88 ± 0,35	40,55 ± 2,70	296,04 ± 8,18
6-й т. КП	4,72 ± 0,34	40,47 ± 2,57	297,75 ± 12,08
6-й т. КВП	4,73 ± 0,17	41,06 ± 1,63	290,74 ± 13,78
10-й т. КВ	4,90 ± 0,23	41,58 ± 2,74	303,73 ± 9,83
10-й т. КП	4,80 ± 0,30	40,75 ± 2,21	295,82 ± 8,46
10-й т. КВП	4,73 ± 0,33	42,33 ± 1,03	293,77 ± 8,62
p ANOVA	0,85	0,76	0,44
p Левене	0,35	0,03	0,77

Примітка. Р ANOVA – точне значення р при односторонньому дисперсійному аналізі ANOVA, р Левене – точне значення р при перевірці рівності дисперсій за критерієм Левене.

Висновки до розділу 3.

1. Система гілок внутрішньої сонної артерії щура формує дві топографічні частини — шийну і мозкову. Такий розподіл притаманний артеріальній системі тварин даного класу. Враховуючи розподіл ділянок васкуляризації ока щурів в нормі, основним джерелом кровопостачання сітківки є гілки очної артерії (*a. ophthalmica*), яка відгалужується від клиновидно-піднебінної артерії (*a. sphenopalatina*) з басейну внутрішньої сонної артерії (*a. carotis interna*), що є гілкою загальної сонної артерії (*a. carotis communis*).

2. Вивчення серійних мікрорізів засвідчує, що для макулярної ділянки характерним є косий напрямок волокон, потовщення гангліонарного шару та велика кількість паличок. В ділянці зубчастої лінії характерним є різке витончення сенсорної частини сітківки, яка в подальшому переходить у непігментований шар ціліарного епітелію.

3. Периферичніше від зубчастої лінії шари сітківки не візуалізуються, глія та клітини Мюлера заміщують нейрони, внутрішня погранична мембрана потовщується та переходить у базальну мембрану пігментного епітелію, формуючи замикаючу ділянку. Другу перехідну зону сітківка має довкола зорового нерва, там теж формується замикаюча ділянка.

4. Встановлено, що серед шарів сітківки щура локалізуються дві капілярні сітки. Поверхнева капілярна сітка локалізована у товщі нервоволокнистого шару і чітко прослідковується у всіх квандрантах поля сітківки. Глибока капілярна сітка залягає між зовнішнім сітчастим та внутрішнім ядерним шарами. Також виявлено капілярну сітку в ділянці диска зорового нерва.

5. Результати дослідження особливостей мікроструктури шарів сітківки щурів у нормі засвідчують кількісну морфологічну ідентичність у пошаровій структурній організації між шарами сітківки щура та людини в нормі.

6. У сітківці щура ідентифіковано морфологічні компоненти, сукупність яких бере участь в утворенні гематоретинального бар'єру, що запобігає транспорту крупномолекулярних білків з плазми крові. Процес щільного сполучення між клітинами пігментного епітелію має також не тільки регуляторне, але і розмежувально-ізолююче значення.

7. В результаті проведеного морфометричного дослідження діаметру капілярів сітківки, виконаного на гістологічних препаратах було встановлено, що досліджуваний показник становить 5,9 [5,6; 6,1] мкм.

8. На ультраструктурному рівні у інтактних тварин шари сітківки зберігають чітку стратифікаційну архітекtonіку, що відповідає морфологічній нормі статевозрілих лабораторних щурів. Шар пігментного епітелію локалізується на чітко контурованій мембрані Бруха, судини хоріоїдеї містять поодинокі еритроцити та помірну кількість плазми крові. Ядра пігментного епітелію збережені, базальні складки плазмолем чітко контуровані, поруч з ними локалізуються чисельні мітохондрії. Дрібні інтенсивноосміофільні фагосоми, які містять фагоцитовані фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів розташовуються в цитоплазмі пігментного епітелію в один або два ряди. Апікальні мікроворсинки пігментного епітелію збережені, розташовані впорядковано, міжфоторецепторний простір герметичний, містить помірну кількість дрібнозернистих мас середньої електронної щільності.

9. Мембранні диски зовнішніх сегментів паличок чітко контуровані, розміщені впорядковано. Цитоплазматичний перешийок між зовнішніми та внутрішніми сегментами фоторецепторів цілісний, структурні компоненти еліпсоїдної та міоїдної частини внутрішніх сегментів фоторецепторів збережені. Зовнішня погранична мембрана інтенсивноосміофільна, збережена. Ядра фоторецепторів у зовнішньому ядерному шарі розташовані впорядковано, чітко контуровані, не мають ознак пошкодження. Синаптична зона зовнішнього сітчастого шару містить чітко впорядковані

інтенсивноосміюфільні синаптичні мембрани та множинні синаптичні везикули. У внутрішньому ядерному шарі впорядковано розташовуються ядра горизонтальних та біполярних клітин, видовжені ядра клітин Мюлера та ядра амакринних клітин. Просвіти судин внутрішнього сітчастого шару не розширені, містять поодинокі еритроцити. Ядра та перикаріони гангліонарних клітин розташовуються в один або два ряди. Серед цитоплазматичних структур великих гангліонарних клітин домінує гранулярна ендоплазматична сітка.

10. При дослідженні показників коагуляційного гемостазу крові щурів в нормі встановлено, що значення протромбінового індексу становить 84.25%, час рекальцифікації 49.50с., загальний фібриноген дорівнює 1.75 г/л., протромбіновий час 16.76сек%, гемоглобін 151.89 г/л., кількість тромбоцитів становить 153.05 %., гематокрит дорівнює 42.07 %.

11. При дослідженні біохімічних показників оксидативного стресу крові щурів в нормі було встановлено, що середні значення малонового діальдегіду коливаються в межах 5,07 %, середні показники контрольних груп дієнових кон'югатів коливаються в межах 5,21 %, а коливання середніх значень церулоплазміну не перевищує 4,47 %.

Результати дослідження, викладені в розділі 3, опубліковано в наукових працях автора [407, 408, 432, 433, 434, 435, 454].

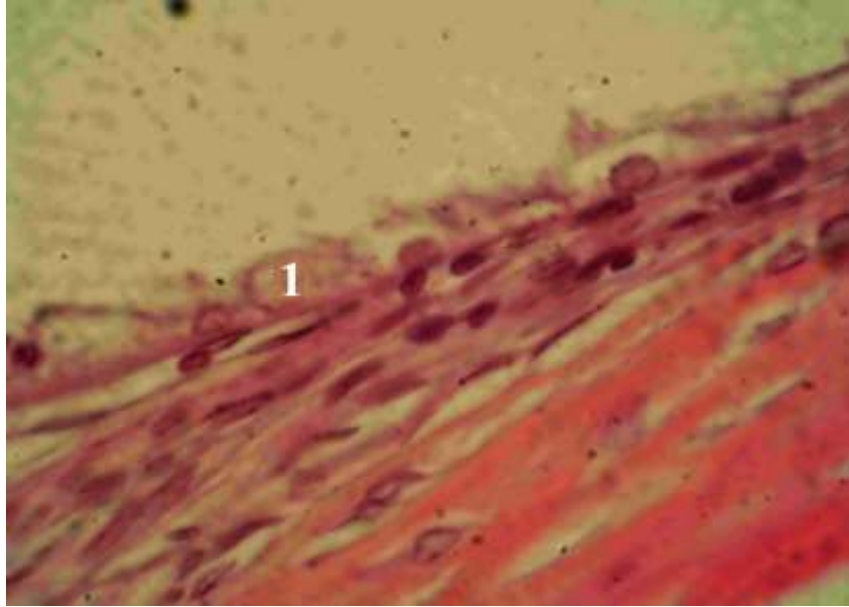
РОЗДІЛ 4

**ДИНАМІКА РОЗВИТКУ СТРУКТУРНИХ ЗМІН ШАРІВ СІТКІВКИ
ТА ЛАНОК ЇЇ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА НА МІКРО-
ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНОМУ РІВНЯХ У ГОСТРИЙ,
СУБХРОНІЧНИЙ ТА ХРОНІЧНИЙ ТЕРМІНИ ВПЛИВУ
ОПІОЇДУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

4.1 Динаміка мікроструктурної організації шарів сітківки щурів упродовж 14 тижнів опіоїдного впливу.

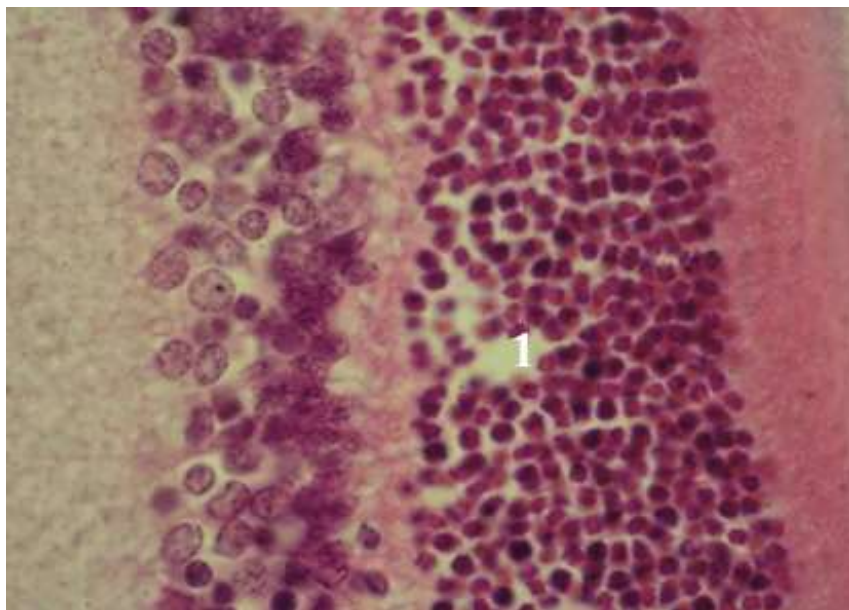
Через *тиждень* експерименту ПШ (I) сітківки у дослідних тварин проміжок від диска зорового нерва до зубчастої лінії має виражений нерівномірний хід. На окремих ділянках сітківки ПШ представлений видовженими клітинами, які своєю поздовжньою віссю розташовуються паралельно до базальної мембрани і міцно з'єднані з внутрішнім шаром останньої. На деяких ділянках сітківки виявлено проміжки, де ПЕ відсутній. В інших ділянках сітківки виявлено епітеліоцити, цитоплазма яких набрякла, містить напівпрозорі вакуолі (вакуольна дистрофія), (рис. 4.1). Ядра таких епітеліоцитів переважно збережені, локалізовані ближче до базального полюса. Базальна мембрана цілісна, однорідна, слабобазофільна. У просвітах капілярів власне судинної оболонки спостерігаються ознаки застою та повнокрів'я. У ФРШ (II) місцями цитоплазматичні вирости фотосенсорних клітин лежать дещо нещільно, розріджено. У ЗПМ (III) структурних змін на цьому терміні експерименту не виявлено.

У ЗЯШ (IV) місцями спостерігаються ядра неправильної форми, іноді – пікнотичні. В окремих ділянках між ядрами з'являються значні проміжки, (рис. 4.2). В ділянці диска зорового нерва ЗЯШ тонший, проміжки між ядрами дещо більші, кількість рядів ядер – 5–8.



Умовні позначки: 1 – вакуолізація ПШ.

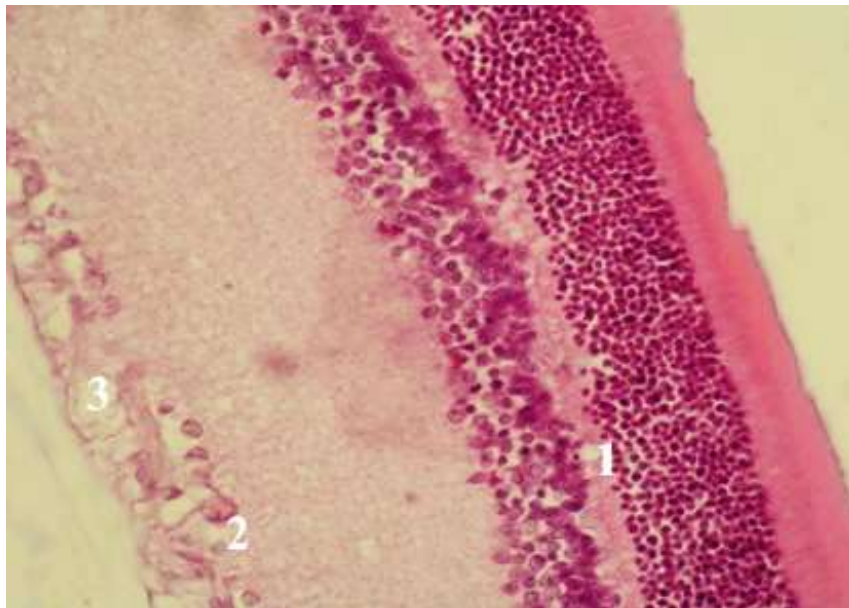
Рисунок 4.1 – Сітківка щура через тиждень щоденного введення опіюду. Заб. гематоксиліном та еозинном. Мікрофотографія. Зб. x 1000



Умовні позначки: 1 – без'ядерні ділянки у ЗЯШ.

Рисунок 4.2 – Сітківка щура через тиждень введення опіюду. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000

У ділянці зубчастої лінії ЗЯШ також тонший, містить – 3–5 рядів ядер. У ЗСШ (V) місцями переміщуються ядра фотосенсорних клітин, іноді трапляються ядра біполярних клітин. Досить часто у ЗСШ трапляються просвітлення стромы, нерідко з утворенням мікрокіст (мікрокістозна дегенерація), (рис. 4.3 та рис. 4.4). В окремих ділянках мікрокісти досягають ВЯШ, а місцями контактують з ЗЯШ.

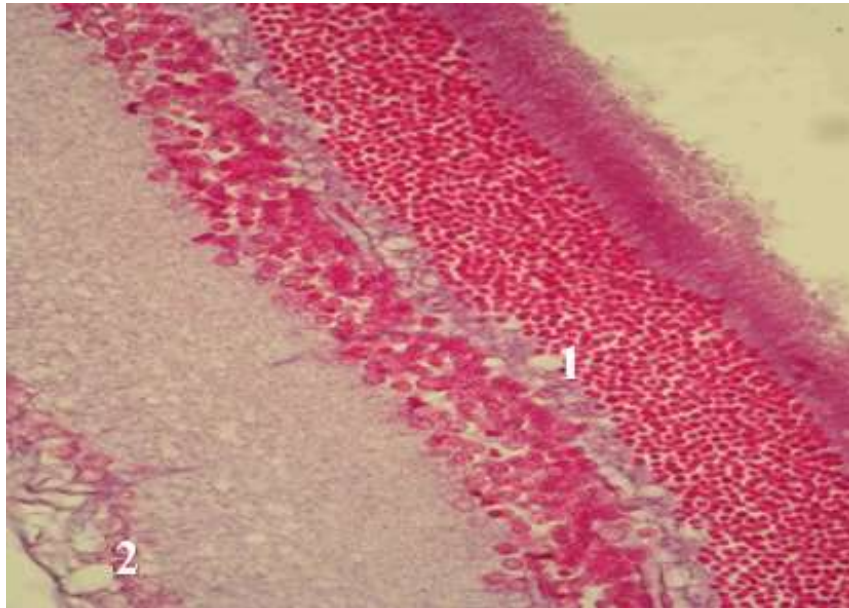


Умовні позначки: 1– мікрокістозна дегенерація ЗСШ; 2 – перичелюлярний набряк гангліонарних клітин; 3 – мікрокістозна дегенерація НВШ.

Рисунок 4.3 – Сітківка щура через тижень введення опіюду.

Заб. гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Зб. х 400

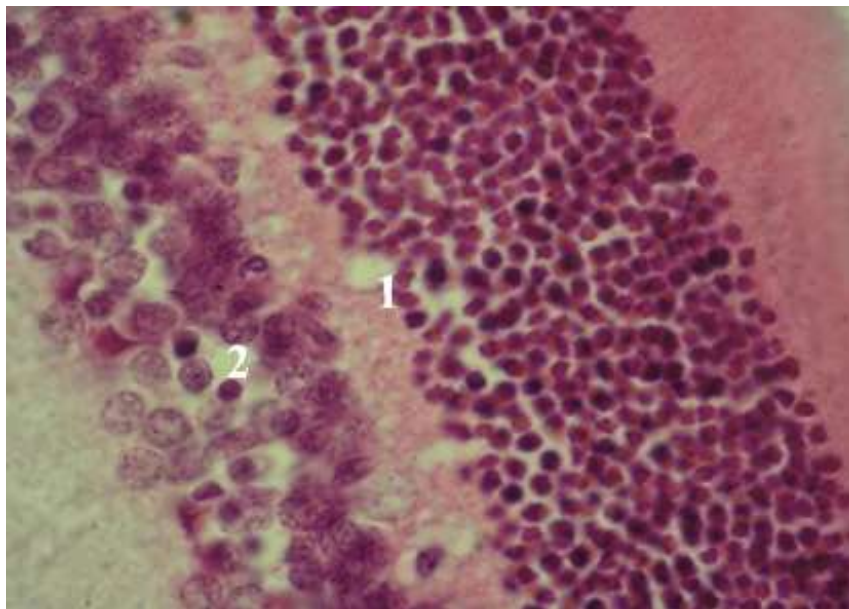
ВЯШ (VI) у вказаний термін експерименту має структурну організацію, подібну до контролю, проте навколо окремих ядер біполярних клітин глія просвітлена, виявлено ознаки незначного перичелюлярного набряку (рис. 4.5 та рис. 4.6). Місцями є ділянки, де ядра амакринних клітин занурюються у ВСШ.



Умовні позначки: 1 – мікрокістозні порожнини у ЗСШ; 2 – мікрокістозні порожнини НВШ.

Рисунок 4.4 – Сітківка щура через тижень введення опію. Заб. азаном.

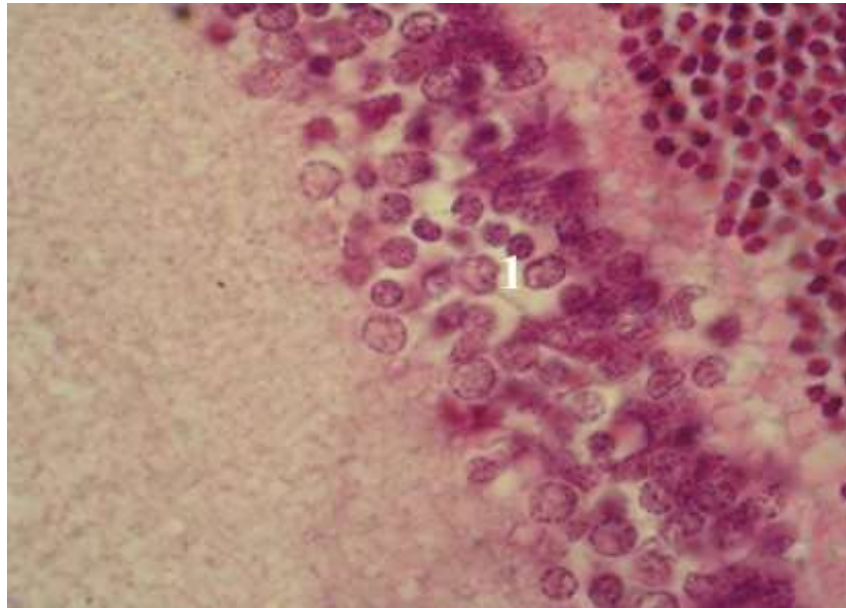
Мікрофотографія. Зб. x 400



Умовні позначки: 1 – мікрокістозні порожнини у ЗСШ; 2 – зони просвітлення у ВЯШ.

Рисунок 4.5 – Сітківка щура через тижень введення опію. Заб. азаном.

Мікрофотографія. Зб. x 1000



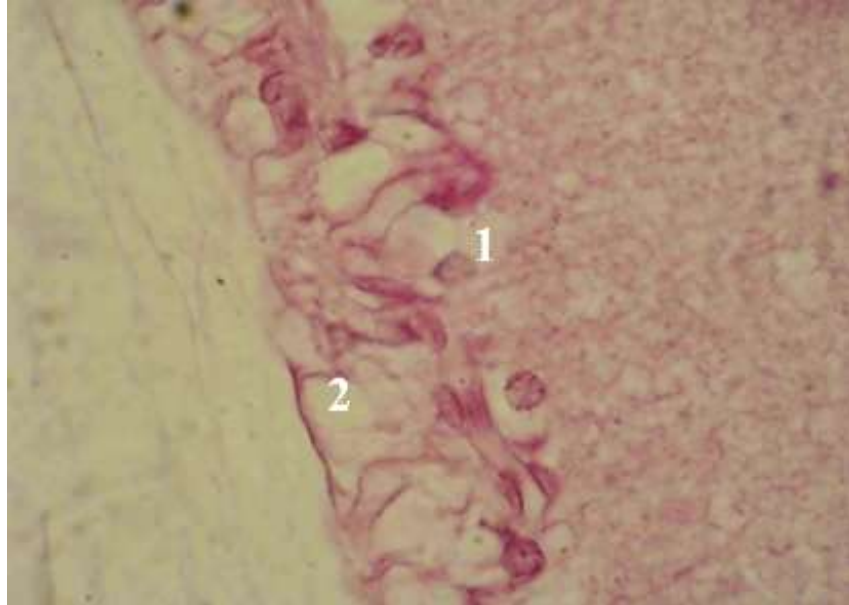
Умовні позначки: 1 – перичелюлярний набряк у ВЯШ.

Рисунок 4.6 – Сітківка щура через тижень введення опіюду. Заб. азаном.

Мікрофотографія. Зб. x 1000

Патологічних змін структури ВСШ (VII) у вказаний термін експерименту не виявлено. В окремих клітинах ГШ (VIII) центр ядра просвітлений, хроматин розміщується біля оболонки ядра. Цитоплазма окремих гангліонарних клітин просвітлена, містить вакуолі. Ендотелій деяких судин, що розташовані на межі з НВШ дещо набряклий. Мікроглія НВШ (IX) досить часто просвітлена і в таких ділянках містить мікрокісти (рис. 4.7). В напрямку до зорового нерва цей шар значно розширюється і при зафарбуванні азаном представлений інтенсивно зафарбованими товстими волокнами фіолетового кольору. У ВПМ (X) структурних змін не виявлено.

Через *два тижні* перебігу експерименту місцями спостерігається проліферація епітелію ПШ сітківки (I). В ділянках проліферації ядра епітеліальних клітин збільшенні, округлі або дещо видовжені, світліше зафарбовані. Цитоплазма поруч розміщених клітин набрякла, ці клітини набувають кубічної форми.

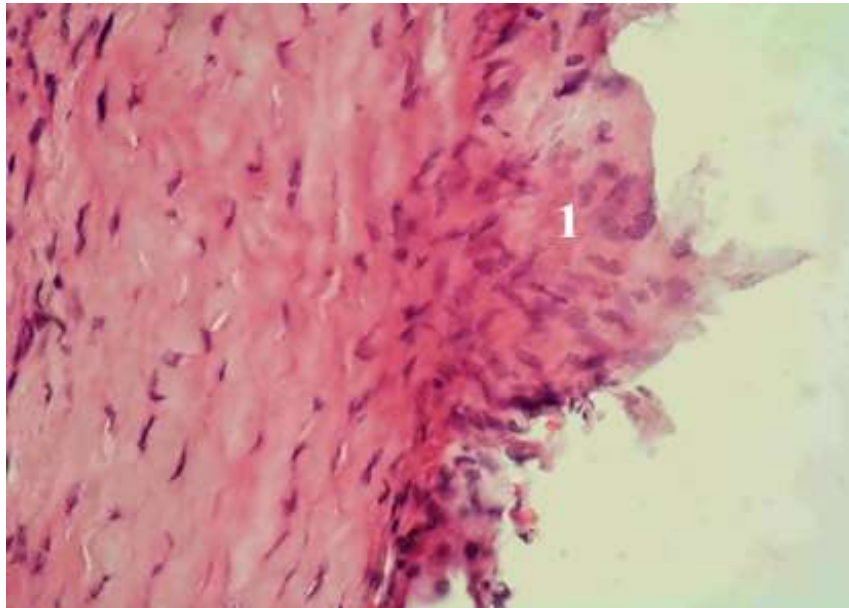


Умовні позначки: 1 – вакуолізація окремих гангліонарних клітин; 2 – мікрокістозна дегенерація нервових волокон.

Рисунок 4.7 – Сітківка щура через тижень введення опіюду.

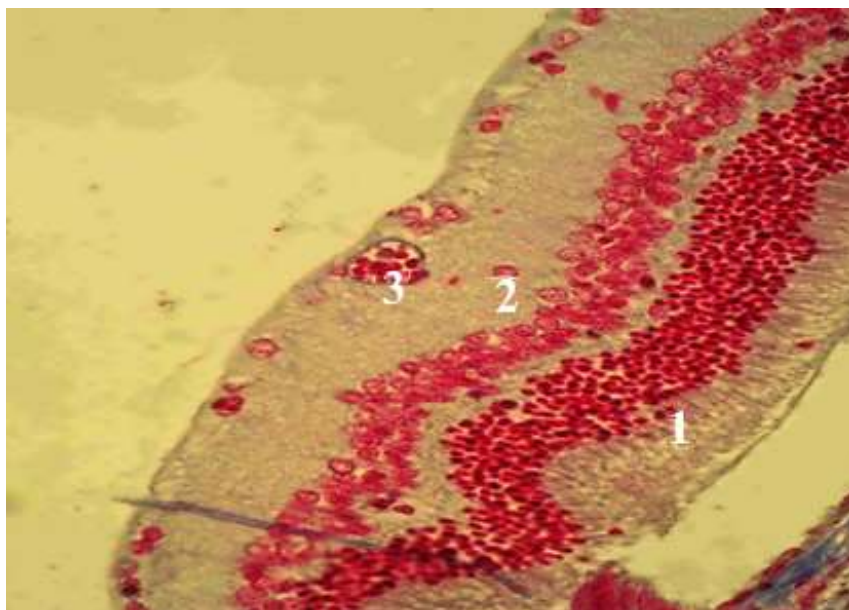
Заб. гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Зб. х 1000

В окремих ділянках епітеліальні клітини неправильної форми, їх ядра витягнуті, цитоплазма інтенсивно рожевого кольору. Місцями спостерігаються некротичні зміни епітеліальних клітин. На окремих ділянках сітківки ПШ представлений видовженими клітинами, з інтенсивно зафарбованими базофільними ядрами та інтенсивно зафарбованою в рожево-червоний колір, місцями з фіолетовим відтінком цитоплазмою. Базальна мембрана набрякла, неоднорідна, розпушена (рис. 4.8). У ФРШ (II) зовнішні ділянки світлі, ацидофільні при зафарбуванні гематоксиліном та еозином та сірофіолетові при зафарбуванні азаном. У внутрішніх ділянках ФРШ трапляються просвітлення, з формуванням видовжених порожнин, що місцями мають незначну кількість ацидофільного вмісту. В окремих ділянках спостерігається переміщення ядер фотосенсорних клітин у ФРШ. Ядра фотосенсорних клітин, які проникають у ФРШ, переважно локалізуються між внутрішніми ділянками фоторецепторів (рис. 4.9).



Умовні позначки: 1 – проліферація ПШ.

Рисунок 4.8 – Сітківка щура через два тижні введення опіюду. Заб. гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Зб. x 1000



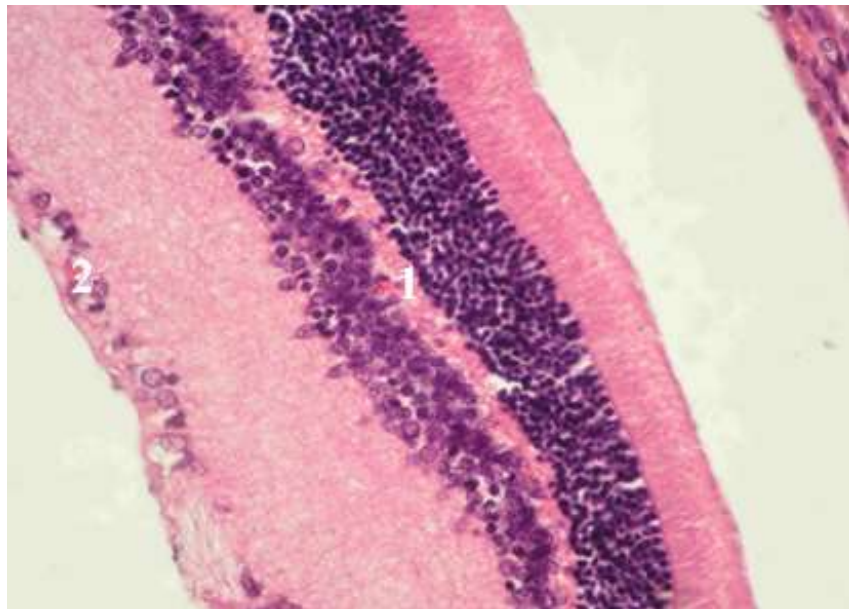
Умовні позначки: 1 – переміщення ядер фотосенсорних клітин у ФРШ; 2 – переміщення ядер амакринних клітин у ВСШ; 3 – розширення та переповнення кров'ю судин внутрішніх шарів сітківки.

Рисунок 4.9 – Сітківка щура через два тижні введення опіюду. Заб. азаном.

Мікрофотографія. Зб. x 400

ЗПМ (III) на даному терміні експерименту без змін. У ЗЯШ (IV) місцями з'являються проміжки між ядрами фотосенсорних клітин, спостерігаються ядра неправильної форми, рідко з ознаками пікнозу. В ділянках сітківки, що прилягають до зубчастої лінії, ЗЯШ тонший, кількість рядів ядер 4 – 5. У ЗСШ (V) виявлено просвітлення та мікрокісти, що локалізуються на межі з ЗЯШ. У ЗСШ місцями переміщуються ядра фотосенсорних клітин. У ЗСШ трапляються ядра біполярних та горизонтальних клітин.

Окремі капіляри, що розташовані на межі між ЗСШ та ВЯШ мають збільшені просвіти, переповнені еритроцитами. Ядра нервових клітин, що розміщені у ВЯШ (VI), неоднакової форми та розмірів, розміщені у 4–6 рядів. У деяких ділянках ВЯШ з'являються проміжки, що незаповнені ядерними частинами клітин сітківки. Ядра амакринних клітин занурюються у ВСШ. Виявлено окремі ядра амакринних клітин у стані каріопікнозу та каріорексису (рис. 4.10).

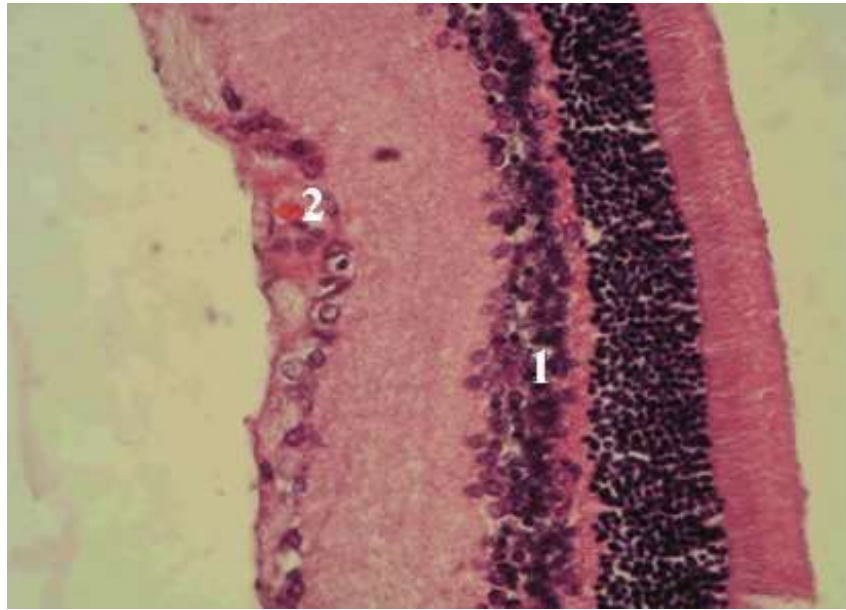


Умовні позначки: 1 – збільшення просвіту капілярів ВЯШ; 2 – перичелюлярний набряк гангліонарних клітин.

Рисунок 4.10 – Сітківка щура через два тижні введення опію. Заб. азаном.

Мікрофотографія. Зб. х 400

Візуалізуються ділянки, де у ВСШ (*VII*) занурюються ядра радіальних гліоцитів та амакринних клітин. Капіляри ВСШ та ті, що розміщені на межі між ВСШ та ГШ, мають збільшені просвіти, переповнені еритроцитами, (рис. 4.11 та рис. 4.12).

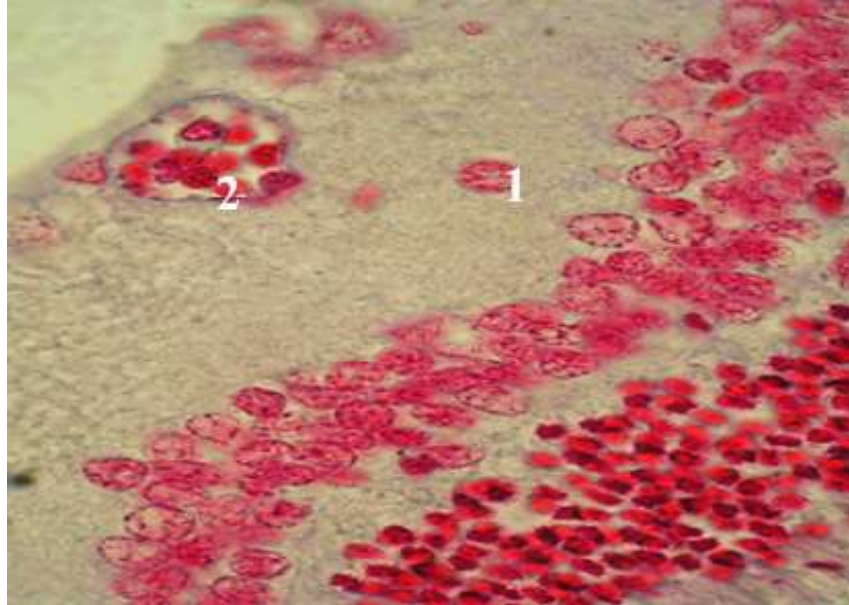


Умовні позначки: 1 – збільшення діаметра капілярів ВЯШ; 2 – збільшення діаметра капілярів ГШ.

Рисунок 4.11 – Сітківка щура через два тижня введення опію. Заб. азаном.

Мікрофотографія. Зб. х 400

У ГШ (*VIII*) зерна хроматину ядер гангліонарних клітин переважно розміщуються по периферії, біля оболонки ядра. Ядра гангліонарних клітин містять чітко видиме округле об'ємне ядереце, що має червоний колір, центр ядра світлий, світлосірого кольору при зафарбуванні азаном. Навколо гангліонарних клітин сполучна тканина просвітлена з явищами помірного перицелюлярного набряку. Більшість капілярів, що розташовані на межі ГШ та НВШ, мають розширені просвіти, переповнені кров'ю. Місцями нами було виявлено ділянки з ознаками периваскулярного набряку.



Умовні позначки: 1 – переміщення ядер амакринних клітин у ВСШ; 2 – збільшення діаметрів капілярів на межі ВСШ та ГШ.

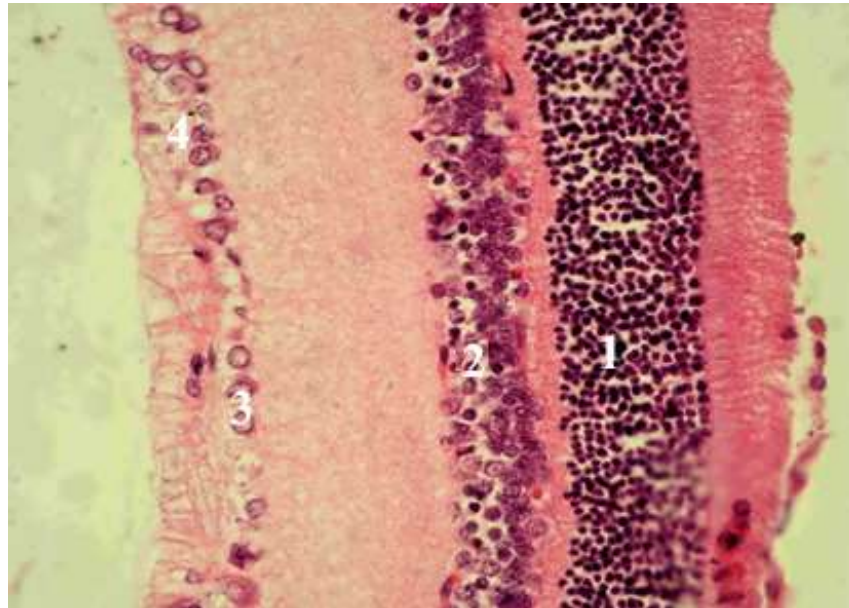
Рисунок 4.12 – Сітківка щура через два тижні введення опію. Заб.азаном.

Мікрофотографія. Зб. x 1000

В окремих капілярах спостерігаються явища гемостазу. В деяких капілярах візуалізується набряк ендотелію, цитоплазма ендотеліоцитів нерівномірно зафарбована, зерниста. Виявлено ділянки з проявами поліферативної активності ендотеліоцитів.

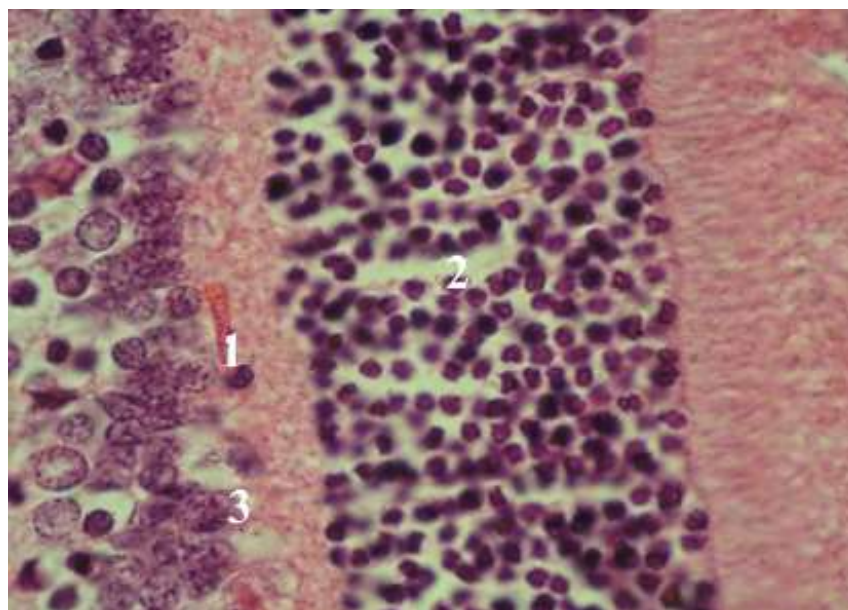
Глія НВШ (IX) слабобазофільна, просвітлена і місцями містить мікрокісти, при зафарбуванні азаном основна речовина сірофіолетового кольору, волокна фіолетові та містять насиченішого фіолетового кольору краплеподібні утвори. На окремих препаратах виявлені мікрокісти. У ВПМ (X) структурних змін не виявлено.

Через чотири тижні експерименту зміни у ПШ (I), ФРШ (II), ЗПМ (III), ЗЯШ (IV), ЗСШ (V) та ВЯШ (VI) сітківки були ідентичні змінам наприкінці другого тижня опіюдного впливу (рис. 4.13–4.17). Вперше на цьому терміні експерименту в окремих ділянках ВСШ (VII), спостерігається набряк (рис. 4.18).



Умовні позначки: 1 – пікнотичні ядра у ЗЯШ; 2 – збільшення просвіту капілярів ВЯШ; 3 – набряки гангліонарних клітин; 4 – мікрокісти НВШ.

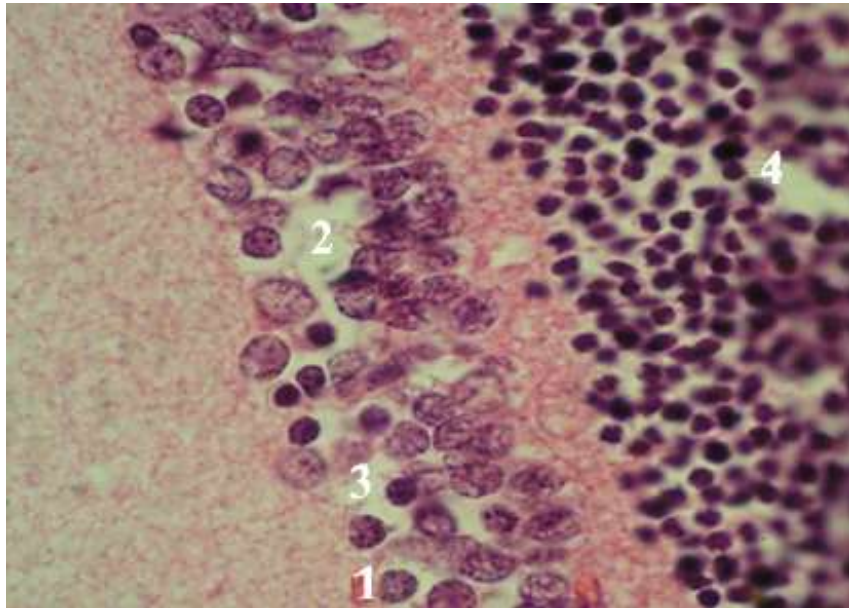
Рисунок 4.13 – Сітківка щура через чотири тижні введення опію. Заб. гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Зб.х 400



Умовні позначки: 1 – збільшення просвіту капілярів між ВЯШ та ЗСШ; 2 – каріопікноз у фотосенсорних клітинах; 3 – мікрокісти ВЯШ у ЗСШ.

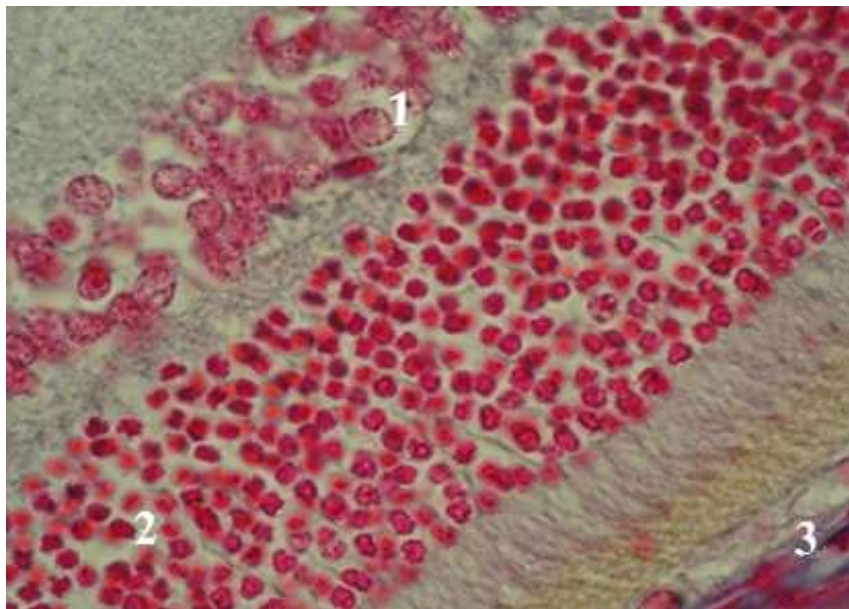
Рисунок 4.14 – Сітківка щура через чотири тижні введення опію.

Заб.азаном. Мікрофотографія. Зб. х 400



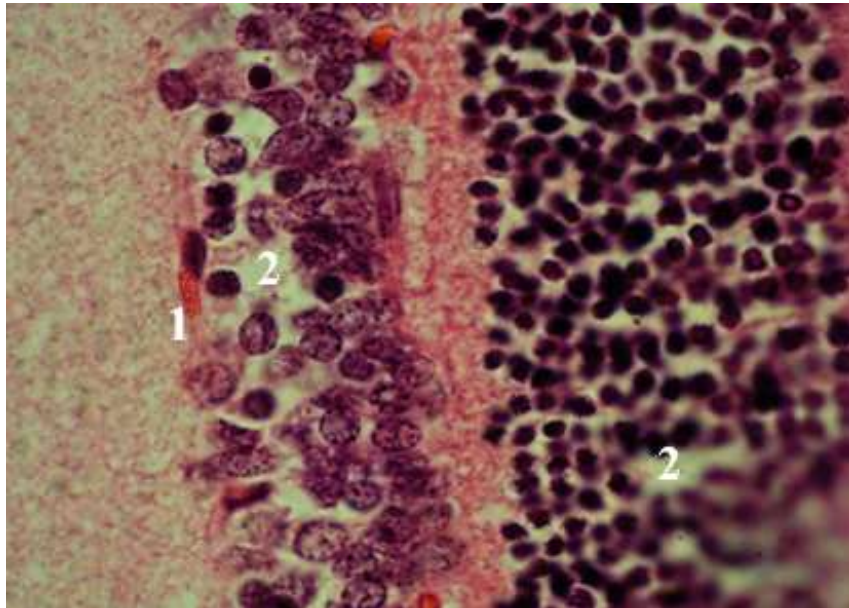
Умовні позначки: 1 – збільшення просвітів капілярів на межі ЗЯШ та ВЯШ; 2 –перичелюлярні набряки у ВЯШ; 3 –каріопікноз у ВЯШ; 4 – збільшення відстані між ядрами у ЗЯШ.

Рисунок 4.15 – Сітківка щура через чотири тижні введення опію. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб.6 x 1000



Умовні позначки: 1 – пікноз та перичелюлярний набряк уВЯШ; 2 – збільшення відстані між ядрами ЗЯШ; 3 – вакуолізація ПЕ.

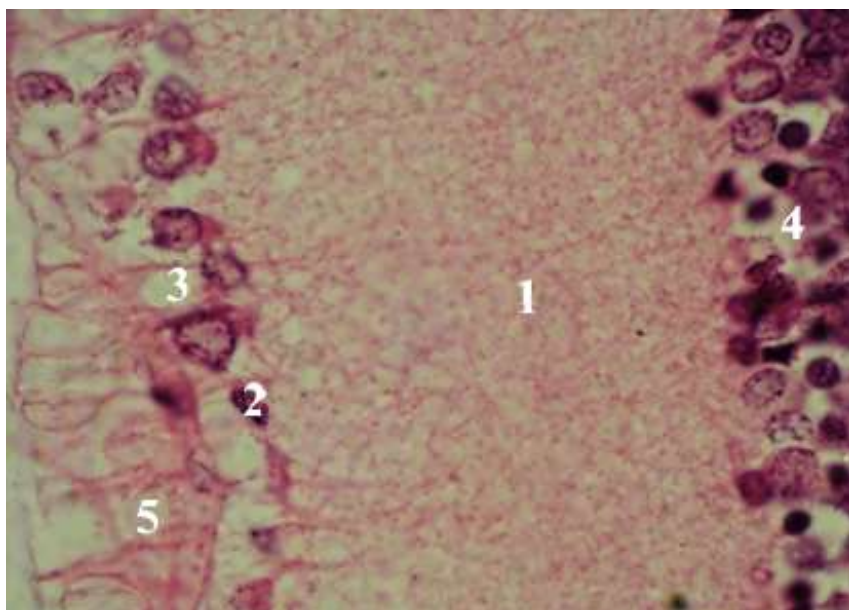
Рисунок 4.16 – Сітківка щура через чотири тижні введення опію. Заб.азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000



Умовні позначки: 1 – збільшення просвітів капілярів ВЯШ; 2 – збільшення проміжків між ядрами ЗЯШ та ВЯШ.

Рисунок 4.17 – Сітківка щура через чотири тижні введення опію.

Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000

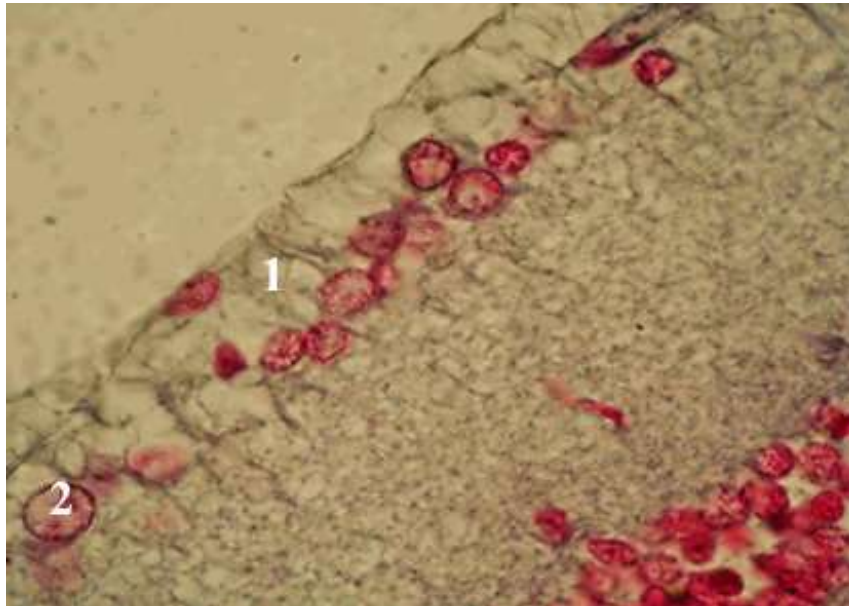


Умовні позначки: 1 – набряк ВСШ; 2 – некротичні зміни гангліонарних клітин; 3 – перичелюлярні набряки гангліонарних клітин; 4 – перичелюлярні набряки клітин ВЯШ; 5– мікрокісти у НВШ.

Рисунок 4.18 – Сітківка щура через чотири тижні введення опію.

Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000

На цьому терміні експерименту на відміну від попереднього у ГШ (*VIII*) збільшується кількість ядер з просвітленим центром, хроматин їх розміщений біля оболонки ядра. Центральна частина ядер деяких гангліонарних клітин просвітлена, з ознаками пікнозу, окремі в стані коріорексису. Навколо гангліонарних клітин збільшуються ділянки зон просвітлення (перичелюлярний набряк). Трапляються ділянки сітківки, у яких гангліонарні клітини розміщені на значних відстанях одні від одних. Деякі капіляри, що розміщені на межі ГШ та НВШ мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю. Ендотелій капілярів дещо ущільнений, набряклий, спостерігається проліферація ендотеліоцитів. Стінка виявлених артеріол нерівномірно потовщена, набрякла. Цитоплазма ендотеліоцитів нерівномірно зафарбована, зерниста. У НВШ (*IX*) збільшується кількість ділянок, що містять мікрокістозні утвори які в окремих місцях проникають у ГШ (рис. 4.19).



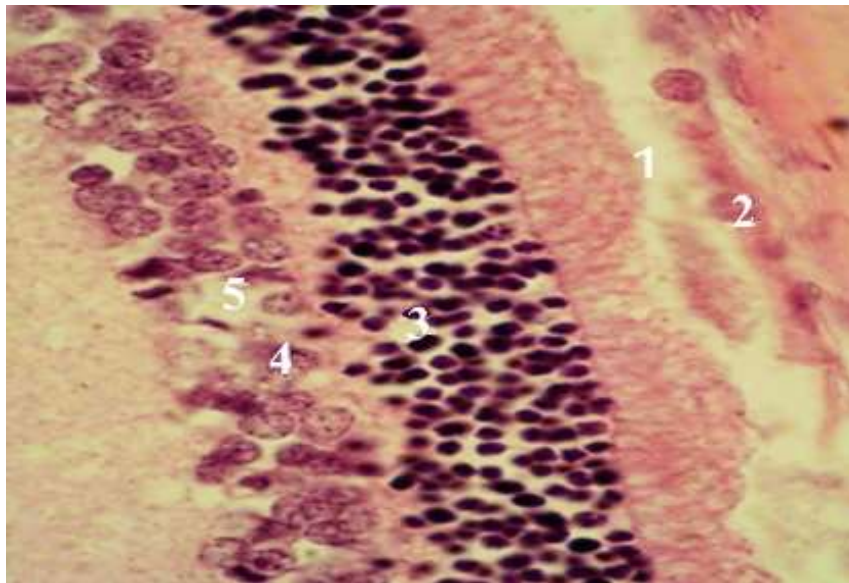
Умовні позначки: 1 – мікрокістозні порожнини у НВШ; 2 – просвітлення центра ядра гангліонарної клітини.

Рисунок 4.19 – Сітківка щура через чотири тижні введення опіюїду. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000

Просвіти судин, що локалізовані в товщі НВШ переповнені еритроцитами, ендотелій їх набряклий, стінка їх нерівномірно потовщена, набрякла, звивиста. ВПМ (X) без патологічних проявів.

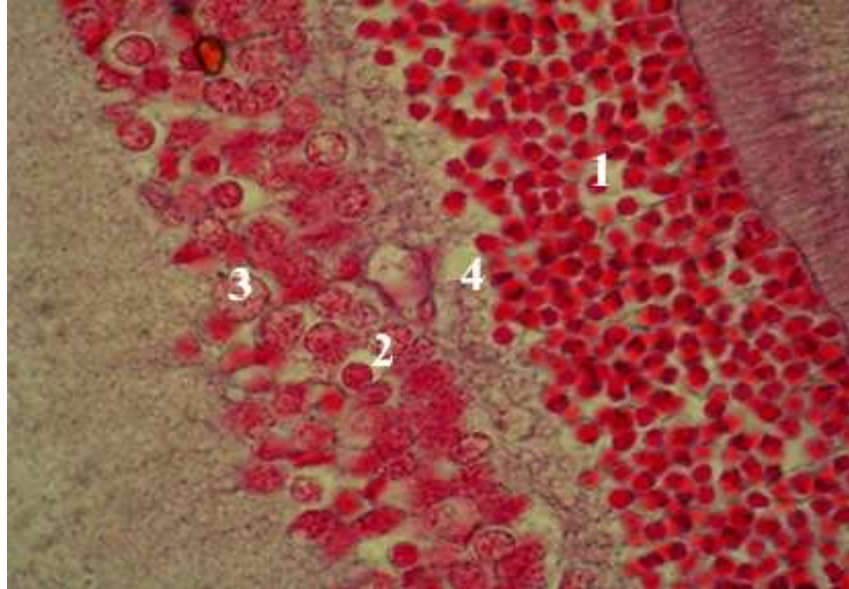
Через *шість тижнів* ядра клітин ПШ (I) зморщені (пікнотичні). Цитоплазма таких епітеліоцитів нерівномірно набрякла, місцями просвітлена, спостерігаються явища плазмопікнозу. Зберігається стійкий набряк базальної мембрани. У сітківці між ПШ та ФРШ нагромаджується зерниста слабкобазофільна маса, при зафарбуванні азаном – фіолетова зерниста сітчаста маса.

У ФРШ (II) зовнішні ділянки паличок і колбочок розріджені, трапляється їх руйнування, (рис. 4.20, 4.21).



Умовні позначки: 1 – каріорексис фоторецепторів; 2 – зернисті маси між ПШ та фоторецепторами; 3 – набряк ЗЯШ; 4 – каріопікноз ядра клітини ВЯШ; 5 – набряки у ВЯШ.

Рисунок 4.20 – Сітківка щура через шість тижнів введення опію. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000



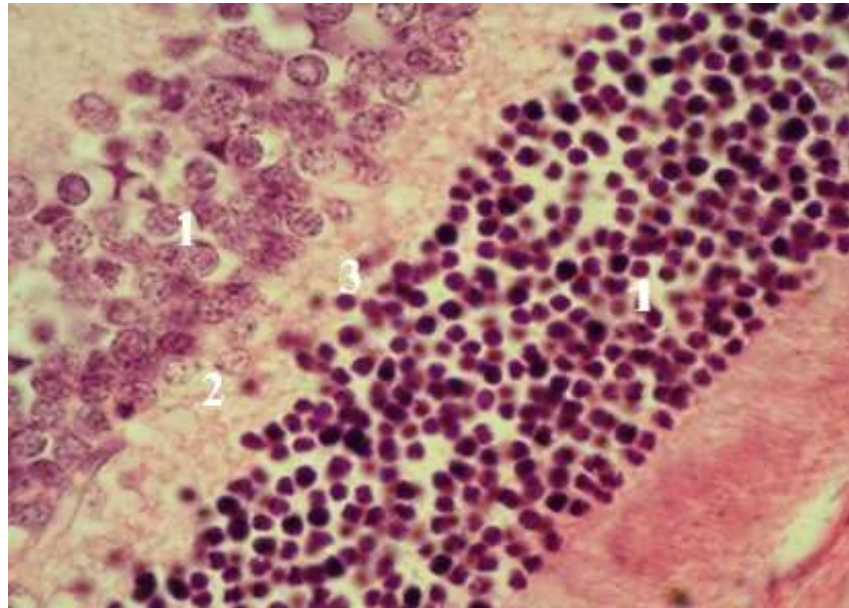
Умовні позначки: 1 – набряк між фотосенсорними клітинами; 2 – перицелюлярний набряк біполярних нейронів; 3 – пікноз ядер клітин ВЯШ; 4 – мікрокісти ЗСШ.

Рисунок 4.21 – Сітківка щура через шість тижнів введення опію. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000

ЗПМ (III) без видимих ознак патологічних проявів. У ЗЯШ (IV) в ділянці диска зорового нерва проміжки між ядрами збільшуються, кількість рядів ядер змінюється до 4–6, а в ділянці зубчастої лінії – 3–5. Зростає кількість ядер неправильної форми, з явищами пікнозу.

У ЗСШ (V) виявлені просвітлення та поява на відміну від попереднього терміну невеликих мікрокіст. Спостерігається також інтенсивніша транспозиція ядер фотосенсорних та біполярних клітин у ЗСШ (рис. 4.22).

У ділянках відсутності ядер горизонтальних клітин ВЯШ (VI) ядра біполярних клітин межують з внутрішньою ділянкою ЗСШ. Виявлено ділянки, де ядра амакринних клітин занурюються у ВСШ. З'являються на відміну від попереднього терміну окремі ядра ВЯШ у стані каріопікнозу та каріорексису.



Умовні позначки: 1 – збільшення відстаней між ядрами ЗЯШ та ВЯШ; 2 – мікрокістозна дегенерація ЗСШ; 3 – переміщення ядер фотосенсорних та біполярних клітин у ЗСШ.

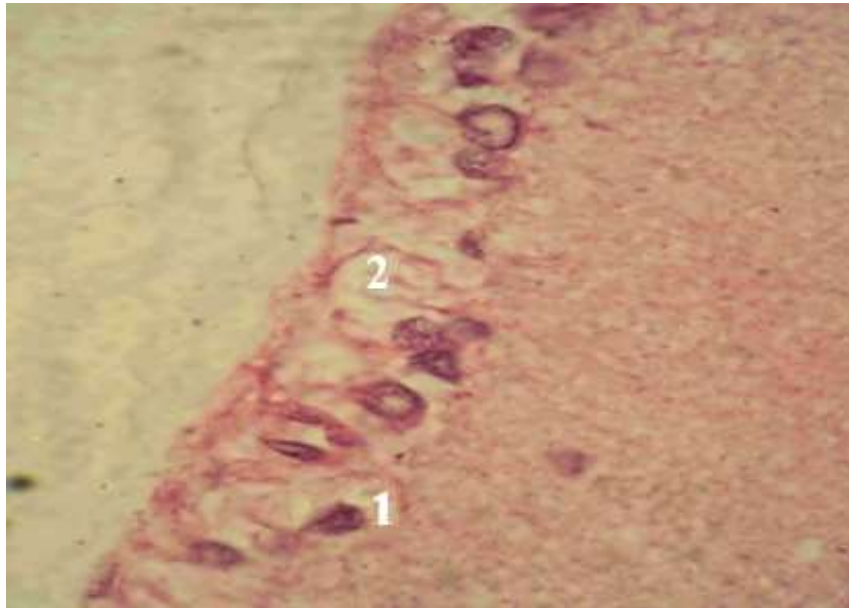
Рисунок 4.22 – Сітківка щура через шість тижнів введення опію.

Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000

У сітківці продовжує збільшуватись кількість проміжків між ядрами ВЯШ, ці проміжки стають ширшими. Місцями спостерігаються явища перичелюлярного набряку навколо ядер біполярних та амакринних клітин. У ВСШ (VII) відбувається транспозиція ядер амакринних клітин та ядер радіальних гліоцитів, з'являються поодинокі лімфоцити.

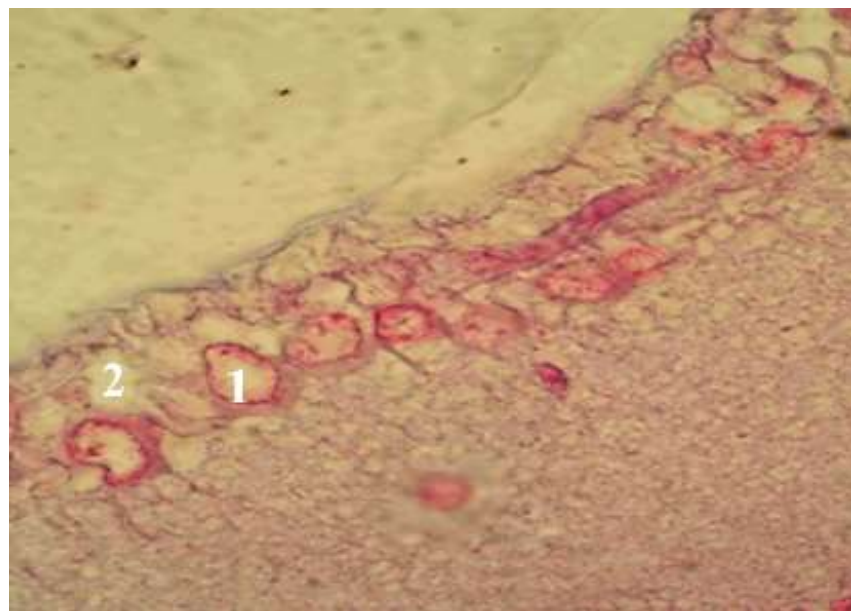
У ГШ (VIII) та НВШ (IX) патоморфологічні прояви були ідентичні проявам наприкінці попереднього терміну експерименту (рис. 4.23–4.25). ВПМ (X) без ознак патологічних проявів.

Через вісім тижнів опію впливу ядра деяких клітин ПШ (I) лізовані. Місцями присутні ділянки де ФРШ (II) звужений, межі між зовнішніми і внутрішніми ділянками фоторецепторних клітин нечіткі. Зовнішні ділянки фоторецепторних клітин просякнуті еозинофільною при зафарбуванні азаном фіолетово–синьою, оптично щільною масою.



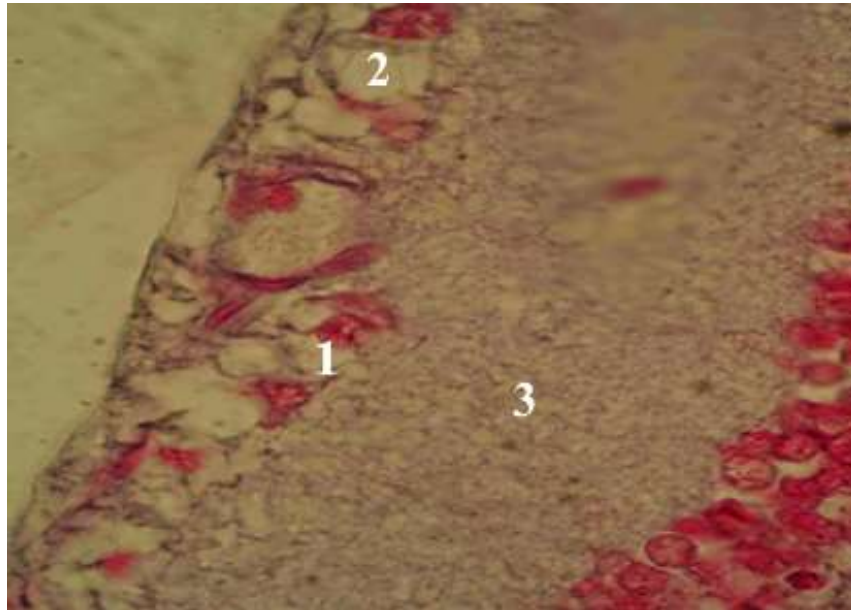
Умовні позначки: 1 – перичелюлярний набряк гангліонарної клітини; 2 – мікркістозні порожнини у НВШ.

Рисунок 4.23 – Сітківка щура через шість тижнів введення опіюїду. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000



Умовні позначки: 1 – просвітлення та периферична локалізація ядра гангліонарної клітини; 2 – мікркістозні порожнини у НВШ.

Рисунок 4.24 – Сітківка щура через шість тижнів введення опіюїду. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000



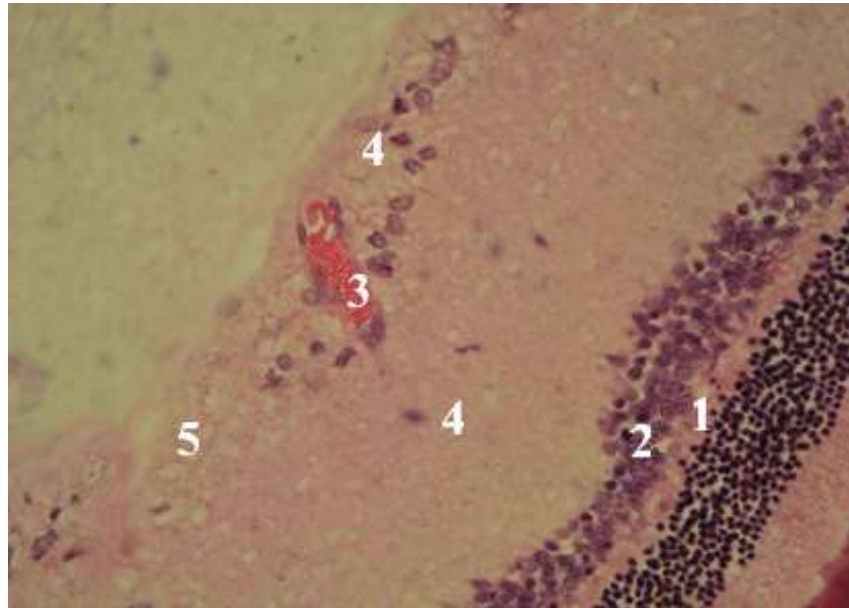
Умовні позначки: 1 – пікнотичне ядро гангліонарної клітини; 2 – перицелюлярний набряк гангліонарної клітини; 3– набряк ВСШ.

Рисунок 4.25 – Сітківка щура через шість тижнів введення опію. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x1000

Відбувається транспозиція ядер поодиноких фотосенсорних клітин у ФРШ (рис. 4.26). На цьому терміні експерименту ЗПМ (III) без проявів патологічних змін. ЗЯШ (IV) має нерівномірну товщину, трапляються досить великі без'ядерні зони.

ЗСШ (V) має неоднакову товщину, розпушений, (рис. 4.27, 4.28), у цей шар переміщується значна кількість ядер фотосенсорних клітин, а місцями ядра біполярних клітин. На межі ВЯШ з ЗСШ формуються невеликі мікрокісти. Капіляри, що розташовані на межі з ВСШ мають збільшені, переповнені кров'ю просвіти.

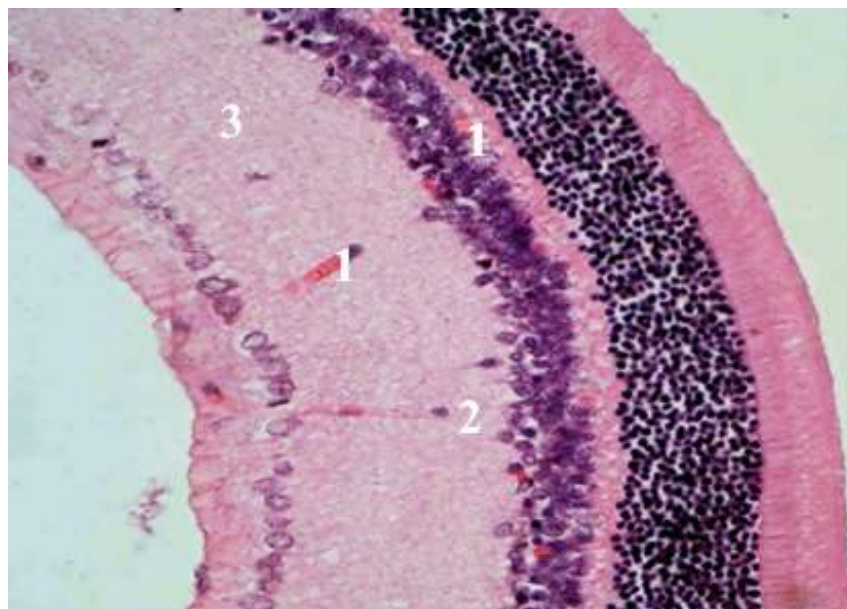
Контури ВЯШ (VI) нечіткі. В окремих ділянках сітківки у ВЯШ залишаються збереженими 2–3 ряди ядер, навколо яких є значні проміжки. Просвіти капілярів, що розташовані на межі з ЗСШ, розширені, переповнені кров'ю. Збільшуються ділянки з явищами перицелюлярних набряків у ВЯШ, (рис. 4.29–4.32).



Умовні позначки: 1 – транспозиція ядер фоторецепторних клітин у ЗСШ; 2 – пікноз ядра у ВЯШ; 3 – збільшений капіляр, еритроцити у вигляді “монетних стовпчиків”; 4 – набряк ВСШ та ГШ; 5 – мікрокіста у НВШ.

Рисунок 4.26 – Сітківка щура через вісім тижнів введення опіюду.

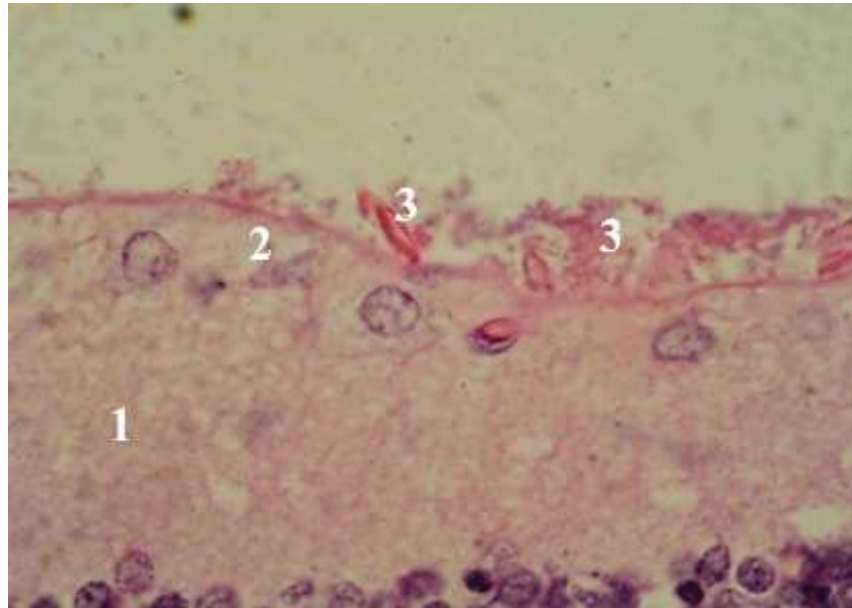
Заб. азаном. Мікрофотографія. 3б. х 400



Умовні позначки: 1 – збільшення просвітів капілярів ВЯШ та ВСШ; 2 – транспозиція ядер амакринних клітин та ядер радіальних гліоцитів у ВСШ; 3 – набряк ВСШ.

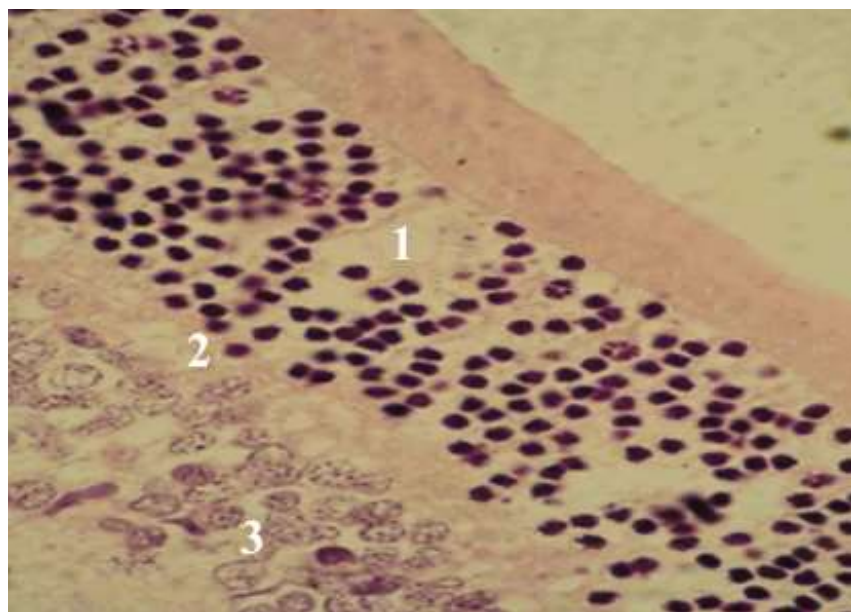
Рисунок 4.27 – Сітківка щура через вісім тижнів введення опіюду.

Заб. азаном. Мікрофотографія. 3б. х 400.



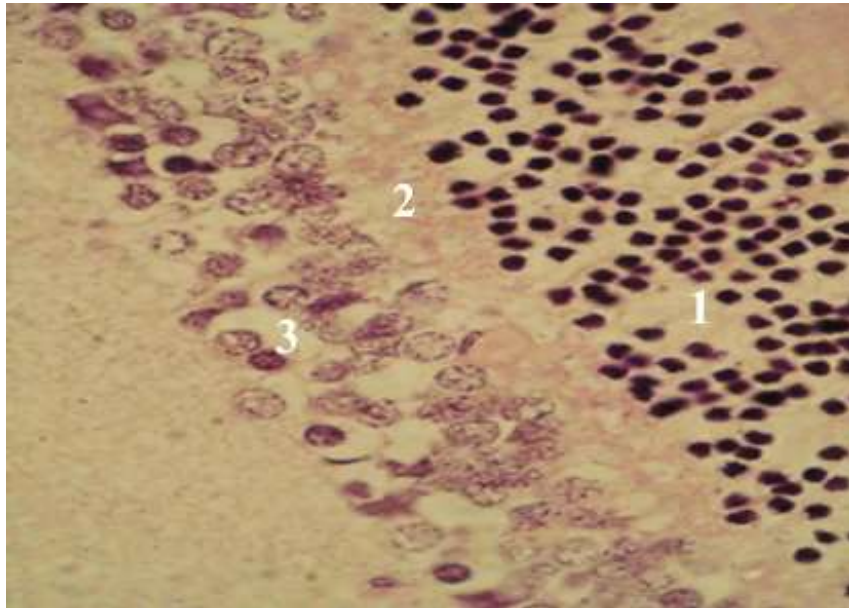
Умовні позначки: 1 – мікрокісти НВШ; 2 – нагромадження зернистої маси на поверхні ВПМ; 3– еритроцити на поверхні ВПМ.

Рисунрк 4.28 – Сітківка щура через вісім тижнів введення опіюїду. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000



Умовні позначки: 1 – без'ядерні зони у ЗЯШ, пікноз клітин; 2 – мікрокіста у ЗСШ; 3 – перицелюлярний набряк у ВЯШ.

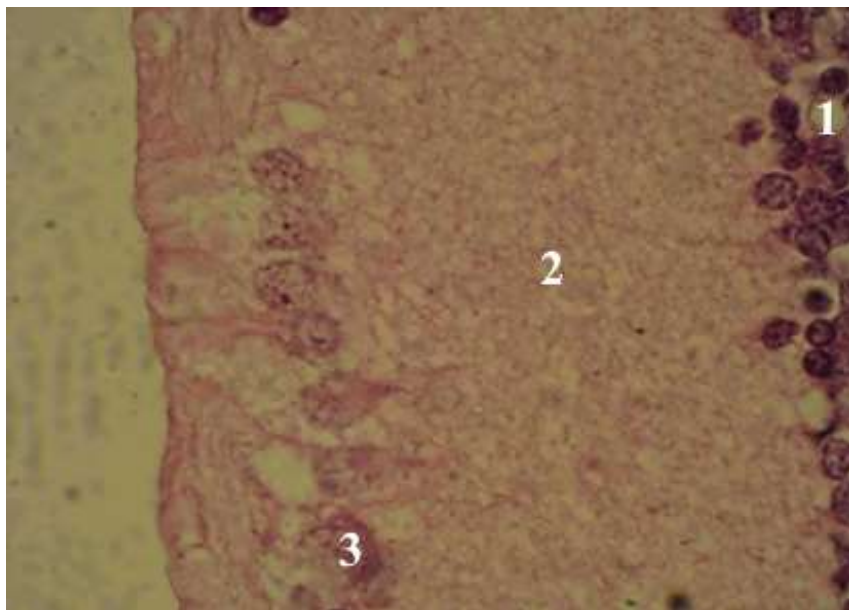
Рисунок 4.29 – Сітківка щура через вісім тижнів введення опіюїду. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x1000



Умовні позначки: 1 – без'ядерні зони у ЗЯШ; 2 – мікрокіста у ЗСШ; 3 – пікноз ядер у ЗЯШ та ВЯШ.

Рисунок 4.30 – Сітківка щура через вісім тижнів введення опію.

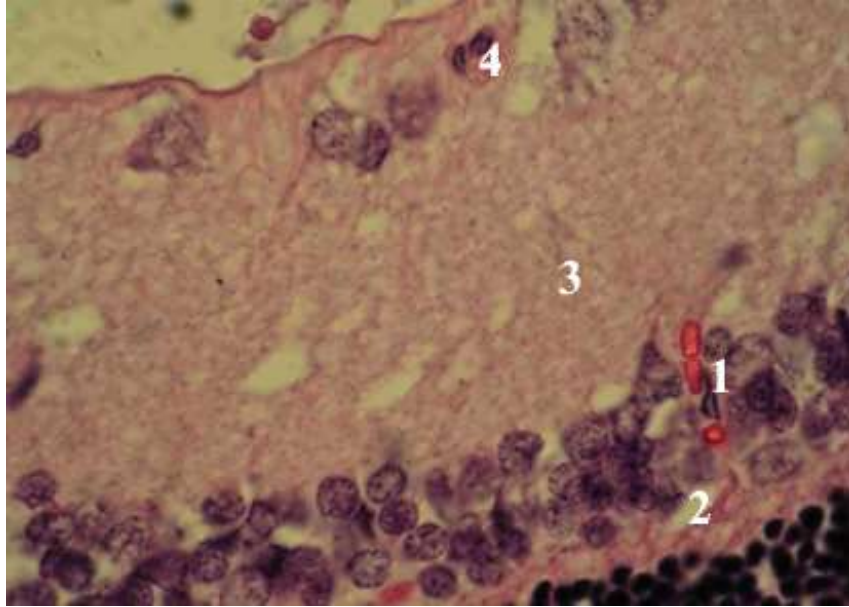
Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x1000



Умовні позначки: 1 – перицелюлярний набряк у ВЯШ; 2 – набряк ЗСШ; 3 – гангліонарна клітина з ознаками некроза.

Рисунок 4.31 – Сітківка щура через вісім тижнів введення опію.

Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x1000



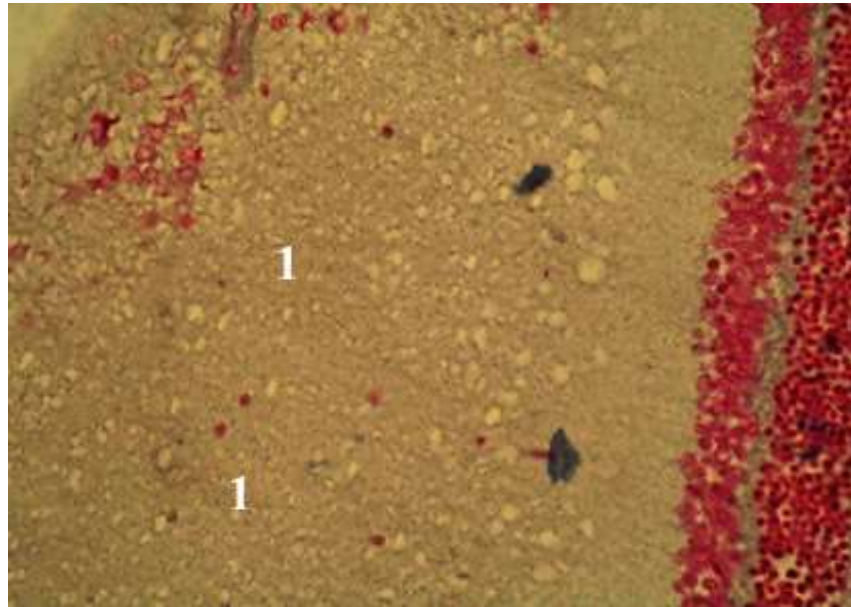
Умовні позначки: 1 – збільшений просвіт капіляра ВЯШ; 2 – мікрокіста у ЗСШ; 3 – набряк ВСШ; 4 – некробіоз гангліонарної клітини та мікрокіста у НВШ.

Рисунок 4.32 – Сітківка щура через вісім тижнів введення опіюду. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x1000

Більшість судин ВСШ (VII) мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю, (рис. 4.33–4.35). Еритроцити в просвітах капілярів спостерігається аглютинація еритроцитів. В таких ділянках виявлено набряк цього шару, а також значну кількість світлих порожнин, лімфоцитів та ядер радіальних гліоцитів.

Ядра клітин ГШ (VIII) набувають неправильної форми, стають зморщеними (каріопікноз). Деякі капіляри ГШ мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю (рис. 4.36). Спостерігаються явища проліферації ендотеліоцитів. Судини, що розміщені на межі між НВШ (IX) та ГШ, мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю, стінка судин нерівномірно потовщена, звивиста. Трапляються ознаки проліферації ендотелію, в деяких ділянках НВШ виявлено гліоз. У ВПМ (X) спостерігаються поодинокі

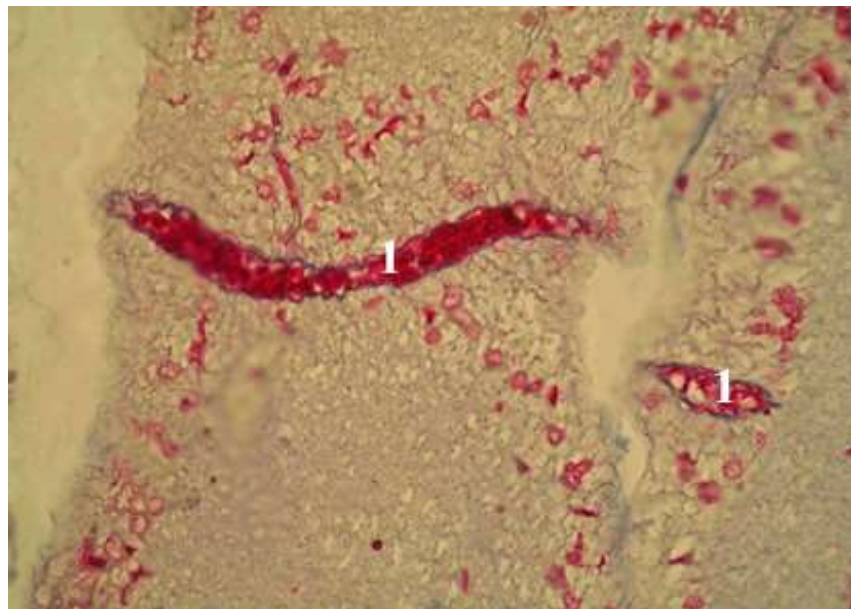
крововиливи. Між ВПМ і скловидним тілом нагромаджуються переважно еозинофільні, місцями з базофільними включеннями зернисті маси.



Умовні позначки: 1 – набряк ВСШ.

Рисунок 4.33 – Сітківка щура через вісім тижнів введення опію.

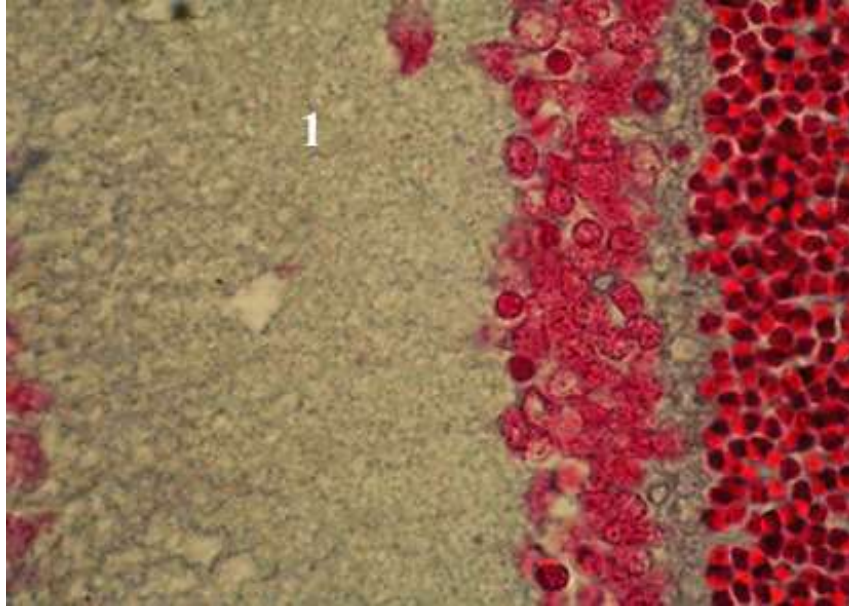
Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x400



Умовні позначки: 1 – збільшений просвіт капіляра у набряклому ВСШ з каріопікнозом в гангліонарній клітині.

Рисунок 4.34 – Сітківка щура через вісім тижнів введення опію.

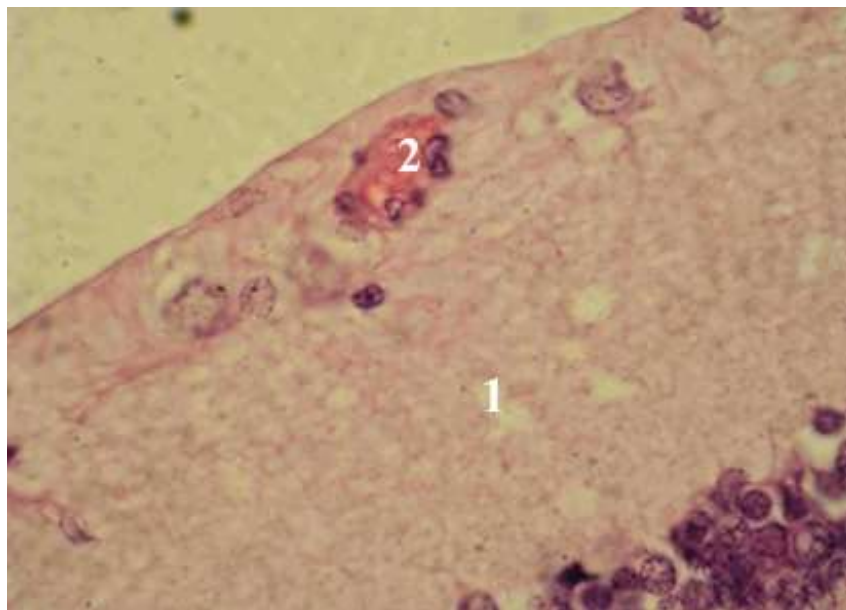
Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 400



Умовні позначки: 1 – набряк ВСШ.

Рисунок 4.35 – Сітківка щура через вісім тижнів введення опію.ду.

Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x1000

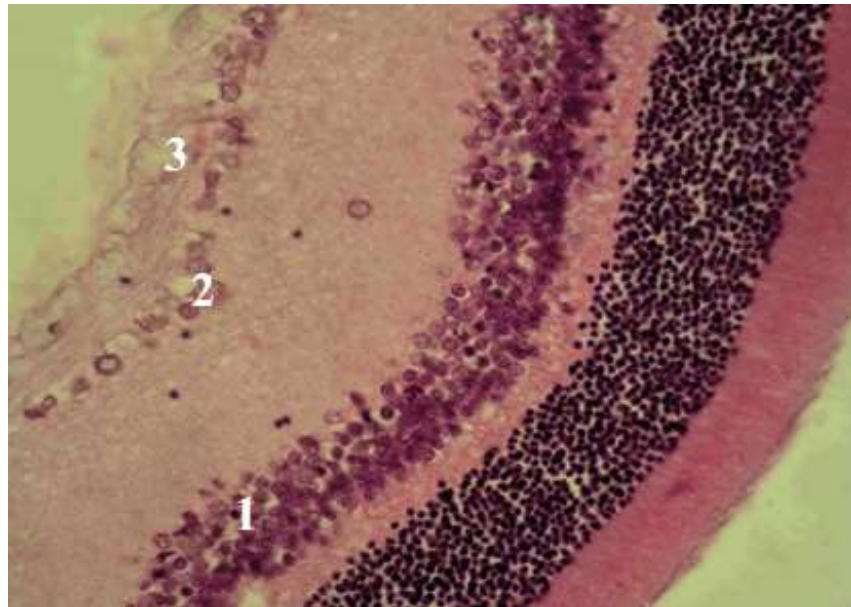


Умовні позначки: 1 – набряк ВСШ; 2 – збільшений та переповнений кров'ю капіляр ГШ.

Рисунок 4.36 – Сітківка щура через вісім тижнів введення опію.ду.

Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x1000

Через *десять тижнів* перебігу експерименту у ПШ (I) цитоплазма пігментних епітеліоцитів просвітлена, містить значну кількість вакуоль у порівнянні з попереднім терміном експерименту. На окремих ділянках сітківки ядра пігментного епітелію лізовані (каріолізис), цитоплазма розпадається на окремі фрагменти або сітчасту масу (плазмореक्सис), а в окремих клітинах цитоплазма розплавлена. Між групами фотосенсорних клітин ФРШ (II) виявлено ділянки просвітлення з формуванням мікрокістозних порожнин. У такі ділянки переміщуються ядра фотосенсорних клітин (рис. 4.37).



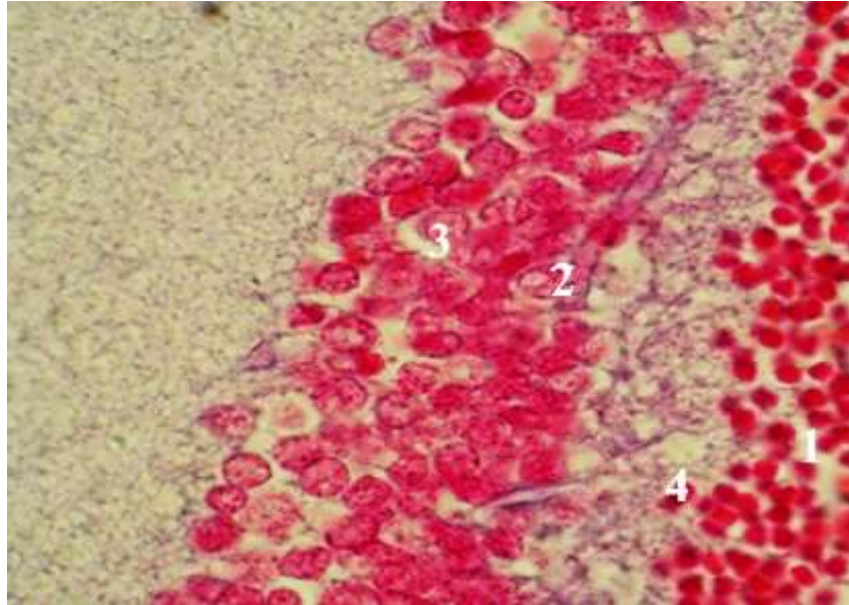
Умовні позначки: 1 – перицелюлярний набряк у ВЯШ; 2 – ядра амакринних клітин та лімфоцити у ВСШ; 3 – набряк та мікрокісти у НВШ.

Рисунок 4.37 – Сітківка щура через десять тижнів введення опію.

Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х 400

У ЗПМ (III) на цьому терміні експерименту ознак патології не виявлено. У ЗЯШ (IV) значно збільшується кількість ядер неправильної форми з ознаками каріопікнозу у порівнянні з попереднім терміном

експерименту (рис. 4.38). Кількість рядів ядер ЗЯШ у сітківки в ділянці диска зорового нерва змінюється і становить 4–8.



Умовні позначки: 1 – розширені проміжки між ядрами у ЗЯШ; 2 – набряк у ВЯШ; 3– каріопікноз фотосенсорних та амакринних клітин; 4– мікрокісти ЗСШ.

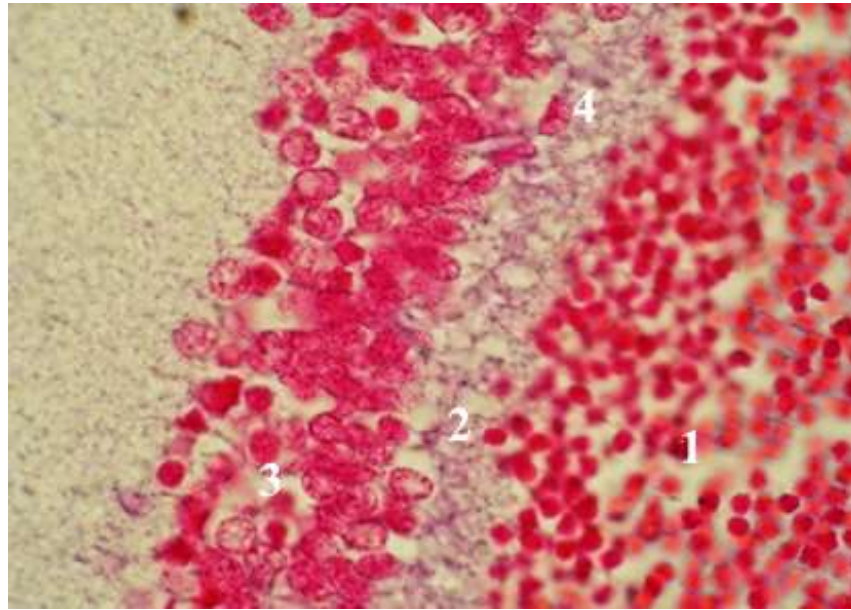
Рисунок 4.38 – Сітківка щура через десять тижнів введення опію.

Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x1000

Слід зазначити, що некротичні зміни ядер фоторецепторів супроводжуються змінами їх аксонів та зовнішніх ділянок фотосенсорних клітин, що проявляється формуванням мікрокістозних порожнин у ЗСШ та руйнуванням, вкороченням зовнішніх ділянок фоторецепторів, а місцями і розшаруванням їх внутрішніх ділянок.

Кількість переміщених ядер біполярних клітин у ЗСШ (*V*) у порівнянні зі змінами на попередньому терміні експерименту значно зростає. У деяких ділянках ВЯШ (*VI*) відмічається приріст ділянок з проміжками, що не заповненні ядерними частинами клітин. Місцями ядра амакринних клітин занурюються у ВСШ. Виявлено ядра біполярних та амакринних клітин у

стані каріопікнозу та каріорексису. Судини, які розміщені на межі між ВЯШ та ВСШ мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю, наростають явища стазу та перицелюлярного набряку у порівнянні зі змінами на попередньому терміні експерименту (рис. 4.39).

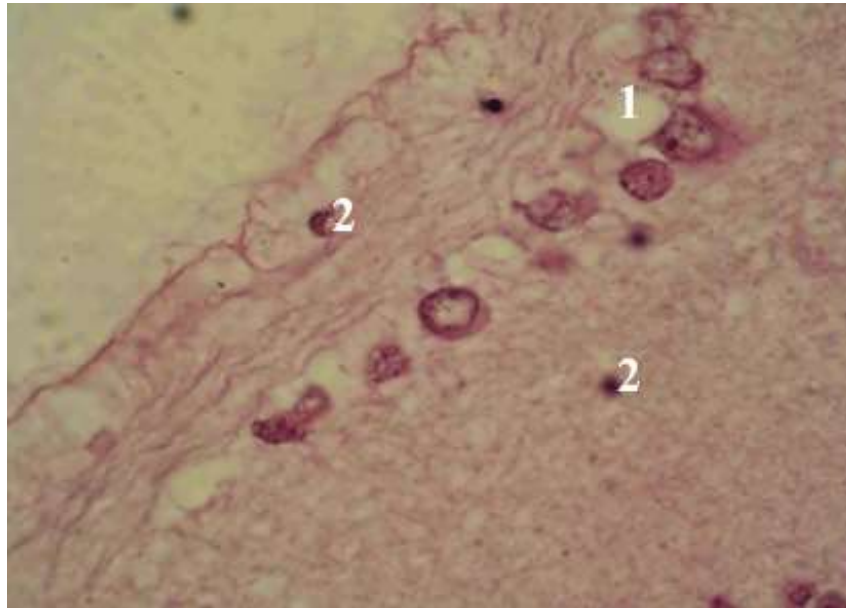


Умовні позначки: 1– нещільне розташування ядер у ВЯШ; 2 – мікрокістозна дегенерація ЗСШ; 3– пікнотичні ядра у ВЯШ; 4 –переміщення ядер амакринних клітин у ВСШ.

Рисунок 4.39 – Сітківка щура через десять тижнів введення опіюду.

Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x1000

У ВСШ (VII) виявлено транспозицію ядер амакринних клітин, а також лімфоцити. У ГШ (VIII) на данному терміні експерименту у порівнянні з попереднім терміном зміни наростали і характеризуються появою ділянок, в яких гангліонарні клітини не формують суцільного шару, розміщені досить віддалено одна від одної. Цитоплазма в таких клітинах нерівномірно зафарбована, збирається в окремі грудки. На межі з НВШ місцями формуються мірокістозні порожнини (рис. 4.40).



Умовні позначки: 1 – мікрокісти на межі ГШ та НВШ; 2 – лімфоцити у ВСШ та НВШ.

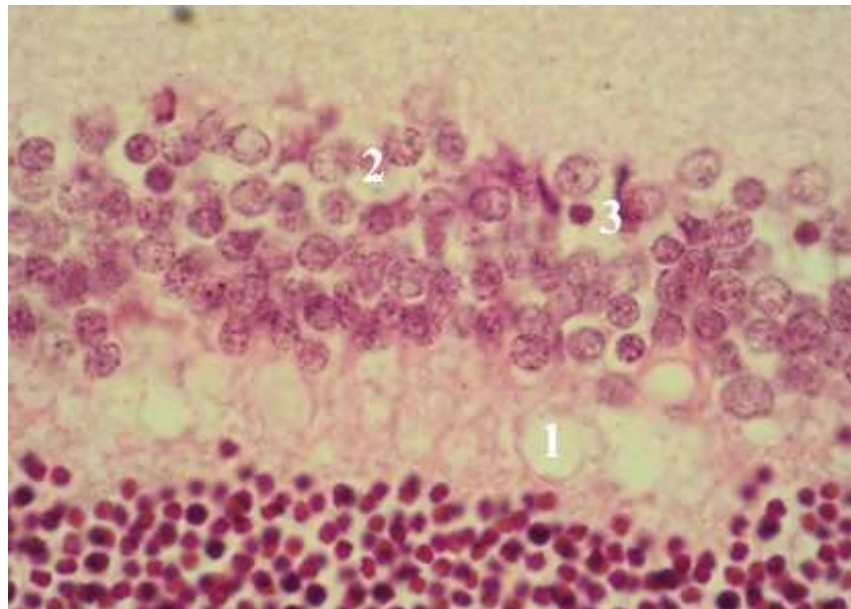
Рисунок 4.40 – Сітківка щура через десять тижнів введення опіюду. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000

Капіляри ГШ зі збільшеними просвітами, переповнені кров'ю. Ендотелій капілярів з ознаками набряку, місцями спостерігається проліферація ендотеліоцитів. Цитоплазма окремих ендотеліоцитів нерівномірно зафарбована, набрякла з ознаками гіпергідратації, має зернисту консистенцію. Стінки капілярів набряклі, нерівномірно потовщені.

Мікроглія НВШ (IX) з виразними ознаками набряку. У ВПМ (X) колагенові волокна нерівномірно набряклі з явищами розволокнення. Зміни на цьому терміні експерименту у порівнянні з попереднім терміном у НВШ і ВПМ мали тенденцію до прогресування та поглиблення патоморфологічних проявів, на тлі прогресування явищ повнокрів'я та стазу у капілярній ланці.

Через дванадцять та чотирнадцять тижнів перебігу експерименту ПШ (I) в стані деструктуризації. Характер змін не відрізняється від попереднього терміну, але ці зміни дещо глибші. Фотосенсорні клітини ФРШ (II), мають ділянки розшарування. Зовнішні ділянки фотосенсорних клітин дещо

світліше зафарбовані, ацидофільні, місцями вкорочені, розміщені нещільно, частково зруйновані. Внутрішні ділянки зафарбовані дещо темніше, між ними з'являються проміжки. ЗПМ (*III*) на даному терміні експерименту залишається без патологічних змін. У ЗЯШ (*IV*), збільшуються проміжки між ядрами, змінюється кількість рядів ядер до 4 – 5, поблизу зубчастої лінії – 3–4. ЗСШ (*V*) місцями втрачає висоту, спостерігається інтенсивна транспозиція ядер біполярних клітин у внутрішні ділянки цього шару, а також виявлено мікрокістозну дегенерацію (рис. 4.41).

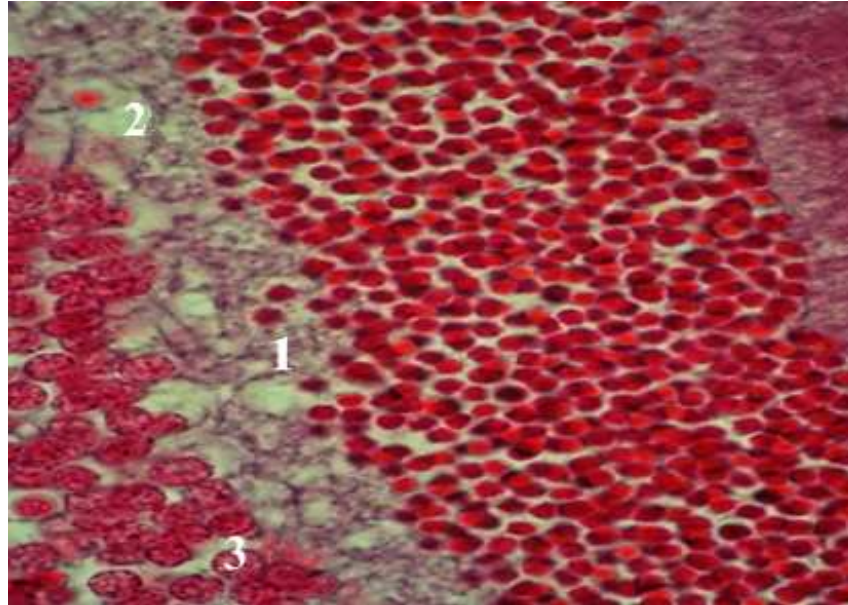


Умовні позначки: 1 – мікрокістозна дегенерація ЗСШ; 2 – перичелюлярні набряки у ВЯШ; 3 – пікнотичні ядра біполярних та амакринних клітин.

Рисунок 4.41 – Сітківка щура через дванадцять та чотирнадцять тижнів введення опію. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x400

Ядра радіальних гліоцитів ВЯШ (*VI*) ущільнені, інтенсивно зафарбовані. Капіляри ВЯШ мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю. Наростають явища перичелюлярного набряку (рис.4.42). Місцями трапляються пікнотичні ядра біполярних та амакринних клітин. У внутрішніх ділянках

ВСШ (VII) з'являються ядра гангліонарних клітин. Виявлено ділянку, де значно зменшена висота ВСШ, в цій ділянці він різко ацидофільний.

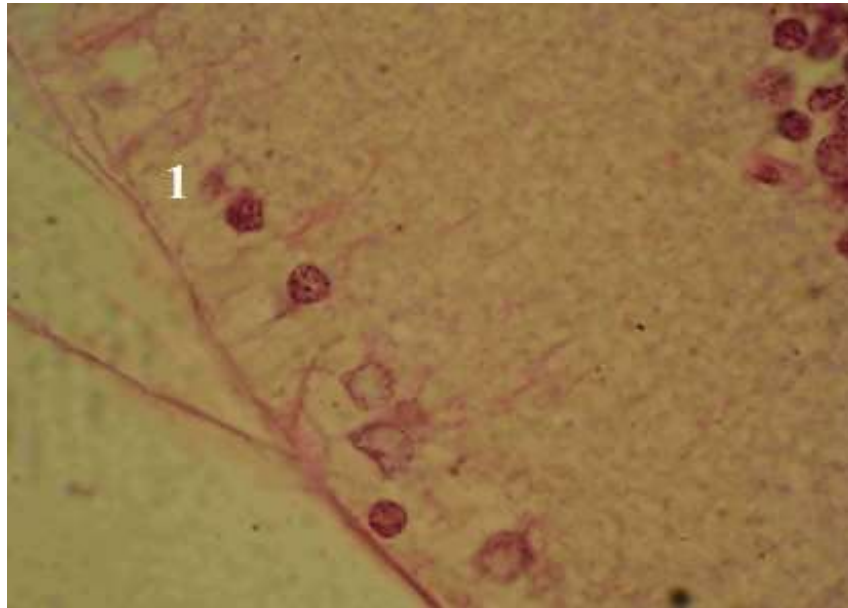


Умовні позначки: 1 – переміщення ядер фотосенсорних клітин у ЗСШ; 2 – мікрокістозна дегенерація ЗСШ; 3 – перичелюлярні набряки у ВЯШ.

Рисунок 4.42 – Сітківка щура через дванадцять та чотирнадцять тижнів введення опію. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х 1000

У ГШ (VIII) виявлено наступні зміни: центральна частина окремих ядер просвітлена, хроматин розміщений по периферії ядра, ядра набувають неправильної форми, з ознаками пікнозу, цитоплазма гангліонарних клітин вузька, базофільна, нерівномірно зафарбована, в ній з'являються вакуолі. Місцями гангліонарні клітини не формують суцільного шару (рис. 4.43).

Стінка судин НВШ (IX) потовщена, набрякла, в просвітах виявлено адгезію формених елементів. Ендотелій судин набряклий, цитоплазма ендотеліоцитів просвітлена. Виявлено ділянки з явищами периваскулярного набряку. У ВПМ (X) спостерігали явища прогресування патоморфологічних змін, що призводило до збільшення ділянок з проявами значних ознак розшарування.



Умовні позначки: 1 – мікрокістозні порожнини у НВШ.

Рисунок 4.43– Сітківка щура через дванадцять та чотирнадцять тижнів введення опіюїду. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х 1000

4.2 Морфометрія капілярів сітківки щурів упродовж 14 тижнів опіюїдного впливу

В результаті проведеного морфометричного дослідження діаметру капілярів сітківки щура на різних термінах експериментального опіюїдного впливу було встановлено, що діаметр капілярів збільшувався впродовж всього експерименту. Зокрема наприкінці 2 тижня він збільшився на 13,7 %, наприкінці 4 тижня на 23,7 %, наприкінці 6 тижня на 37,6 %, наприкінці 8 тижня на 50,6 %, наприкінці 10 тижня на 60%, наприкінці 12 тижня на 62,3%, та наприкінці 14 тижня на 67,7 % порівняно з початковими даними.

Встановлено достовірну ($p < 0,05$) різницю між діаметрами капілярів, які вимірювались кожні два тижні експерименту. Найбільшу зміну діаметру капілярів спостерігали упродовж перших двох тижнів експерименту 13,7 %

($p < 0,005$), упродовж 2-4 тижнів збільшення діаметру становило 8,82 % ($p < 0,001$), 4-6 тижнів – 11,3 % ($p < 0,001$), 6-8 тижнів – 9,41 % ($p < 0,001$), 8-10 тижнів – 4,22 % ($p < 0,001$), 10-12 тижнів – 3,43 % ($p < 0,05$), 12-14 тижнів – 3,31 % ($p < 0,05$). Починаючи з 8-го тижня ріст показників діаметру капілярів сітківки сповільнювався (табл. 4,1., 4.2), (рис. 4.44).

Таблиця 4.1 – Динаміка показників діаметра капілярів сітківки у щурів впродовж експерименту

Групи	% від норми	% від попереднього результату
2 тижні	13,7035	13,7035
4 тижні	23,7287	8,8169
6 тижнів	37,6667	11,265
8 тижнів	50,6256	9,4133
10 тижнів	56,9827	4,2205
12 тижнів	62,3624	3,427
14 тижнів	67,7422	3,3134

Таблиця 4.2 – Статистичні показники діаметра капіляра сітківки у щурів впродовж експерименту через медіану.

Групи	Me(25%;75%)
Контроль	5,9 [5,6; 6,1]
2 тижні	6,8 [6,5; 6,9]
4 тижні	7,2 [7,1; 7,4]
6 тижнів	8,1 [7,8; 8,3]
8 тижнів	8,8 [8,7; 8,9]
10 тижнів	9,2 [8,9; 9,4]
12 тижнів	9,5 [9,4; 9,6]
14 тижнів	9,8 [9,7; 9,9]

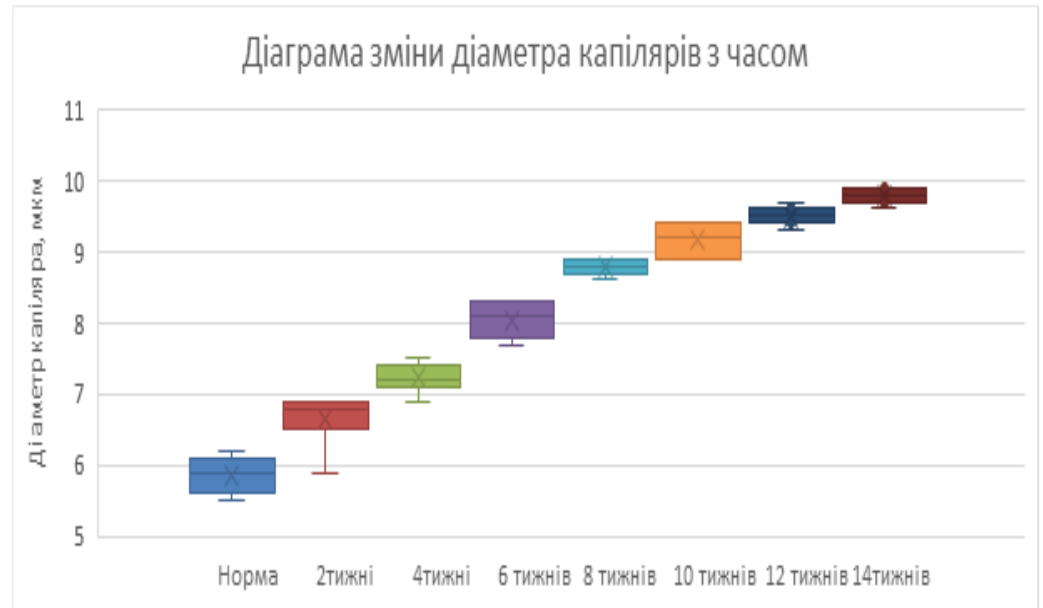


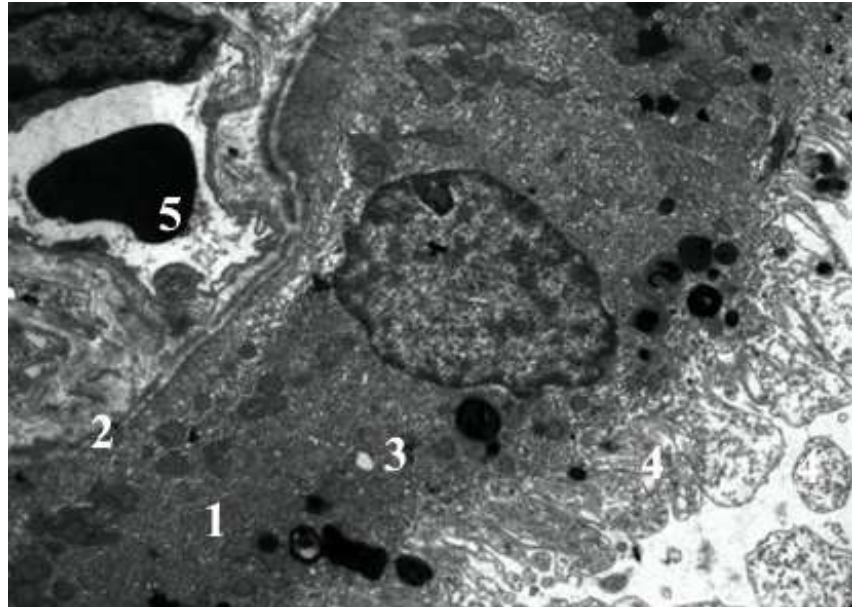
Рисунок 4.44 – Зміна значення діаметра капіляра сітківки щура впродовж експерименту

4.3 Динаміка ультраструктурної організації шарів сітківки щурів упродовж 14 тижнів опіюданого впливу

Вивчення експериментального матеріалу засвідчело що, через *тиждень* структура мембрани Бруха та ПШ була в основному збережена. В капілярах судинної оболонки візуалізувались еритроцити та дрібнозернисті маси плазми крові, цитоплазма ендотелію з ознаками набряку. Присутнє помірне розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки цитоплазми клітин ПШ (рис. 4.45).

В цитоплазмі дещо збільшується кількість інтенсивноосміюфільних фагосом. У ядрах клітин ПШ дещо зростала кількість гетерохроматину. Відзначається набухання та відшарування окремих апікальних мікроборсинок ПШ (рис. 4.45). Зовнішні сегменти фоторецепторів розташовуються впорядковано, в окремих ділянках дещо нещільно, мембранні диски паличок збережені. В окремих фоторецепторах

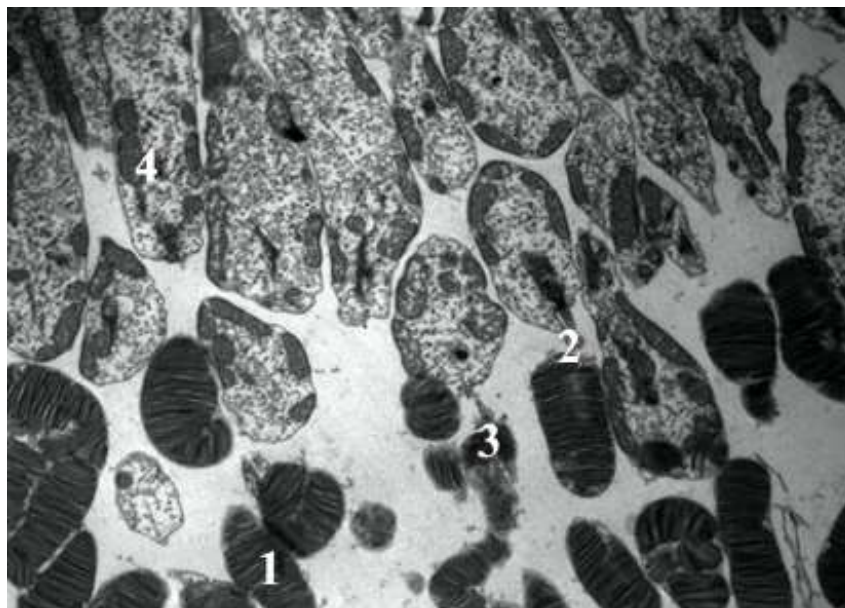
відзначається звуження цитоплазматичного перешийку між внутрішніми та зовнішніми сегментами (рис. 4.46), деструкція окремих мембранних дисків (рис. 4.46).



Умовні позначки: 1 – ПШ; 2 – структурні елементи мембрани Бруха; 3 – розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки; 4 – набухання та відшарування відростків ПШ; 5 – еритроцит у просвіті судини хоріоїдеї.

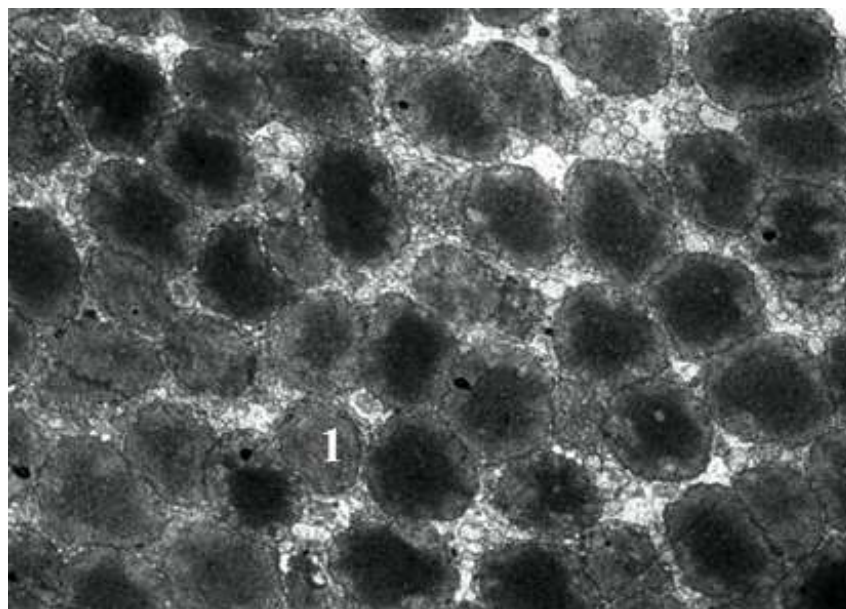
Рисунок 4.45 – Ультраструктура мембрани Бруха та ПШ сітківки ока щура через тиждень експериментального опіоїдного впливу. Зб. х 3000

Цитоплазматичні органели внутрішніх сегментів фоторецепторів збережені. У ЗЯШ візуалізуються множинні щільно розташовані ядра фоторецепторних клітин (рис. 4.47). Виявлено ділянки, де зустрічаються ядра фоторецепторів з просвітленою цитоплазмою у перинуклеарній зоні (рис. 4.48). Цитоплазма відростків клітин Мюлера дещо набухла. У ЗСШ місцями візуалізуються ядра фотосенсорних клітин. Синаптичні стрічки інтенсивно осміофільні.



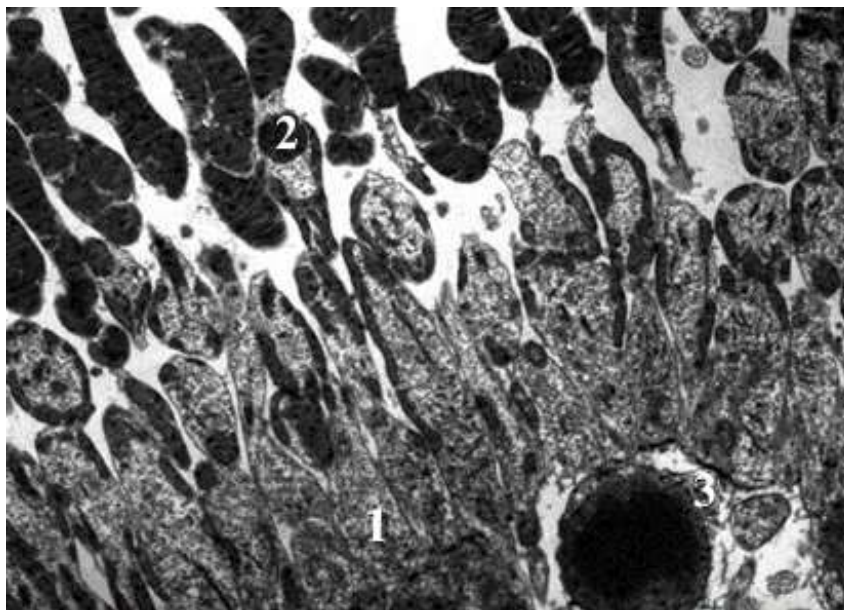
Умовні позначки: 1 – мембранні диски у зовнішніх сегментах фоторецепторів; 2 – деформація війки між внутрішніми та зовнішніми сегментами фоторецепторів; 3 – деструкція окремих мембранных дисків; 4 – мітохондрії у внутрішніх сегментах фоторецепторів.

Рисунок 4.46 – Ультраструктура ПШ сітківки ока щура через тиждень експериментального опіїдного впливу. Зб. x 3000



Умовні позначки: 1 – щільно розташовані ядра фоторецепторних клітин.

Рисунок 4.47 – Ультраструктура ЗЯШ сітківки ока щура через тиждень експериментального опіїдного впливу. Зб. x 1500



Умовні позначки: 1 – внутрішні сегменти фоторецепторів; 2 – зовнішні сегменти фоторецепторів; 3 – просвітлення цитоплазми фоторецепторної клітини у перинуклеарній зоні.

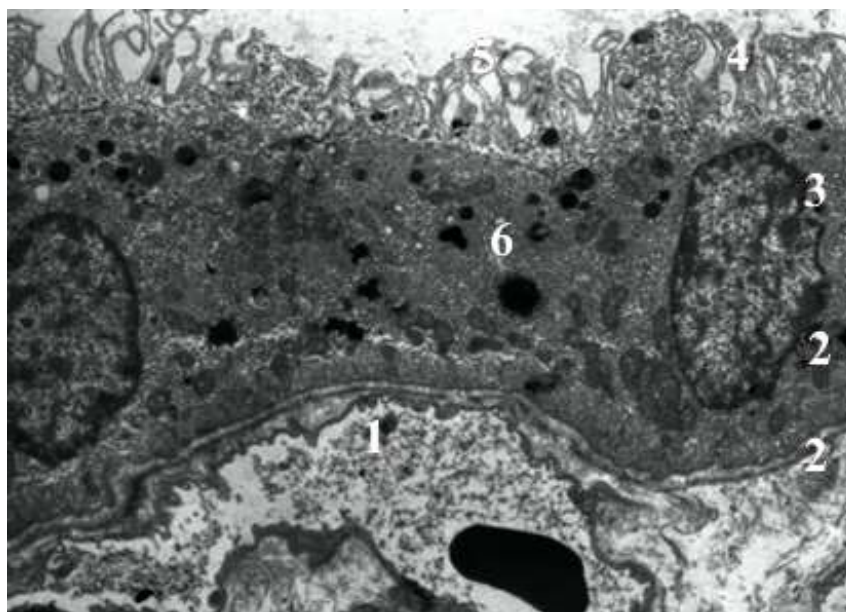
Рисунок 4.48 – Ультраструктура шару паличок та колбочок сітківки ока щура через тиждень експериментального опіоїдного впливу. Зб. х 1900

У ядрах біполярних клітин дещо зростає кількості інтенсивноосмію - фільного гетерохроматину. Цитоплазма окремих біполярних клітин просвітлена, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки розширюються, місцями втрачають рибосоми. Серед ядер окремих амакринних клітин виникали явища транспозиції у ВСШ. Незначні зміни було виявлено в гангліонарних клітинах, цитоплазма яких набухла, неоднорідно просвітлена, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені.

У НВШ спостерігали набухання аксоплазми окремих аксонів гангліонарних клітин. У структурних компонентах ВПМ виражених ультраструктурних змін на даному терміні експерименту нами виявлено не було.

Через два тижні перебігу експерименту в ПШ та зовнішніх сегментах фоторецепторів виявили розвиток дегенеративних змін та дисциркуляторних

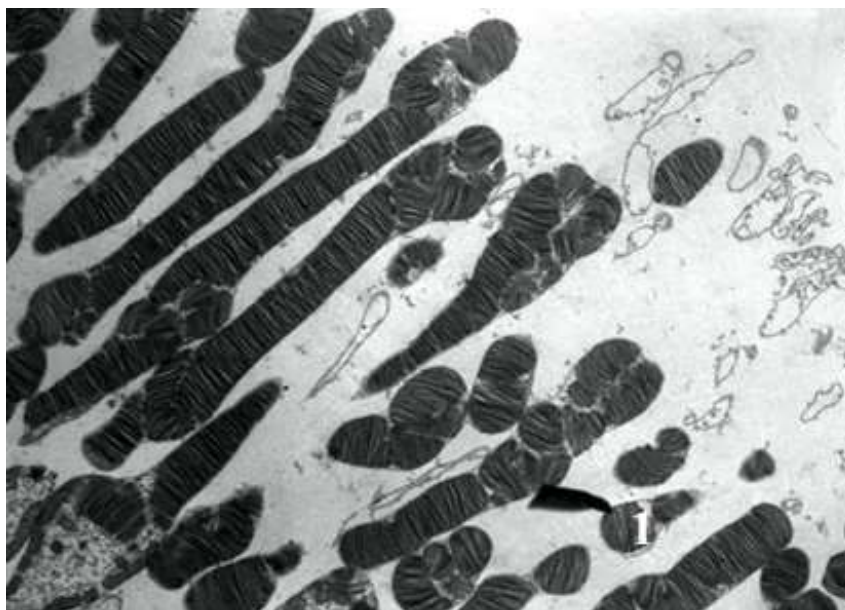
процесів. Окремі судини хоріоїдеї розширені, переповнені дрібнозернистими масами плазми крові та еритроцитами. У цитоплазмі ендотелію капілярів збільшувалась кількість дрібних везикул. Колагенові волокна внутрішнього колагенового шару мембрани Бруха набухлі, розташовуються нещільно та хаотично, базальна мембрана клітин ендотелію хоріокапілярів місцями неоднорідно розпушена. У ПШ виявлено помірне збільшення кількості фагосом, дискретних темних частинок та пластинчастих тілець, що локалізуються в апікальній частині клітини, а також в середніх відділах цитоплазми. Ядра пігментних епітеліоцитів розташовуються вертикально, переміщуються в середні та апікальні ділянки цитоплазми. Каріолема ядер пігментного епітелію містить інвагінації, у каріоплазмі дещо збільшується кількість гетерохроматину. Апікальні мікрроворсинки набухлі, їх цитоплазма просвітлена (рис. 4.49).



Умовні позначки: 1 – розширення судин хоріоїдеї; 2 – набряк мембрани Бруха; 3 – вертикальне розташування ядер клітин ПЕ; 4 – набухання ворсинок; 5 – деструкція ворсинок; 6 – фагосоми в цитоплазмі ПЕ.

Рисунок 4.49 – Ультраструктура сітківки ока щура через два тижні експериментального опіоїдного впливу. Зб. х 2200

У зовнішніх сегментах фоторецепторів спостерігаються помірні ознаки деструктивних змін мембранных дисків. Зокрема, на деяких ділянках зовнішніх сегментів фоторецепторів мембранні диски розташовуються нещільно унаслідок розшарування окремих мембран (рис. 4.50).



Умовні позначки: 1 – руйнування мембранных дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів.

Рисунок 4.50 – Ультраструктура ФРШ сітківки щура через два тижні експериментального опіоїдного впливу. Зб. x 2200

Місцями мембрана окремих дисків зазнає фрагментації та руйнування. У внутрішніх сегментах фоторецепторів спостерігати просвітлення цитоплазми, набухання матриксу окремих мітохондрій. ЗПМ інтенсивно осміофільна (рис. 4.51). Між ядрами фоторецепторних клітин, які локалізуються у ЗЯШ наявні невеликі проміжки. Зустрічаються зменшені в об'ємі ядра фоторецепторних клітин та ядра в яких помітно інвагінацію каріолеми. В окремих фоторецепторних клітинах цитоплазма просвітлена у перинуклеарній зоні (рис. 4.52).

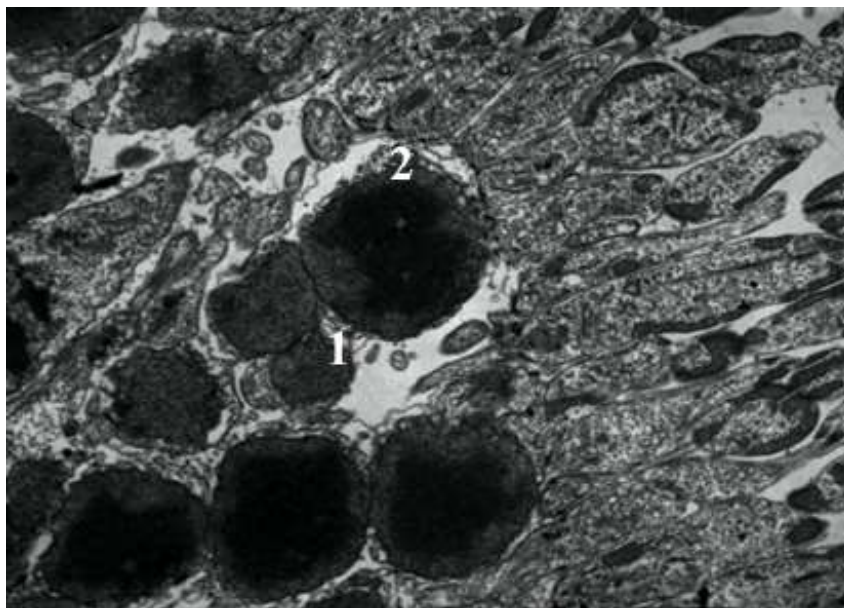


Умовні позначки: 1 – набухання окремих мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів; 2 – просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів; 3 – інтенсивно осміюфільна ЗПМ.

Рисунок 4.51 – Ультраструктура фоторецепторних клітин сітківки ока щура через два тижні експериментального опіюїдного впливу. Зб. х 1900

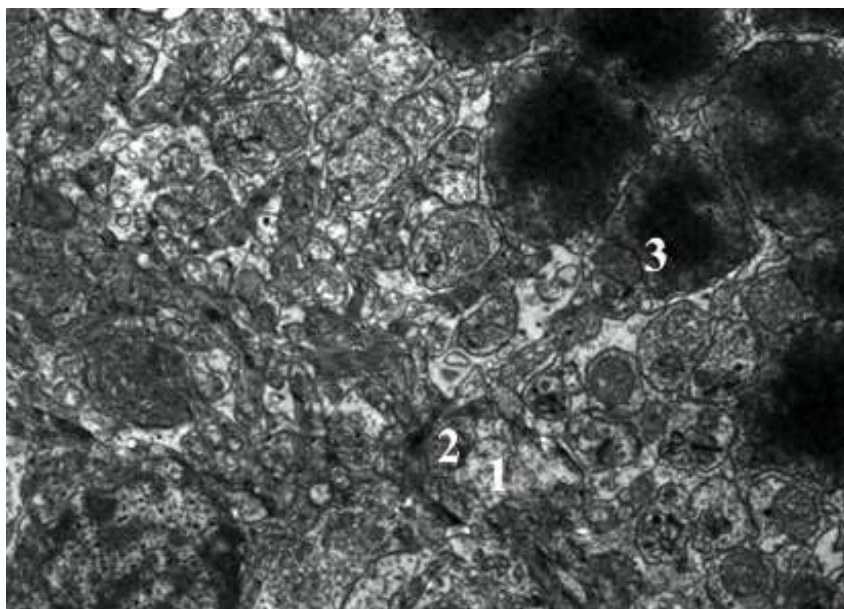
Окремі ядра фоторецепторних клітин зміщуються до ЗСШ. Аксоплазма аксонів фоторецепторів набухла і просвітлена. Також відзначається вогнищеве набухання та неоднорідне розташування синаптичних мембран ЗСШ (рис. 4.53).

У дещо просвітленій цитоплазмі відростків клітин Мюлера візуалізуються розширені каналці гладкої ендоплазматичної сітки, поодинокі набухлі мітохондрії та хаотично розташовані мікротрубочки. Окремі судини, що локалізуються на межі між ЗСШ та ВЯШ розширені, переповнені еритроцитами. Навколо судин нагромаджується незначна кількість електронноосвітливих гомогенних мас трансудату. У ЗСШ зміщуються окремі ядра біполярних та горизонтальних клітин.



Умовні позначки: 1 – каріопікноз ядра фоторецептора; 2 – просвітлення цитоплазми фоторецепторів у перинуклеарній зоні.

Рисунок 4.52 – Ультраструктура фоторецепторних клітин сітківки ока щура через два тижні експериментального опіоїдного впливу. Зб. х 2200



Умовні позначки: 1 – набухання аксоплазми аксонів; 2 – вогнищеве набухання синаптичних мембран ЗСШ; 3 – ядра фоторецепторів.

Рисунок 4.53 – Ультраструктура сітківки ока щура через два тижні експериментального опіоїдного впливу. Зб. х 2200

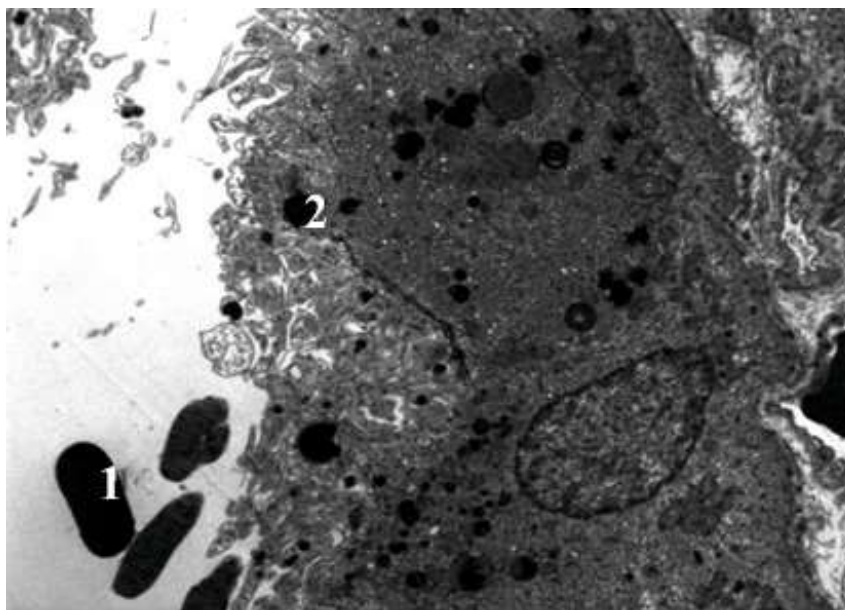
У зовнішніх ділянках ВЯШ між ядрами біполярних та горизонтальних клітин локалізувались проміжки, які заповнені електронно-світлим гомогенними масами. Візуалізуються окремі ущільнені ядра біполярних клітин у стані каріопікнозу. Окремі ядра амакринних клітин занурюються у ВСШ.

Просвіти капілярів ВСШ були збільшені, переповнені еритроцитами. На люмінальній поверхні плазмолем ендотеліоцитів візуалізуються мікроворсинки, дрібні вирости і складки. У ГШ окрім розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та деструкції окремих рибосом гангліонарних нейронів відзначали просвітлення та набухання цитоплазми внутрішніх відростків клітин Мюлера. Просвіт капілярів ГШ збільшений, еритроцити розташовувані у декілька рядів. У НВШ – просвітлення та вакуолізацію аксоплазми аксонів гангліонарних клітин, а також набухання цитоплазми олігодендроцитів. У НВШ відзначали набухання та просвітлення аксоплазми аксонів гангліонарних клітин.

Через *чотири тижні* перебігу експерименту виявили розвиток дегенеративних змін ПШ, деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенерацію аксонів ЗСШ, розвиток альтеративних процесів у клітинах ЗЯШ та ВЯШ. Просвіти дрібних артеріол а також гемокапіляри хоріоїдеї мають збільшені просвіти, цитоплазма ендотелію набрякла, каналці гладкої ендоплазматичної сітки цитоплазми ендотелію розширені.

Ядра в окремих клітинах ПШ зміщуються в напрямку апікальної поверхні клітини, розташовуються вертикально, зменшуються в об'ємі, в окремих пігментних епітеліоцитах набувають грушоподібної форми, містять виразні інвагінації каріолеми. У таких ядрах збільшується кількість гетерохроматину. На апікальній поверхні пігментних епітеліоцитів нагромаджуються фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів. В цитоплазмі пігментного епітелію збільшується кількість інтенсивно-

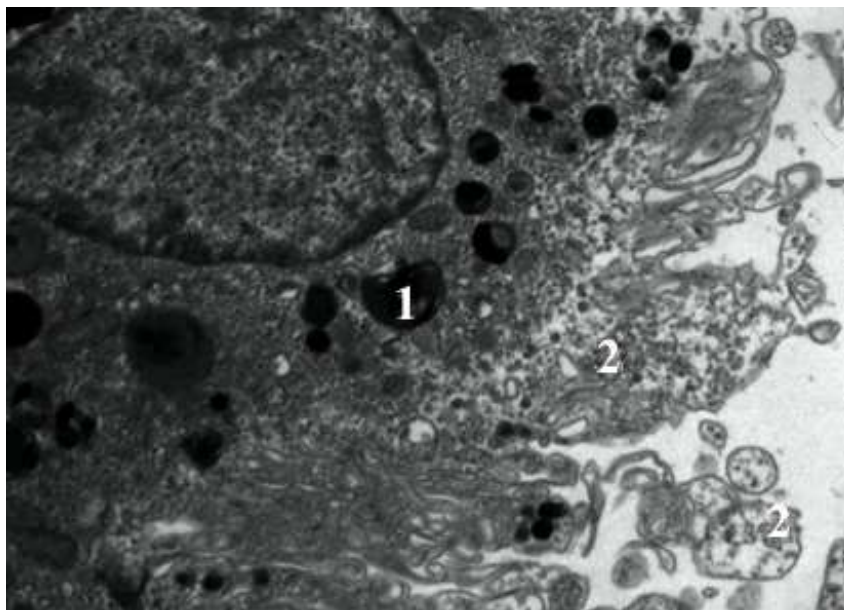
осміофільних фагосом різного розміру. Значна кількість інтенсивно-осміофільних включень локалізується в різних ділянках цитоплазми ПШ (рис. 4.54). Базальна складчастість плазмолемі неоднорідна, в окремих пігментних епітеліоцитах зглажена. Має місце набухання та вогнищева деструкція апікальних мікрворсинок (рис. 4.55).



Умовні позначки: 1 – фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів на апікальній поверхні пігментних епітеліоцитів; 2 – значна кількість фагосом в різних ділянках цитоплазми ПШ.

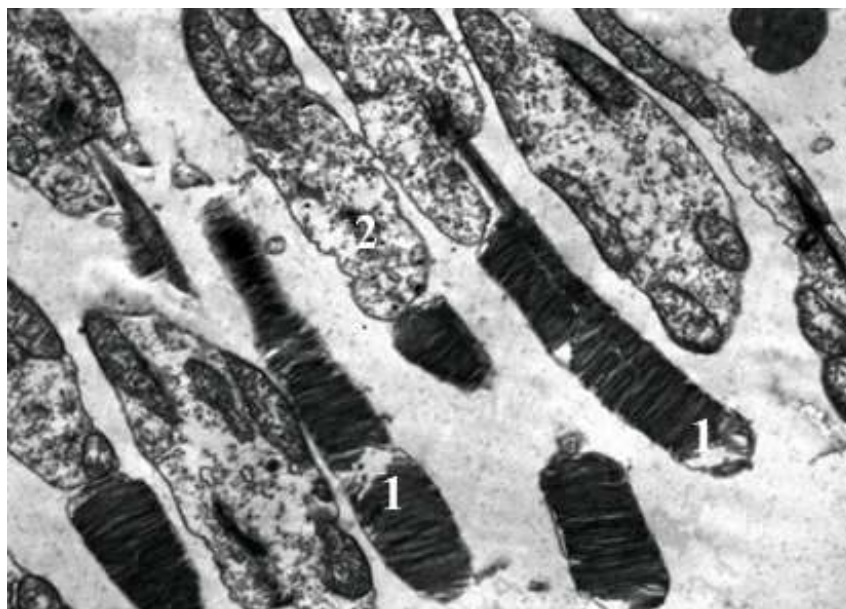
Рисунок 4.54 – Ультраструктура сітківки ока щура через чотири тижні експериментального опіоїдного впливу. Зб. x 1900

У зовнішніх сегментах фоторецепторів спостерігали розвиток дегенеративних змін, що супроводжуються розшаруванням та деструкцією окремих мембранних дисків. Унаслідок деструктивних змін в цитоплазмі зовнішніх сегментів фоторецепторів нагромаджується дрібнозернистий матеріал, з'являються ділянки неоднорідного просвітлення цитоплазми (рис.4.56, 4.57). Цитоплазма внутрішніх сегментів фоторецепторів місцями просвітлена (рис. 4.56, 4.57).



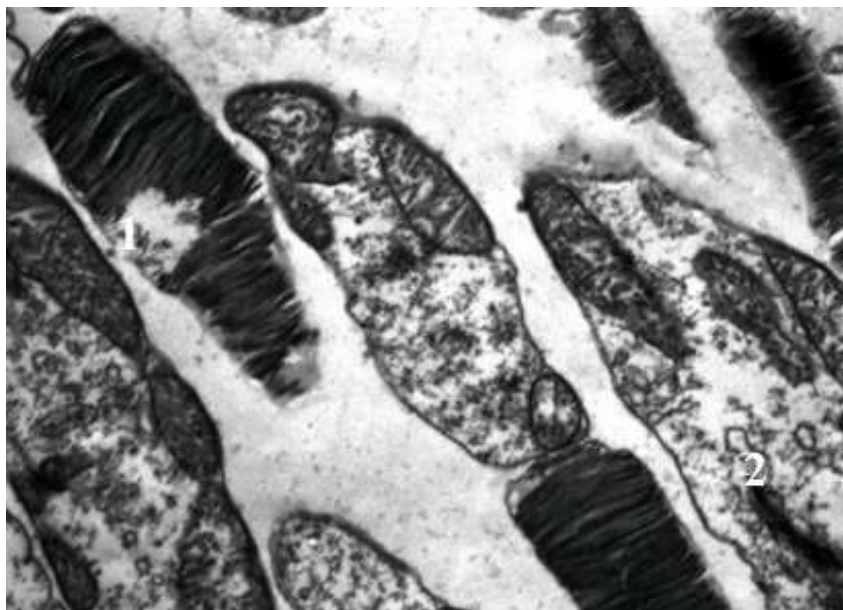
Умовні позначки: 1 – значна кількість фагосом в цитоплазмі ПЕ; 2 – набухання та вогнищева деструкція апікальних ворсинок.

Рисунок 4.55 – Ультраструктура сітківки ока щура через чотири тижні експериментального опіюючого впливу. Зб. х 4500



Умовні позначки: 1 – деструкція мембранних дисків фоторецепторів; 2 – просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів.

Рисунок 4.56 – Ультраструктура сітківки ока щура через чотири тижні експериментального опіюючого впливу. Зб. х 4500



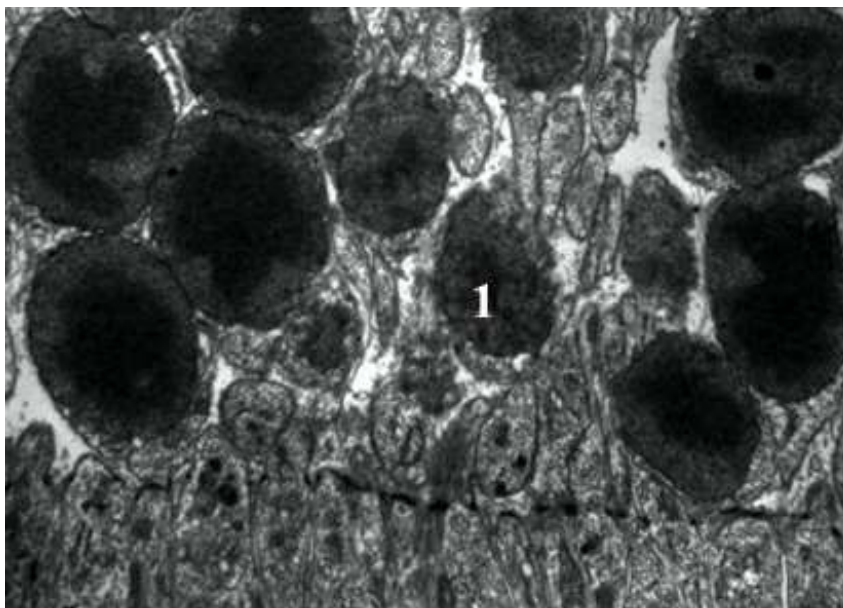
Умовні позначки: 1 – деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів; 2 – просвітлення цитоплазми фоторецепторів.

Рисунок 4.57 – Ультраструктура сітківки ока щура через чотири тижні експериментального опіоїдного впливу. Зб. x 7500

У таких ділянках відзначається неоднорідне розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, деструкція рибосом, набухання мітохондрій. У ЗЯШ зустрічаються ядра фоторецепторів неправильної форми, інколи зменшені в об'ємі (рис. 4.58). Відзначається помірно виражений набряк цитоплазми перикаріону окремих фоторецепторів, унаслідок чого в таких ділянках цитоплазма просвітлена.

У ЗСШ зміщуються окремі ядра фоторецепторних клітин. Відзначається неоднорідне просвітлення аксоплазми аксонів фоторецепторів та хаотичне розташування синапсів у ЗСШ.

Ультраструктурні зміни нейронів ВЯШ характеризуються розвитком альтеративних процесів. У горизонтальних клітинах цитоплазма перинуклеарної зони набухла, також відзначається розширення цистерн комплексу Гольджі та каналців гладкої ендоплазматичної сітки. Більш виражені зміни розвивались в біполярних та амакринних нейронах.



Умовні позначки: 1 – зменшені в об'ємі окремі ядра фоторецепторів.
 Рисунок 4.58 – Ультраструктура сітківки ока щура через чотири тижні експериментального опіюючого впливу. Зб. х 3000

У біполярних нейронах відзначали розвиток набряку та просвітлення цитоплазми, деструкцію рибосом гранулярної ендоплазматичної сітки, просвітлення матриксу мітохондрій та вкорочення крист. У ядрах окремих біполярних клітин збільшується кількість інтенсивно конденсованого хроматину. Виявляли біполярні клітини з пікнотичними ядрами і виразно просвітленою цитоплазмою. Також візуалізуються біполярні клітини з збереженими органелами та помірно просвітленою цитоплазмою. В ядрах амакринних клітин збільшується кількість гетерохроматину, а цитоплазма неоднорідна, є ділянки інтенсивноосміюфільної цитоплазми, просвітлені в окремих місцях. У просвітлених ділянках цитоплазми амакринних клітин розвивається деструкція рибосом гранулярної ендоплазматичної сітки та крист мітохондрій. На межі ВЯШ та ВСШ зрідка зустрічаються клітини Мюлера, в ущільнених видовжених ядрах яких збільшується кількість гетерохроматину. Цитоплазма відростків клітин Мюлера просвітлена, у ній візуалізується значна кількість фагосом.

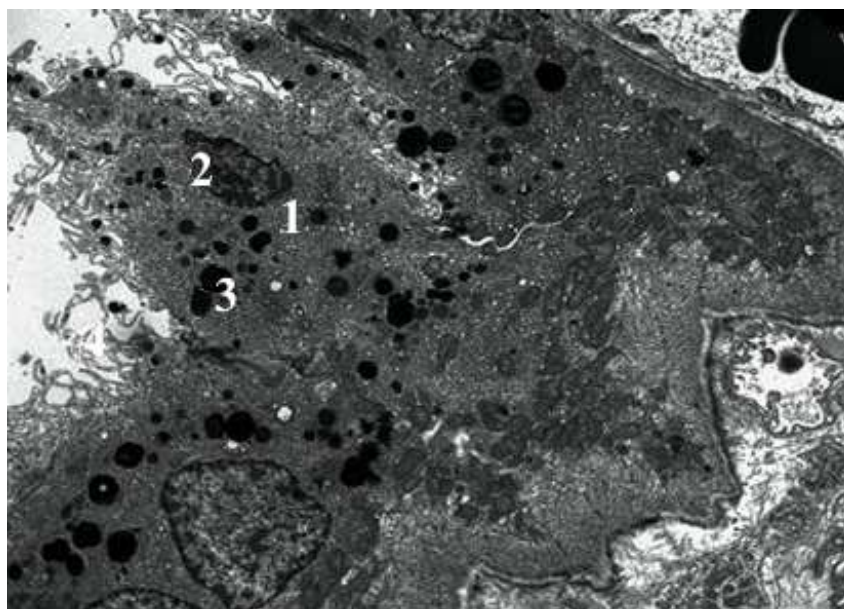
У ВСШ окрім наростання дисциркуляторних змін, що характеризуються розвитком стазу та периваскулярних набряків спостерігали просвітлення аксоплазми аксонів, руйнування та нещільне розташування синаптичних везикул. Відростки клітин Мюлера, які локалізуються в межах ВСШ набухли, гіпертрофовані.

Цитоплазма гангліонарних нейронів набухла, просвітлена, відзначається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, руйнування окремих рибосом, а також набухання та просвітлення матриксу мітохондрій, вкорочення та руйнування їх крист. У НВШ теж відзначали деструкцію крист мітохондрій цитоплазми олігодендроцитів, розширення, а деколи руйнування каналців гладкої ендоплазматичної сітки.

Через *шість тижнів* експерименту спостерігали виражені альтеративні зміни присутні в ПШ та зовнішніх сегментах фоторецепторів, розвиток некротичних змін окремих фоторецепторних клітин, амакринних та біполярних клітин. Капіляри власне судинної оболонки мали збільшені просвіти, переповнені еритроцитами. Окремі еритроцити прилягали до люмінальної поверхні ендотеліоцитів з хаотично розташованими дрібними мікроворсинками різної величини.

В ядрах пігментного епітелію спостерігали збільшення вмісту інтенсивноосміофільного гетерохроматину. Ядра зміщувались в середні та апікальні відділи цитоплазми. Деякі ядра різко зменшені в об'ємі, розміщуються вертикально, містять глибокі інвагінації каріолеми. Зустрічаються зменшені в об'ємі пікнотичні ядра повністю заповнені інтенсивноосміофільним хроматином. В апікальних та середніх відділах цитоплазми пігментного епітелію значно зростає кількість інтенсивноосміофільних фагосом, дискретних темних частинок та пластинчастих тілець, які є залишками зовнішніх сегментів фоторецепторів (рис. 4.59). Поблизу апікальної поверхні ПШ, у міжклітинному просторі, місцями візуалізувались ущільнені неоднорідні фрагменти зовнішніх

сегментів фоторецепторів. Відзначали набухання, гіпертрофію, а місцями деструкцію апікальних ворсинок ПШ (рис. 4.60). На апікальній поверхні ПЕ візуалізуються фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів (рис. 4.60).



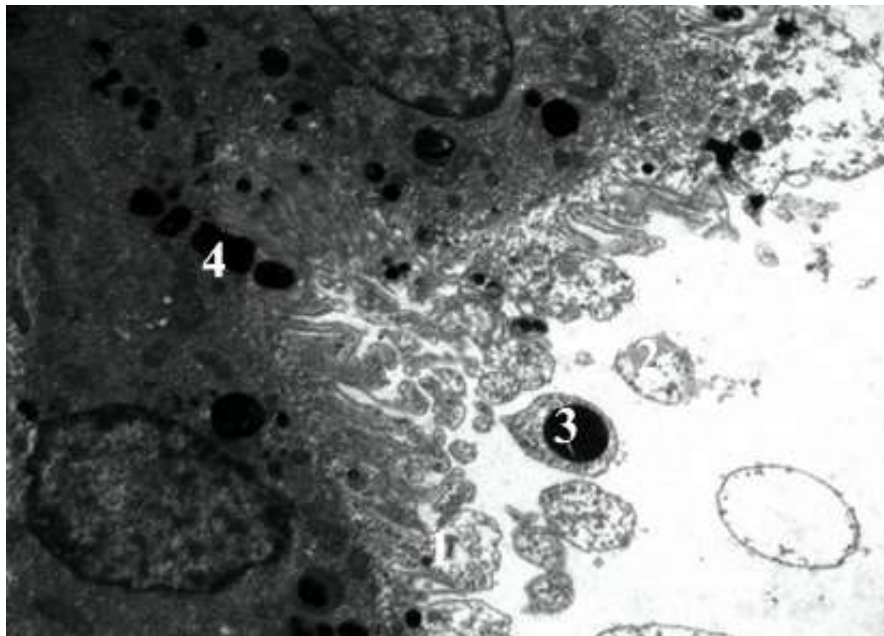
Умовні позначки: 1 – каріопікноз ядра ПЕ; 2 – каріорексіс; 3– значна кількість інтенсивноосміофільних фагосом; 4 – вогнищева деструкція апікальних ворсинок.

Рисунок 4.59 – Ультраструктура сітківки ока щура через шість тижнів експериментального опіоїдного впливу. Зб. x 1200

На багатьох ділянках ПШ зовнішні сегменти фоторецепторів розташовуються нещільно, хаотично, їх мембранні диски розшаровуються та зазнають деструкції. Виявлено набухання та просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів, вкорочення та фрагментація крист мітохондрій їх внутрішніх сегментів (рис. 4.61). В окремих фоторецепторах відзначали порушення зв'язку між внутрішніми та зовнішніми сегментами.

Між ядрами фотосенсорних клітин з'являються значні проміжки. Досить часто трапляються ядра фотосенсорних клітин неправильної форми, з інвагінаціями каріолеми. Зустрічаються ядра фоторецепторних клітин у стані

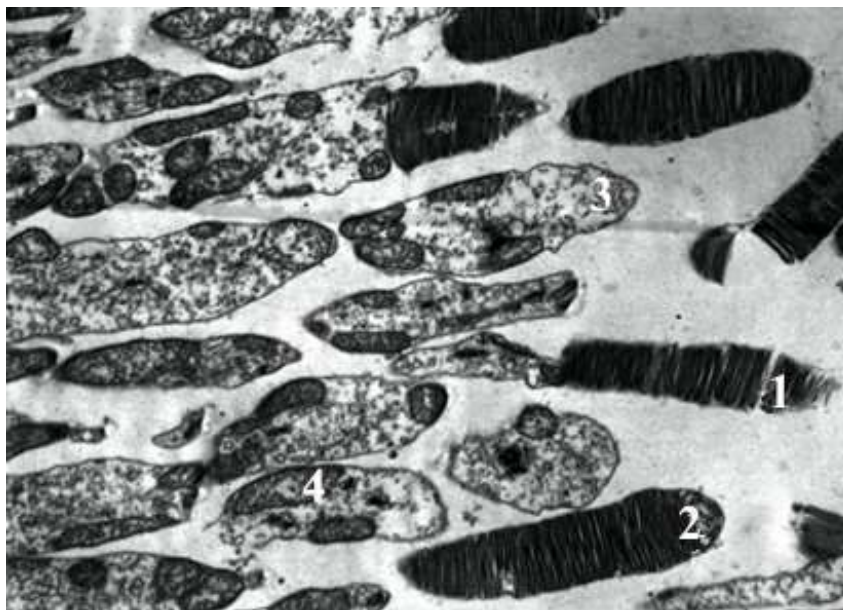
каріопікнозу. Цитоплазма відростків клітин Мюллера набухла, містить значну кількість фагосом.



Умовні позначки: 1 – набряк ворсинок; 2 – деструкція апікальних ворсинок; 3–фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів на апікальній поверхні ПЕ; 4– осміофільні фагосоми різного розміру в цитоплазмі ПЕ.

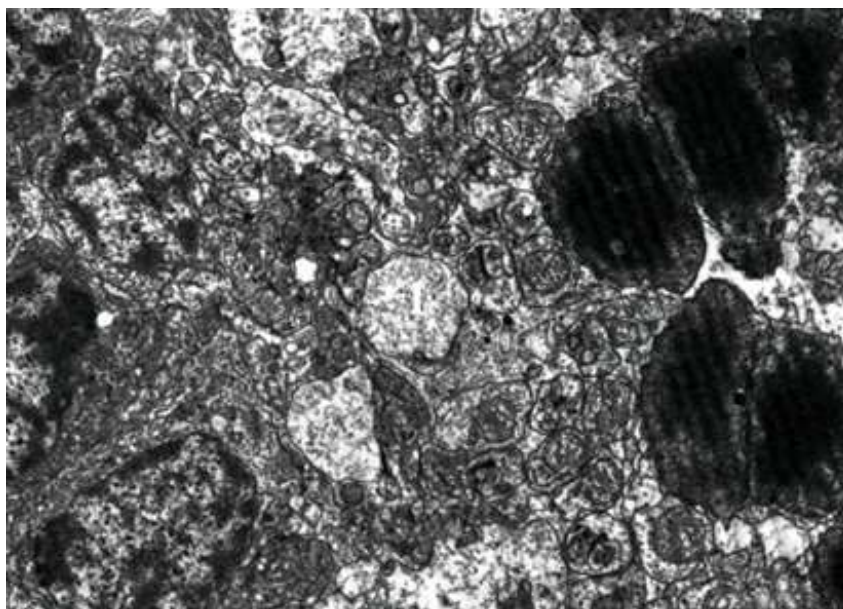
Рисунок 4.60 – Ультраструктура сітківки ока щура через шість тижнів експериментального опіоїдного впливу. Зб. х 3000

ЗСШ вузький. У нього переміщуються ядра фоторецепторів, а місцями ядра біполярних клітин. Спостерігається просвітлення аксоплазми окремих аксонів фоторецепторів (рис. 4.62), набухання мітохондрій та розширення каналців гладкого ендоплазматичного ретикулу. У ВЯШ між ядрами клітин з'являються значні проміжки. Цитоплазма біполярних клітин просвітлена, особливо в перинуклеарній зоні. Також відзначається просвітлення цитоплазми амакринних клітин. Окремі ядра амакринних клітин занурюються у ВСШ. Трапляються ядра амакринних та біполярних клітин у стані каріопікнозу.



Умовні позначки: 1 – розшарування мембранних дисків; 2 – деструкція мембранних дисків; 3 – набухання та просвітлення цитоплазми; 4 – вкорочення крист мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів.

Рисунок 4.61 – Ультраструктура сітківки ока щура через шість тижнів експериментального опіювального впливу. Зб. х 3800



Умовні позначки: 1 – набухання аксоплазми аксонів ЗСШ.

Рисунок 4.62 – Ультраструктура сітківки ока щура через шість тижнів експериментального опіювального впливу. Зб. х 2200

У ВСШ відзначається набухання та просвітлення аксоплазми аксонів біполярних нейронів, а також гіпертрофія відростків клітин Мюлера. Капіляри ВСШ мають збільшені просвіти, переповнені еритроцитами, перикапілярні ділянки просочені електронноосвітливими масами трансудату.

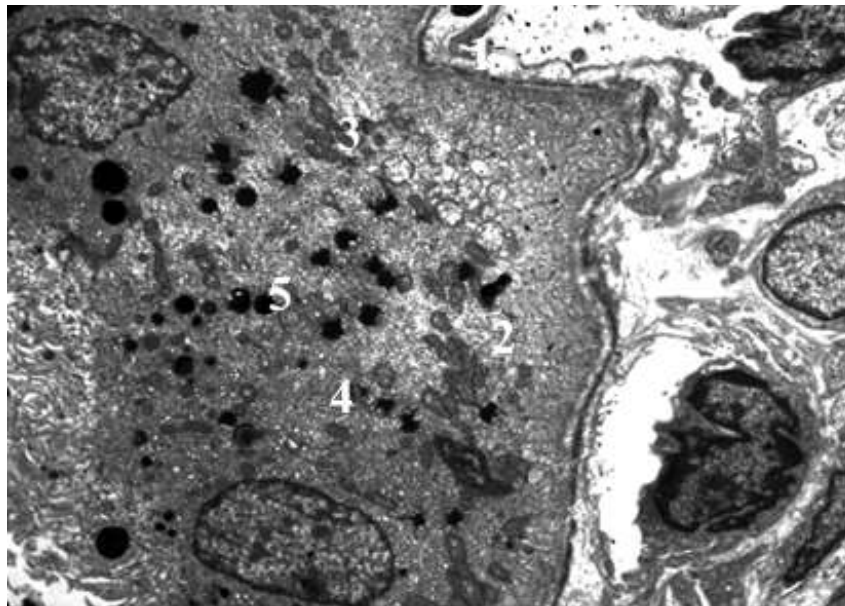
Ядра клітин ГШ округлої форми, грудочки інтенсивноосміофільного гетерохроматину нагромаджуються поблизу внутрішньої поверхні нуклеолеми. Відзначається розширення каналців гранулярного ендоплазматичного ретикулуму та деструкція поодиноких рибосом. В набухлій цитоплазмі олігодендроцитів, які локалізуються в НВШ помітне розширення каналців гранулярного ендоплазматичного ретикулуму.

Через *вісім тижнів* експерименту виявлено, що окремі судини хоріоїдеї мали збільшені просвіти, переповнені еритроцитами та плазмою крові. Мембрана Бруха неоднорідної електронної щільності, просякнута електронноосвітливими масами трансудату (рис. 4.63).

В цитоплазмі ПЕ локалізується надмірна кількість інтенсивноосміофільних фагосом та дискретних часток, які містять фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів. В окремих пігментних епітеліоцитах цитоплазма неоднорідно набухла та просвітлена. Також відзначається набряк мітохондрій ПЕ та просвітлення їх матриксу (рис. 4.63), розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки, переповнення її електронноосвітливими масами. Базальна складчатість у ПЕ виражена добре. На апікальній поверхні ПЕ нагромаджуються об'ємні фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів (рис. 4.64). Цитоплазма апікальних ворсинок ПЕ гіпертрофована, просвітлена, набухла. У міжфоторецепторному просторі нагромаджується значна кількість дрібнозернистої інтенсивноосміофільної маси.

Зовнішні сегменти окремих фоторецепторів розташовуються нещільно. Контури мембранних дисків нечіткі, їх розташування хаотичне. Помітна деструкція мембранних дисків, та нагромадження просвітлених осміофільних

мас між плазмалемою, що огортає зовнішні сегменти фоторецепторів (рис. 4.64).

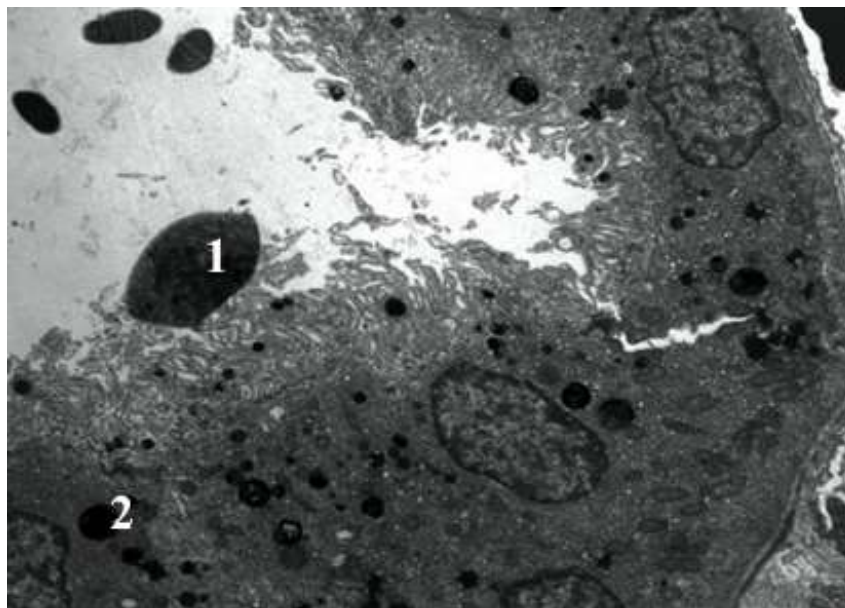


Умовні позначки: 1 – набряк мембрани Бруха; 2 – набухання та неоднорідне просвітлення цитоплазми ПЕ; 3– набухання мітохондрій та просвітлення їх матриксу; 4 – розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки; 5 – фагосоми різного розміру в цитоплазмі ПЕ.

Рисунок 4.63 – Ультраструктура сітківки ока щура через вісім тижнів експериментального опіоїдного впливу. Зб. х 7500

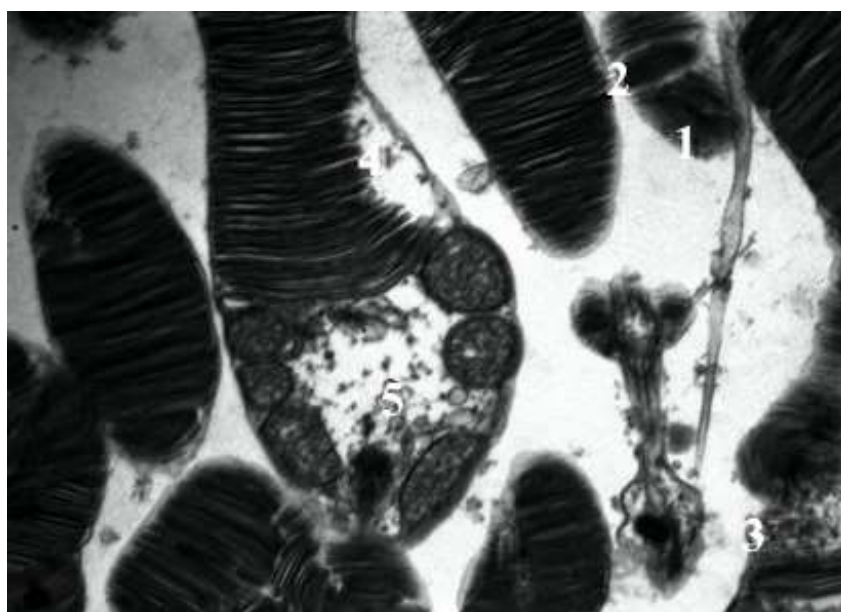
Цитоплазма внутрішніх сегментів фоторецепторів просвітлена (рис. 4.65). Унаслідок морфологічних змін окремих ядер фоторецепторів у ЗЯШ траплялись зони без ядер, які містять гіпертрофовані відростки клітин Мюлера.

Аксони фоторецепторів, які розташовуються у ЗСШ набухлі, їх аксоплазма виразно просвітлена, кількість синаптичних везикул у ділянках дегенеративних змін незначна. У ЗСШ трапляються ядра фоторецепторів та біполярних клітин. У ВЯШ збільшується кількість клітин у яких розвиваються дегенеративні та некротичні зміни.



Умовні позначки: 1 – об’ємні фрагменти на апікальній поверхні ПЕ; 2 – фагосоми в цитоплазмі ПЕ.

Рисунок 4.64 – Ультраструктура сітківки ока щура через вісім тижнів експериментального опіоїдного впливу. Зб. х 1900



Умовні позначки: 1 – нечіткі контури мембранних дисків; 2 – хаотичне розташування мембранних дисків; 3 – деструкція мембранних дисків; 4 – нагромадження осміофільних мас; 5 – просвітлення цитоплазми.

Рисунок 4.65 – Ультраструктура сітківки ока щура через вісім тижнів експериментального опіоїдного впливу. Зб. х 7500

Цитоплазма біполярних клітин виразно набухла, просвітлена. Унаслідок некротичних змін амакринних та біполярних клітин у ВЯШ зменшується кількість рядів клітин, між ядрами останньої наявні значні проміжки.

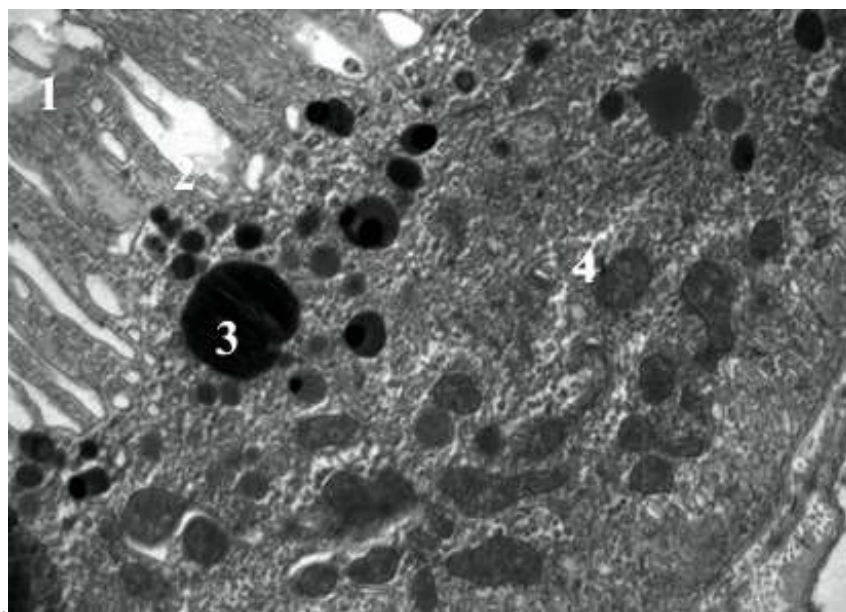
Капіляри ВСШ мають значно збільшені просвіти, еритроцити розташовуються у декілька рядів, склеюються. Навколо стінок судин нагромаджуються електронноосвітлі маси трансудату. У пресинаптичних зонах ВСШ відзначається руйнування та зменшення кількості синаптичних міхурців, та неоднорідне їх нагромадження в окремих ділянках поблизу набухлих пресинаптичних мембран. Помітне фрагментарне просвітлення аксоплазми аксонів.

Важливу роль в пошкодженні гангліонарних нейронів відіграють дисциркуляторні зміни. Судини, які розташовуються на межі між ГШ та НВШ мали збільшені просвіти, переповнені еритроцитами та плазмою крові, в цитоплазмі ендотелію зростає кількість дрібних везикул (піноцитозних міхурців). Навколо судин нагромаджуються електронноосвітлі маси трансудату. Відростки мікрогліальних клітин, які локалізуються поблизу капілярів зі збільшеними просвітами набухають, їх цитоплазма просвітлюється, відзначається руйнування рибосом та каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, помітно хаотичне розташування мікротрубочок.

Гангліонарні клітини з набухлою 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, невеликими групами. У НВШ відзначається гіпертрофія відростків, збільшення довжини та щільності розташування відростків гліальних елементів. ВПМ набухла, неоднорідної електронної щільності, інтенсивноосміофільна, а місцями просочена електроноосвітлими масами, колагенові волокна розміщені хаотично, розріджено.

Через *десять тижнів* експерименту зміни сітківки відображають наростання деструктивних змін ПШ, фоторецепторів та асоціативних нейронів. Ультраструктурні зміни в судинах власне судинної оболонки характеризуються розвитком вираженої гіперемії, потовщенням та набуханням 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. 4.66).



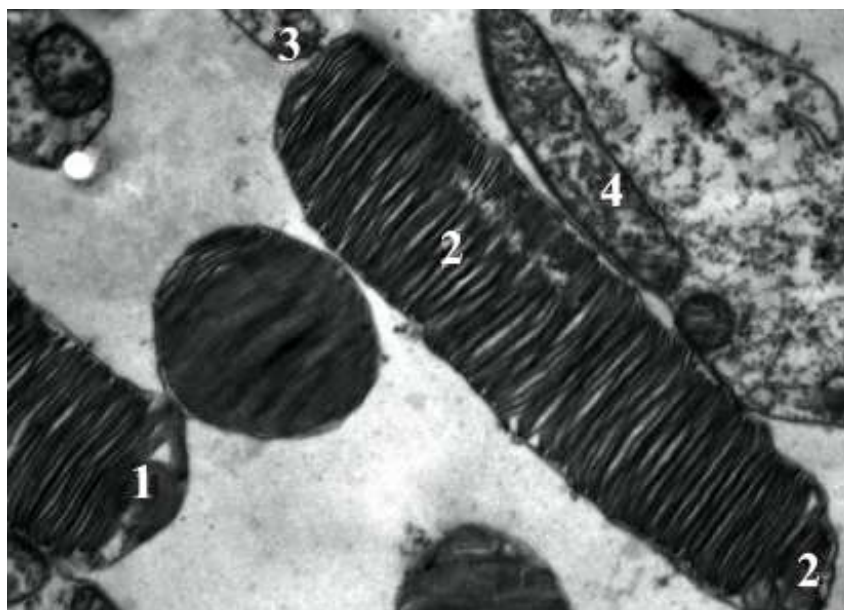
Умовні позначки: 1 – деструкція ворсинок; 2 – проміжки між ворсинками з осміофільними масами; 3 – об’ємні фрагменти в цитоплазмі ПЕ; 4 – набухання мітохондрій ПЕ.

Рисунок 4.66 – Ультраструктура сітківки ока щура через десять тижнів експериментального опіоїдного впливу. Зб. x 6000

Апікальні ворсинки також зазнають деструкції, неоднорідно набухають, місцями зливаються, вкорочуються, між сусідніми ворсинками з’являються проміжки, заповнені електронно-світлими масами. У різних відділах

цитоплазми клітин ПЕ нагромаджуються фагосоми, об'ємні фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів на різних стадіях розпаду (рис. 4.67). Відзначається набухання мітохондрій у клітинах ПЕ. Ядра окремих пігментних епітеліоцитів зменшені в об'ємі, пікнотичні, деякі ядра лізовані.

У ФРШ спостерігається хаотичне розташування зовнішніх сегментів фоторецепторів, іноді з нечіткими контурами мембранних дисків (рис. 4.67).



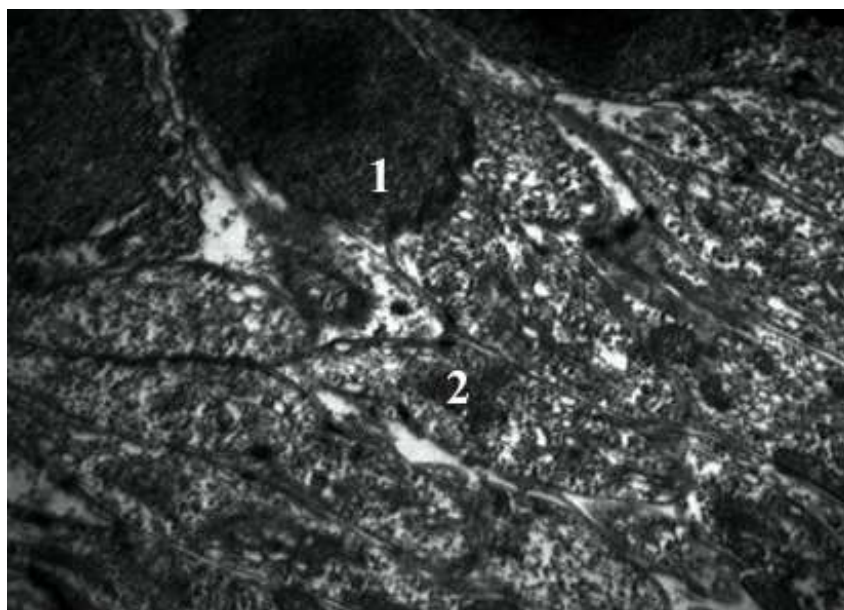
Умовні позначки: 1 – нечіткі контури мембранних дисків; 2 – розшарування дисків; 3 – набухання цитоплазми; 4 – вкорочення крист мітохондрій.

Рисунок 4.67 – Ультраструктура сітківки ока щура через десять тижнів експериментального опіюючого впливу. Зб. х 9000

Також виявлено розшарування мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, набухання та просвітлення цитоплазми і розширення каналців їх гранулярної ендоплазматичної сітки у внутрішніх сегментах фоторецепторів (рис. 4.68).

У ЗЯШ між нещільно розташованими ядрами фоторецепторних клітин візуалізуються гіпертрофовані набухлі відростки клітин Мюлера. Окремі

ядра фоторецепторних клітин у стані каріопікнозу, частина з них зміщується до ЗСШ. Окрім цього, у ЗСШ розвиваються дегенеративні зміни синапсів, що характеризуються набуханням та просвітленням аксоплазми аксонів, деструкцією синаптичних везикул та їх неоднорідним розташуванням. ВЯШ у деяких ділянках містить лише 2-3 ряди ядер клітин. Трапляються ядра біполярних, амакринних клітин у стані пікнозу.



Умовні позначки: 1 – ядра фоторецепторних клітин та цитоплазма внутрішніх сегментів фоторецепторів; 2 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки внутрішніх сегментів фоторецепторів.

Рисунок 4.68 – Ультраструктура сітківки ока щура через десять тижнів експериментального опіюдного впливу. Зб. х 6000

Цитоплазма горизонтальних клітин набрякла, просвітлена, мітохондрії набухлі, відзначається деструкція крист мітохондрій. Інтенсивно наростає явище транспозиції ядер амакринних клітин у ВСШ. У капілярах ВСШ спостерігали виражені дисциркуляторні зміни. У пресинаптичних ділянках окремих синапсів ВСШ зменшувалась кількість синаптичних міхурців. Мітохондрії дендритів набухали, спостерігали деструкцію їх крист.

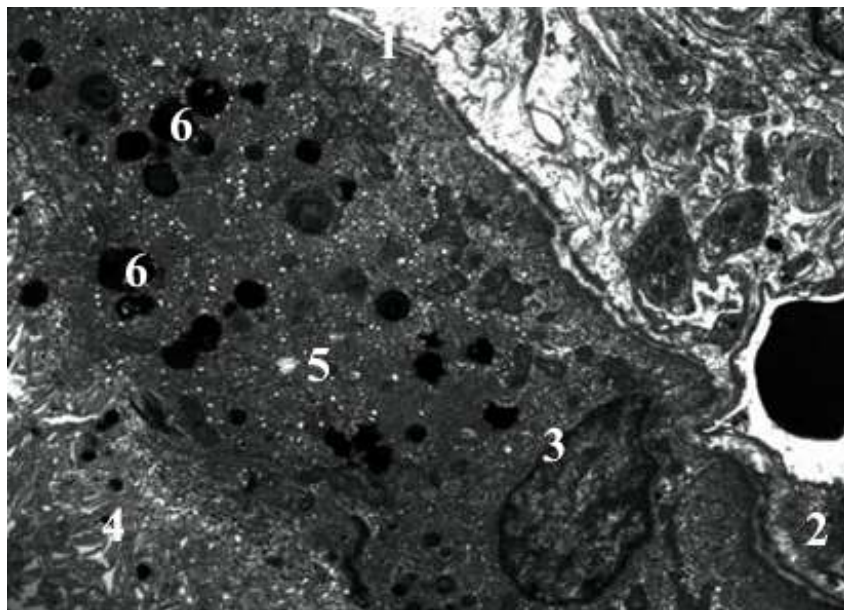
Просвіти капілярів ВСШ збільшені, переповнені еритроцитами. На люменальній поверхні плазмолемі ендотеліоцитів візуалізуються ворсинки, дрібні вирости і складки.

У ГШ окрім деструктивних змін гангліонарних нейронів відзначали просвітлення та набухання цитоплазми внутрішніх відростків клітин Мюлера. Просвіт капілярів ГШ збільшений, еритроцити розташовані у вигляді монетного стовпчика, виявлено агрегацію еритроцитів. Аксоплазма аксонів гангліонарних клітин, локалізованих у НВШ містить вакуолі неправильної форми.

Через *дванадцять тижнів* експерименту спостерігали збільшення кількості фібрил колагенових волокон в мембрані Бруха, дегенеративні та некротичні зміни ПШ, дегенеративні зміни аксонів ЗСШ та ВСШ та альтеративні ураження фоторецепторів, біполярних та амакринних клітин, гіпертрофічні зміни відростків клітин Мюлера. Структурні зміни в судинній оболонці характеризувались неоднорідним набуханням та набряком мембрани Бруха (рис. 4.69), збільшенням кількості фібрил колагенових волокон.

Альтеративні зміни ПШ проявлялись деструкцією апікальних ворсинок, нагромадженням у цитоплазмі фагосом, які були заповнені вмістом різної електронної щільності. Слід зазначити, що структурні зміни апікальних ворсинок були гетерогенними: одні ворсинки неоднорідно набухали, інші зазнавали руйнування, деякі сусідні ворсинки зливались між собою.

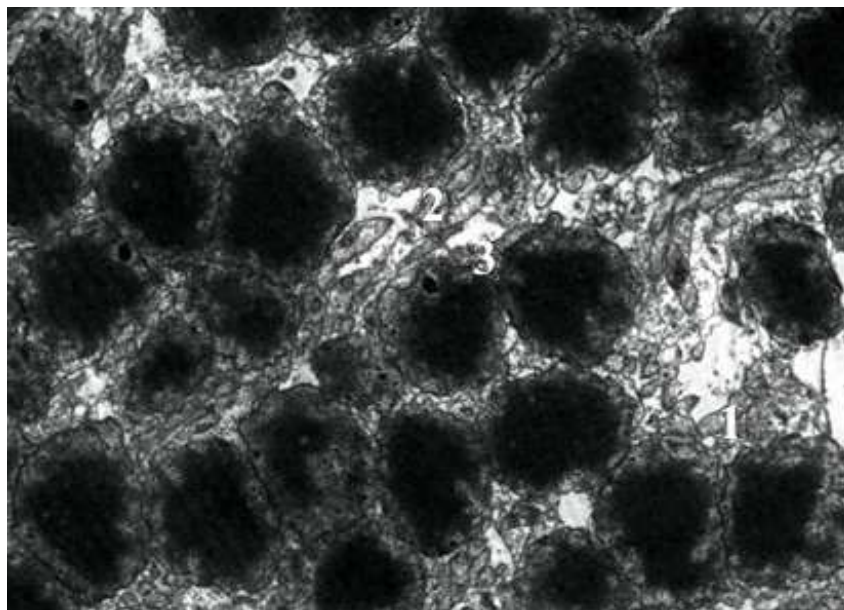
В деяких клітинах ПЕ цитоплазма середньої електронної щільності або інтенсивноосміофільна. Відзначали розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки. Збережені ядра розташовувались вертикально (рис. 4.69), у їх каріоплазмі нагромаджувалась надмірна кількість інтенсивно конденсованого гетерохроматину. Візуалізувались пігментні епітеліоцити, що не містили ядер. У ФРШ виявлено деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів.



Умовні позначки: 1 – набряк та просвітлення основної речовини мембрани Бруха; 2 – збільшення фібрил колагенових волокон у мембрані Бруха; 3 – вертикальне розташування ядер ПЕ; 4 – набухання та деструкція апікальних ворсинок; 5 – розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки; 6 – значна кількість інтенсивноосміофільних фагосом в цитоплазмі ПЕ.

Рисунок 4.69 – Ультраструктура сітківки ока щура через дванадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу. Зб. x 2200

Внутрішні сегменти фоторецепторів набухали, їх цитоплазма просвітлювалась рибосоми гранулярної ендоплазматичної сітки зазнавали деструкції. Поряд з ураженими зустрічались збережені фоторецепторні елементи. У ЗЯШ спостерігали окремі зменшені ядра фоторецепторів з нечіткими контурами, які були заповнені інтенсивно конденсованим хроматином. Між ядрами фоторецепторів – значні проміжки заповнені відростками клітин Мюлера, що місцями прилягають до перикаріонів деструктивно змінених нейронів, у місцях контактів нагромаджуються інтенсивноосміофільні маси. Спостерігали набухання та просвітлення цитоплазми окремих відростків клітин Мюлера (рис. 4.70).

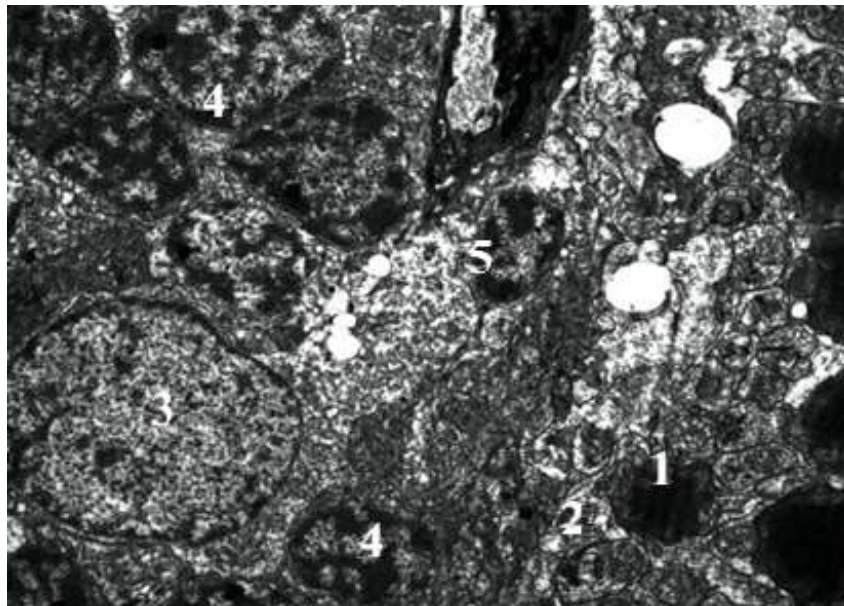


Умовні позначки: 1 – значні проміжки між ядрами фоторецепторів; 2 – клітини Мюлера між ядрами фоторецепторів; 3 – набухання цитоплазми відростків клітин Мюлера.

Рисунок 4.70 – Ультраструктура сітківки ока щура через дванадцять тижнів експериментального опіювального впливу. Зб. x 1900

У ЗЯШ візуалізуються збережені ядра фоторецепторів. Окремі ядра фоторецепторних клітин зміщуються до ЗСШ. Відзначається неоднорідне розташування та потоншення синаптичних мембран. Помітна транспозиція ядер біполярних клітин до ЗСШ (рис. 4.71). У ВЯШ виявлено розвиток дегенеративних, а іноді некротичних змін біполярних та амакринних клітин. Судини ВСШ також у стані гіперемії, в деяких капілярах розвиваються стази. Навколо судин зі збільшеними просвітами нагромаджується трансудат. Спостерігається набухання та просвітлення аксоплазми аксонів ВСШ, нещільне та неоднорідне розташування синапсів. В окремих ганліонарних клітинах відзначали виражене просвітлення цитоплазми, що супроводжувалось деструкцією цистерн комплексу Гольджі та каналців і рибосом гранулярної ендоплазматичної сітки. Просвіти капілярів НВШ також мали збільшені просвіти, переповнені еритроцитами, місцями з

елементами адгезії. Спостерігали набухання аксоплазми аксонів гангліонарних клітин та цитоплазми протоплазматичних астроцитів.



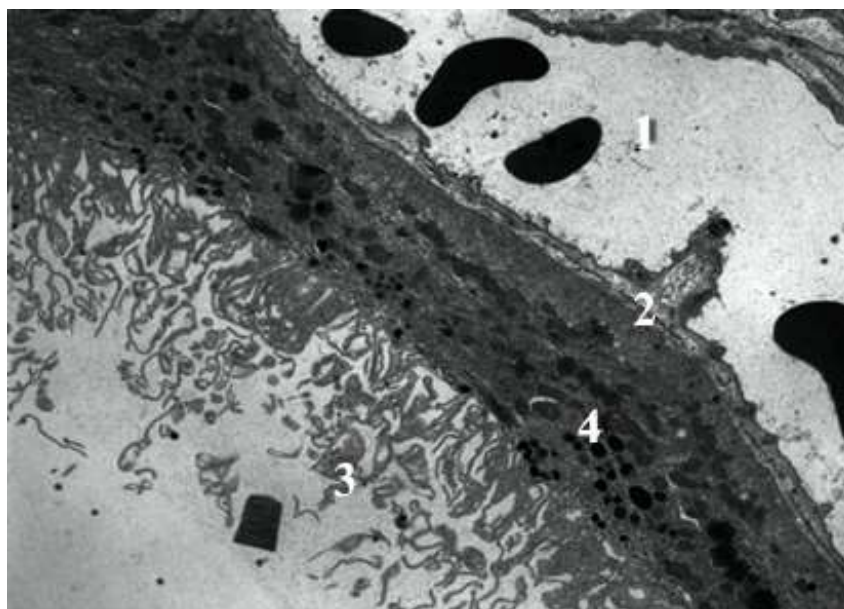
Умовні позначки: 1 – транспозиція ядер фоторецепторних та біполярних клітин до ЗСШ; 2 – розташування синаптичних мембран ЗСШ; 3 – ядро горизонтальної клітини; 4 – ядро біполярної клітини; 5 – транспозиція ядер біполярних клітин до ЗСШ.

Рисунок 4.71 – Ультраструктура сітківки ока щура через дванадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу. Зб. x 1500

У цитоплазмі протоплазматичних астроцитів збільшувалась кількість гранул глікогену і рибосом, виявлено розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, деструкція рибосом.

Через *чотирнадцять тижнів* ми виявили склеротичні зміни в мембрані Бруха, помірно виражені дисциркуляторні зміни у судинах хоріоїдеї, альтеративні зміни ПЕ, а також некротичні зміни окремих фоторецепторних клітин, біполярних та амакринних нейронів, реактивні зміни гліальних елементів сітківки. У судиннокапілярному шарі власне судинної оболонки

візуалізувались чисельні гемокапіляри з неоднорідно збільшеними просвітами (рис.4.72, 4.73).

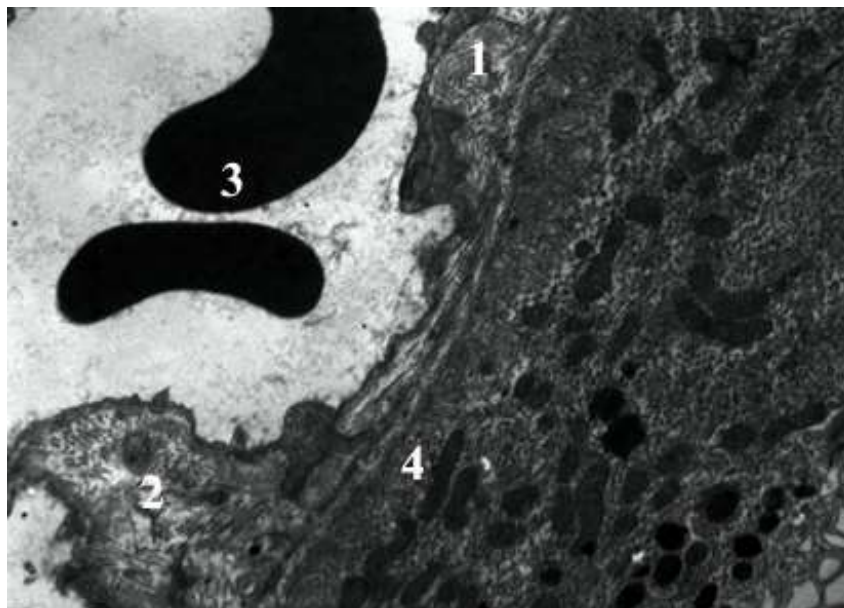


Умовні позначки: 1 – збільшення просвіту судин хоріоїдеї; 2 –неоднорідне потовщення мембрани Бруха; 3 – деструкція апікальних ворсинок ПЕ; 4 – інтенсивноосміюфільні фагосоми в цитоплазмі ПЕ.

Рисунок 4.72 – Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіїдного впливу. Зб. х 1900.

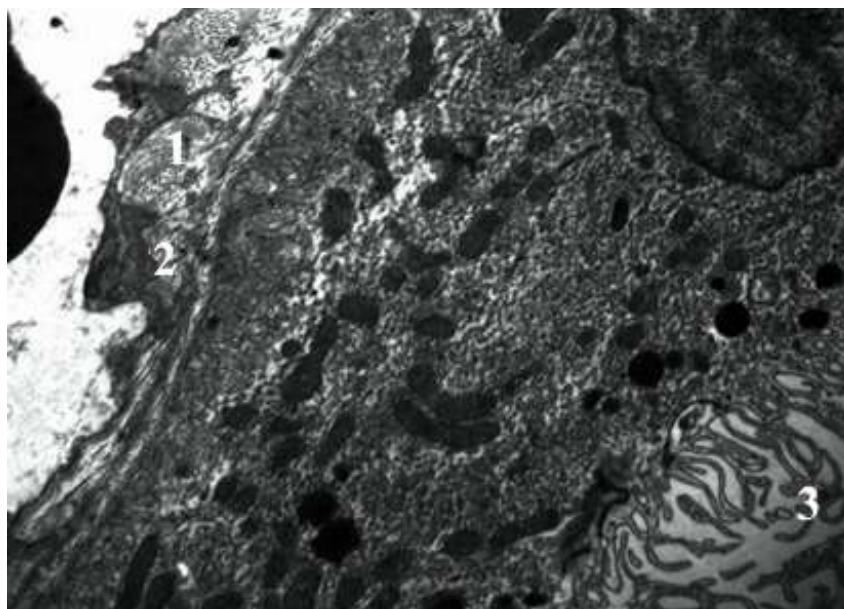
Мембрана Бруха потовщена унаслідок нагромадження значної кількості фібрил колагенових волокон, які розташовуються хаотично. Унаслідок розвитку склеротичних змін мембрана Бруха на багатьох ділянках формує неоднорідні випини (рис. 4. 72, 4.73, 4.74).

Цитоплазма ПЕ переважно середньої електронної щільності, а в місцях нагромадження фагосом інтенсивноосміюфільна. Базальні складки плазматичної мембрани виражені помірно. В базальних ділянках візуалізуються мітохондрії неправильної видовженої форми, з нечітко контурованими кристами та матриксом середньої електронної щільності.



Умовні позначки: 1 – потовщення мембрани Бруха; 2 – збільшення колагенових волокон у мембрані Бруха; 3 – розширений просвіті (венули) хоріоїдеї; 4 – мітохондрії в базальній частині цитоплазми ПЕ.

Рисунок 4.73 – Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіюїдного впливу. Зб. х 4500

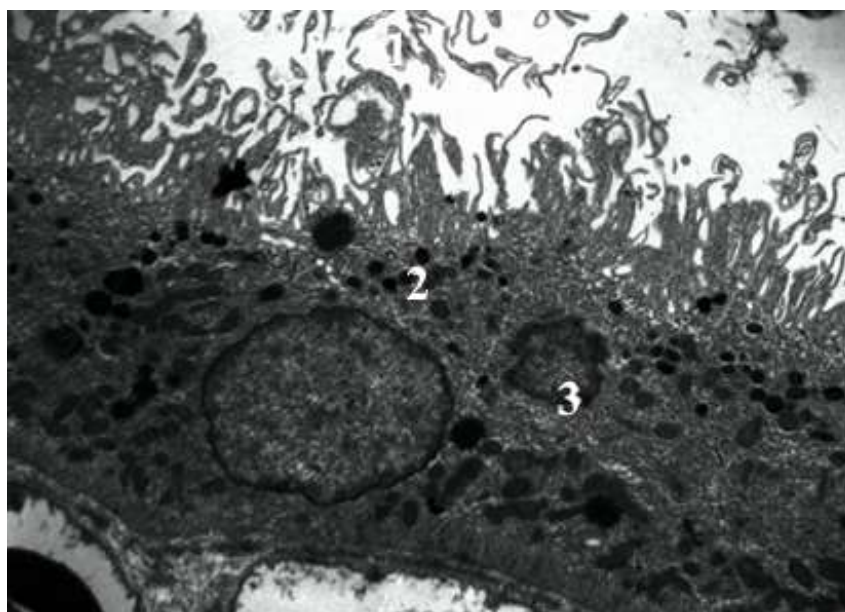


Умовні позначки: 1 – потовщення мембрани Бруха; 2 – склероз мембрани Бруха; 3 – деструкція апікальних ворсинок ПЕ.

Рисунок 4.74 – Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіюїдного впливу. Зб. х 4500

У багатьох пігментних епітеліоцитах цитоплазма ущільнена, містить чисельні профілі гладкої та гранулярної ендоплазматичної сітки.

Також виявлено зменшені в об'ємі пікнотичні ядра пігментних епітеліоцитів з інтенсивно конденсованим хроматином (рис. 4.75). В окремих клітинах ПЕ ядра не візуалізуються унаслідок розвитку каріолізису. Зустрічаються збережені ядра округлої форми з неглибокими інвагінаціями каріолеми. Апікальні ворсинки 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. 4.75).

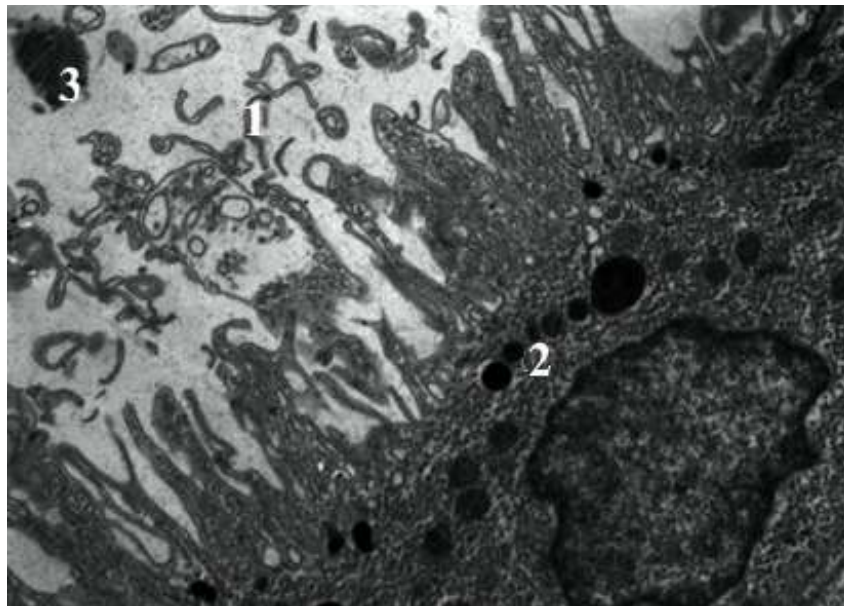


Умовні позначки: 1 – деструкція ворсинок ПЕ; 2 – надмірна кількість фагосом в цитоплазмі ПЕ; 3 – каріорексис ядра ПЕ.

Рисунок 4.75 – Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіїдного впливу. Зб. х 3000

На апікальній поверхні окремих пігментних епітеліоцитів зустрічаються ділянки, на яких ворсинки розташовуються нещільно, між ними наявні

проміжки (рис.4.76). Також на апікальній поверхні ПЕ візуалізувались фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів (рис. 4.77).



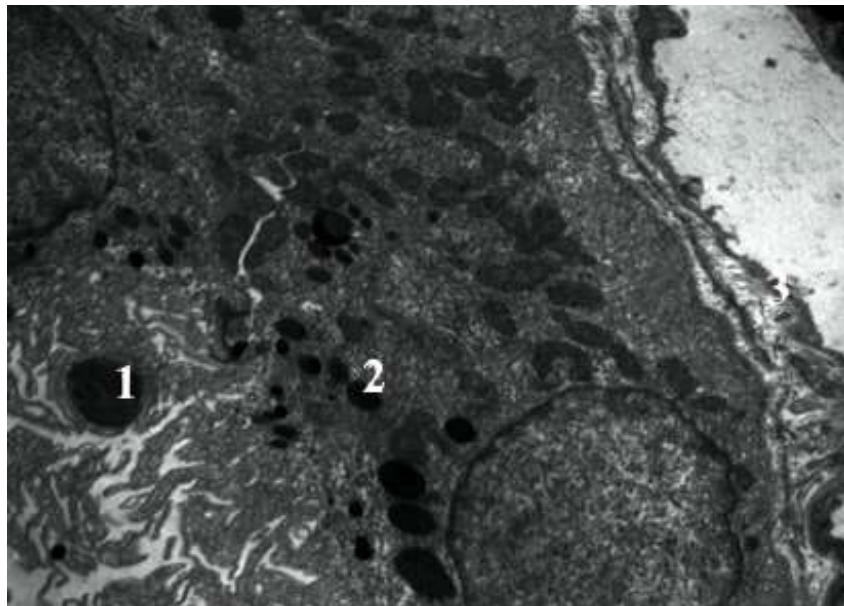
Умовні позначки: 1 – розшарування ворсинок ПЕ; 2 – фагосоми в цитоплазмі ПЕ; 3 – фрагменти сегментів фоторецепторів біля поверхні ПЕ.

Рисунок 4.76 – Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу. Зб. х 4500.

У ФРШ зовнішні сегменти фоторецепторів на багатьох ділянках розташовуються хаотично, нещільно, їх мембранні диски зазнають деструкції. У наслідок руйнування перешийку між зовнішніми та внутрішніми сегментами фоторецепторів деякі зовнішні сегменти фоторецепторів відділяються, розташовуються вільно. Цитоплазма внутрішніх сегментів фоторецепторів набухає, просвітлюється. Мітохондрії, які локалізуються у внутрішніх сегментах фоторецепторів набухають, їх матрикс просвітлюється.

У внутрішніх ділянках ЗЯШ візуалізуються значні проміжки між ядрами фоторецепторів, що містять гіпертрофовані відростки клітин Мюлера. Перикаріони деяких фоторецепторів набряклі, їх цитоплазма просвітлена. Ядра окремих фоторецепторів пікнотичні. У місцях контактів

гіпертрофованих відростків клітин Мюлера з деструктивно зміненими фоторецепторами з'являються поодинокі інтенсивноосміюфільні нитки.

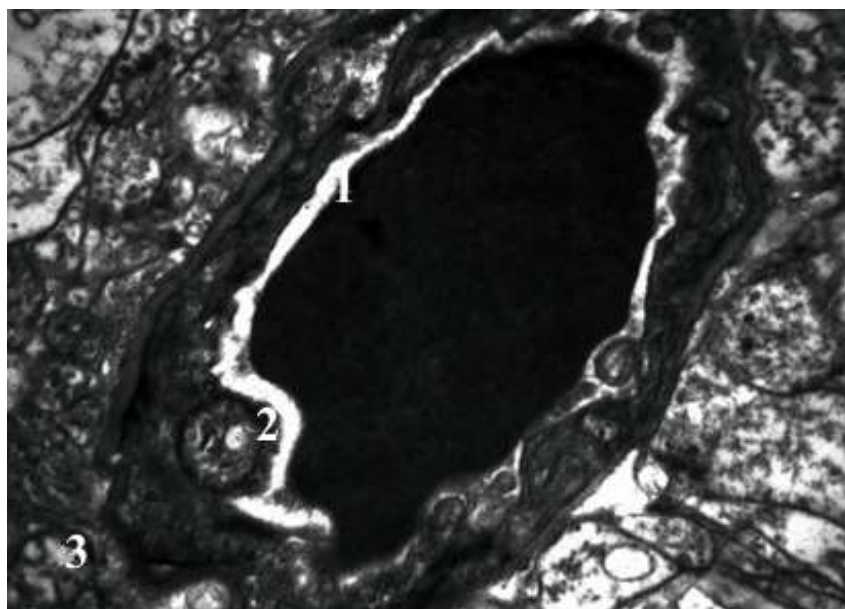


Умовні позначки: 1 – фрагменти фоторецепторів на апікальній поверхні ПЕ; 2 – осміюфільні фагосоми в цитоплазмі ПЕ; 3 – потовщення мембрани Бруха.

Рисунок 4.77 – Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіюідного впливу. Зб. х 3800

У ЗСШ візуалізуються аксони фоторецепторів з інтенсивно просвітленою аксоплазмою. Кількість синаптичних везикул в пресинаптичних зонах дуже невелика. Синаптичні мембрани неправильної форми, досить часто розпушені, розташовані на значних відстанях одні від одних. Цитоплазма постсинаптичних дендритів дещо набухла, має інтенсивноосміюфільний дрібнозернистий вміст. Відростки клітин Мюлера гіпертрофовані, каналці гладкого ендоплазматичного ретикулуму розширені, мікротрубочки розташовані хаотично. У горизональних клітинах, ядра яких розташовуються У ВЯШ, розвивається набряк цитоплазми, неоднорідне розширення та деструкція цистерн комплексу Гольджі. У

біполярних та амакринних клітинах окрім дегенеративних змін, які супроводжуються просвітленням цитоплазми, також виявлено некротичні зміни. У ВСШ розвиваються дисциркуляторні зміни та дегенерація синапсів. У збільшених просвітах судин ВСШ візуалізуються ущільнені інтенсивноосміфільні маси плазми крові. Аксони біполярних клітин набухлі, їх аксоплазма значно просвітлена. Синаптичні мембрани неоднорідно потоншені, розташовуються хаотично. У пресинаптичних закінченнях локалізується незначна кількість синаптичних везикул. Має місце набухання мітохондрій та деструкція крист мітохондрій (рис. 4.78).



Умовні позначки: 1 – збільшення просвіту судин ВСШ; 2 – маси плазми крові у просвіті судини; 3 – набухання мітохондрій та деструкція крист.

Рисунок 4.78 – Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіїдного впливу. Зб. х 9000

Структурні зміни гангліонарних нейронів характеризуються наростанням дегенеративних змін цитоплазматичних органел, що були найбільш вираженими в гранулярній ендоплазматичній сітці та комплексі Гольджі. У ядрах гангліонарних клітин спостерігали маргіналізацією та

ущільнення хроматину. В окремих астроцитах базальна мембрана неоднорідно потовщена. У НВШ спостерігали збільшення просвітів судин різного калібру. Їх просвіти переповнені еритроцитами. Спостерігали реактивні зміни гліальних елементів, що проявлялись гіпертрофією відростків протоплазматичних астроцитів.

4.4 Зміни гематологічних показників крові щурів упродовж 14 тижнів опіювального впливу

На основі *гематологічних* досліджень показників коагуляційного гемостазу крові щурів на різних термінах експериментального опіювального впливу встановлено динаміку зміни показників рівня протромбінового індексу, часу рекальцифікації, загального фібриногену, протромбінового часу, гемоглобіну, тромбоцитів та гематокриту (табл. 4.3–4.9., рис. 4.79–4.86). Отримані результати засвідчили, що зміни показника *протромбінового індексу* крові піддослідних щурів до 6 тижня не мали достовірної різниці у порівнянні із показником контрольної групи, попри деяку тенденцію до збільшення (табл. 4.3).

На 6 тижні експерименту показник протромбінового індексу крові досяг значення 102.70% [98.88; 107.95] що було статистично достовірним (контрольна група 84.25 % [83.19; 86.10], різниця достовірна, $p < 0,001$).

На всіх подальших термінах значення показника протромбінового індексу крові піддослідних щурів не мало суттєвої динаміки і залишалось в межах від 102.26 % [95.48; 103.92] на 8 тижні до 100.00 % [96.75; 100.00] на 14 тижні експерименту (рис. 4.79). В усіх випадках різниця залишалась статистично значуще більшою за показник контрольної групи.

На ранніх термінах дослідження показник *часу рекальцифікації* крові піддослідних щурів не мав статистично достовірної різниці у порівнянні із показником тварин контрольної групи і коливався в межах від 46.03 с.[44.72;

46.64] на 2 тижні експерименту до 43.15с. [42.09; 48.55] на 6 тижні дослідження (контрольна група 49.50 с.[48.25; 50.00], $p > 0.05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.3 – Динаміка показників *протромбінового індексу* крові щурів впродовж 14 тижнів опіювального впливу.

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	84.25 [83.19; 86.10]	82.30	87.50	
2 тижні	96.90 [89.53; 97.95]	84.46	100.59	0.4616
4 тижні	86.50 [77.00; 94.00]	76.00	94.00	1.0000
6 тижнів	102.70 [98.88; 107.95]	92.65	110.50	0.0001
8 тижнів	102.26 [95.48; 103.92]	76.75	106.29	0.0008
10 тижнів	99.00 [94.00; 100.00]	94.00	100.00	0.0237
12 тижнів	100.00 [94.25; 100.00]	94.00	100.00	0.0114
14 тижнів	100.00 [96.75; 100.00]	94.00	100.00	0.0047

Примітка. Me – медіана, 25% - перший квантиль, 75% - третій квантиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана.

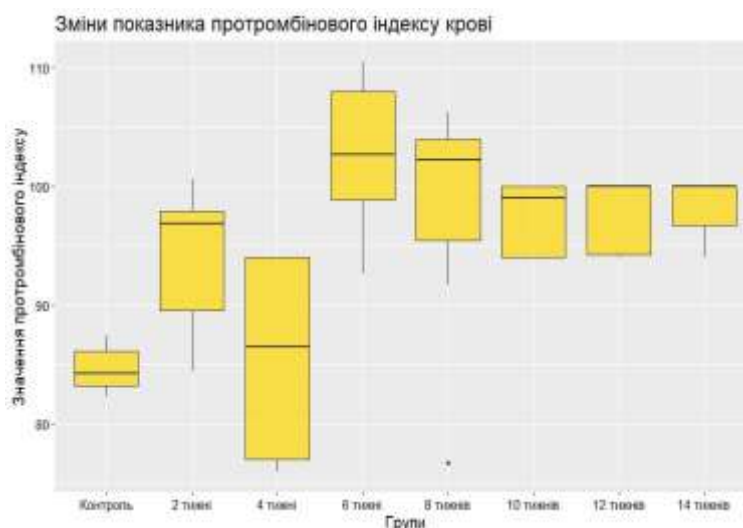


Рисунок 4.79.– Динаміка показників протромбінового індексу крові щурів впродовж 14 тижнів опіювального впливу.

Таблиця 4.4 – Динаміка показників *часу рекальцифікації* крові щурів впродовж 14 тижнів опіоїдного впливу.

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	49.50 [48.25; 50.00]	47.00	50.00	
2 тижні	46.03 [44.72; 46.64]	41.77	49.87	1.0000
4 тижні	45.77 [40.80; 47.66]	38.45	50.36	1.0000
6 тижнів	43.15 [42.09; 48.55]	33.55	52.03	1.0000
8 тижнів	34.50 [34.00; 35.00]	33.00	35.00	0.0182
10 тижнів	24.00 [24.00; 25.00]	23.00	25.00	0.0003
12 тижнів	20.00 [19.25; 20.75]	19.00	22.00	< 0.0001
14 тижнів	15.50 [15.00; 16.00]	14.00	17.00	< 0.0001
Примітка. Me – медіана, 25% - перший квартиль, 75% - третій квартиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана.				

Після 8 тижнів опіоїдного впливу час рекальцифікації крові піддослідних щурів знизився до значення 34.50с. [34.00; 35.00] і така зміна була статистично достовірною ($p = 0,018$). На подальших термінах дослідження показник часу рекальцифікації тварин експериментальної групи продовжував знижуватися від значення 24.00с. [24.00; 25.00] на 10 тижні ($p < 0,001$) до мінімального значення на 14 тижні експерименту - 15.50с. [15.00; 16.00] ($p < 0,001$) (рис. 4.80).

Показник *загального фібриногену* під впливом введення налбуфіну, як і більшість інших показників сироватки крові тварин експериментальної групи, найбільшу динаміку демонстрував до кінця 6 тижня дослідження. Його значення на 2 тижні залишалось в межах показника контрольної групи і становило 1.71 г/л. [1.62; 1.87] (контрольна група 1.75 г/л. [1.62; 1.84], $p = 1$), після чого різко зростало на 4-му (2.24 [1.81; 2.33], $p = 0,53$) та 6-му (2.56 [2.27; 2.71], $p = 0,012$) тижнях (табл. 4.5).

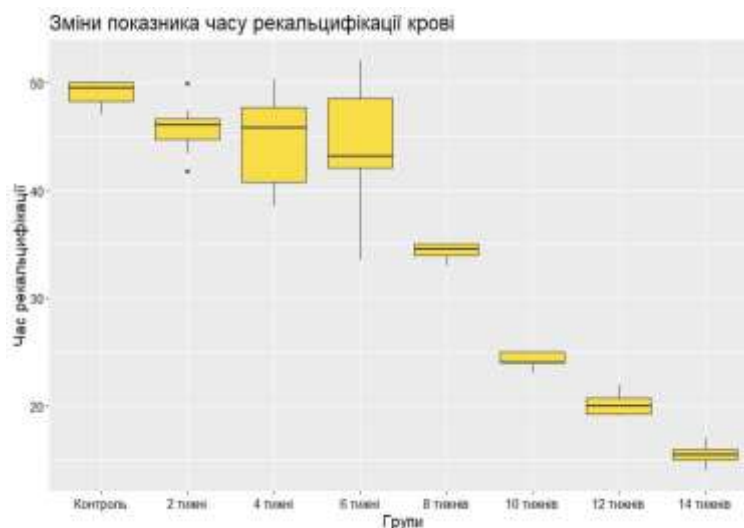


Рисунок 4.80 – Динаміка показників часу рекальцифікації крові щурів впродовж 14 тижнів опіїдного впливу

Таблиця 4.5 – Динаміка показник загального фібриногену крові щурів впродовж 14 тижнів опіїдного впливу.

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	1.75 [1.62; 1.84]	1.60	2.20	
2 тижні	1.71 [1.62; 1.87]	1.54	2.15	1.0000
4 тижні	2.24 [1.81; 2.33]	1.69	2.65	0.5342
6 тижнів	2.56 [2.27; 2.71]	1.34	3.19	0.0122
8 тижнів	2.00 [2.00; 2.20]	2.00	2.20	0.8682
10 тижнів	2.25 [2.03; 2.30]	2.00	2.30	0.2151
12 тижнів	2.50 [2.00; 2.50]	2.00	2.60	0.0459
14 тижнів	2.95 [2.90; 3.08]	2.80	3.10	< 0.0001

Примітка. Me – медіана, 25% - перший кuartиль, 75% - третій кuartиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана.

На наступних термінах показник незначно коливався в межах від 2.00 г/л [2.00; 2.20] на 8 тижні до 2.50 г/л [2.00; 2.50] на 12 тижні дослідження та

досяг максимального значення упродовж експерименту на останньому терміні - 2.95 г/л. [2.90; 3.08] ($p < 0,001$) (рис. 4.81).

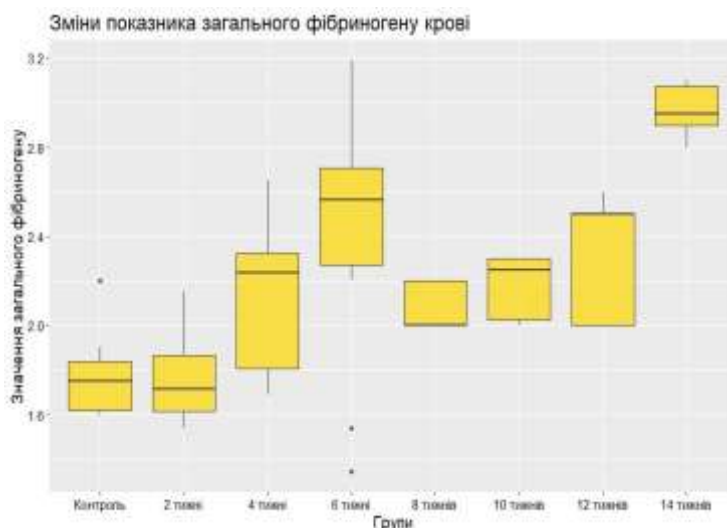


Рисунок 4.81 – Динаміка показників загального фібриногену крові щурів впродовж 14 тижнів опіюючого впливу.

На фоні експериментального опіюючого впливу упродовж 14 тижнів показник *протромбінового часу* крові піддослідних тварин мав постійну тенденцію до зниження, у порівнянні із значенням показника тварин контрольної групи. Статистично достовірним це зниження стало на 8 тижні при показнику 14.00 сек.% [13.00; 14.00] (контрольна група 16.76 сек.% [16.12; 17.00], $p = 0,023$), а мінімального значення показник досяг на останньому терміні дослідження - 12.00 сек.% [12.00; 13.00] ($p < 0,001$) (табл. 4.6; рис. 4.82).

На фоні експериментального опіюючого впливу упродовж 14 тижнів показник *гемоглобіну крові* піддослідних щурів мав виражену через 2 тижні дослідження, у порівнянні із іншими показниками крові, знизившись до значення 133.00 г/л. [132.25; 134.75], хоча статистичної достовірності виявлено не було (контрольна група 151.89 г/л. [150.00; 153.53], $p = 1$).

Таблиця 4.6 – Динаміка показників *протромбінового часу* крові щурів впродовж 14 тижнів опіювального впливу

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	16.76 [16.12; 17.00]	16.00	17.00	
2 тижні	14.93 [13.94; 15.85]	12.26	16.68	0.7483
4 тижні	15.25 [13.79; 16.61]	12.03	20.66	0.7324
6 тижнів	14.07 [12.40; 15.46]	11.02	18.32	0.1038
8 тижнів	14.00 [13.00; 14.00]	13.00	14.00	0.0232
10 тижнів	14.00 [13.00; 14.00]	13.00	14.00	0.0232
12 тижнів	13.00 [12.00; 13.00]	12.00	13.00	< 0.0001
14 тижнів	12.00 [12.00; 13.00]	12.00	13.00	< 0.0001

Примітка. Me – медіана, 25% - перший квартиль, 75% - третій квартиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана.

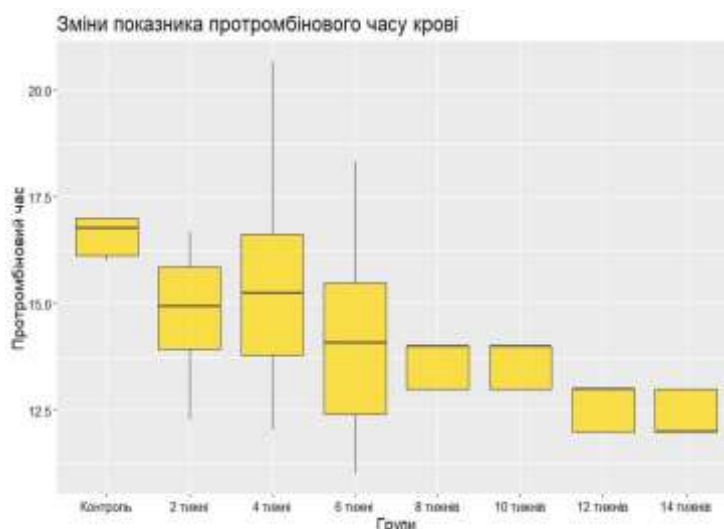


Рисунок 4.82 – Динаміка показників *протромбінового часу* крові щурів впродовж 14 тижнів опіювального впливу

На наступних термінах показник гемоглобіну продовжував знижуватися, досягнувши статистичної достовірності різниці при порівнянні із контрольною групою на 6 тижні при значенні 123.00 г /л. [120.00; 124.00] ($p = 0,002$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Динаміка показників *гемоглобіну* крові щурів впродовж 14 тижнів опіювального впливу

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	151.89 [150.00; 153.53]	150.00	154.00	
2 тижні	133.00 [132.25; 134.75]	132.00	135.00	1.0000
4 тижні	129.00 [128.00; 129.00]	127.00	130.00	0.5342
6 тижнів	123.00 [120.00; 124.00]	120.00	124.00	0.0030
8 тижнів	123.00 [123.00; 124.00]	120.00	124.00	0.0063
10 тижнів	118.87 [114.94; 124.43]	113.64	130.34	< 0.0001
12 тижнів	117.50 [117.00; 118.00]	116.00	119.00	< 0.0001
14 тижнів	115.00 [114.25; 116.00]	114.00	117.00	< 0.0001

Примітка. Me – медіана, 25% - перший квантиль, 75% - третій квантиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана.

На наступних термінах спостерігалось незначне коливання значення гемоглобіну у тварин експериментальної групи від значення 123.00 г/л [123.00; 124.00] на 8 тижні до мінімального значення впродовж експерименту 115.00 г/л. [114.25; 116.00] на 14 тижні дослідження (рис. 4.83).

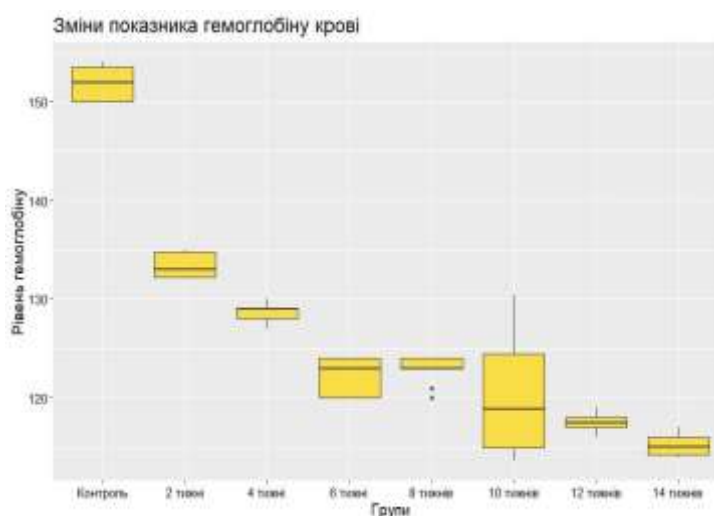


Рисунок 4.83 – Динаміка показників гемоглобіну крові щурів впродовж 14 тижнів опіювального впливу

На фоні експериментального опіюдного впливу впродовж 14 тижнів показник кількості *тромбоцитів* крові піддослідних щурів не мав вираженої динаміки на перших тижнях дослідження. На 6 тижні кількість тромбоцитів має певну тенденцію до збільшення при значенні 178.00 ‰. [175.50; 178.00] (контрольна група 153.05 ‰. [142.91; 154.64], різниця недостовірна, $p = 0,51$) (табл. 4.8). На наступному терміні це збільшення стало статистично достовірним при показнику 195.00‰. [180.00; 210.00] ($p=0,03$) і продовжувало зростати на пізніх термінах дослідження, досягнувши максимального значення 239.50‰. [239.00; 240.00] на 14 тижні експерименту (рис. 4.84).

Таблиця 4.8 – Динаміка показників кількості *тромбоцитів* крові щурів впродовж 14 тижнів опіюдного впливу

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	153.05 [142.91; 154.64]	135.25	172.07	
2 тижні	144.90 [134.03; 167.39]	127.79	187.11	1.0000
4 тижні	165.00 [165.00; 166.75]	164.00	167.00	1.0000
6 тижнів	178.00 [175.50; 178.00]	174.00	180.00	0.5109
8 тижнів	195.00 [180.00; 210.00]	180.00	210.00	0.0295
10 тижнів	213.00 [210.00; 214.00]	210.00	215.00	0.0013
12 тижнів	233.50 [229.25; 234.00]	221.00	235.00	< 0.0001
14 тижнів	239.50 [239.00; 240.00]	238.00	241.00	< 0.0001

Примітка. Me – медіана, 25% - перший квартиль, 75% - третій квартиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана.

На фоні експериментального опіюдного впливу впродовж 14 тижнів показник *гематокриту* крові піддослідних щурів поступово знижувався, починаючи із ранніх термінів дослідження. Однак статистично достовірним

це зниження стало лише на 8 тижні експерименту при показнику 30.00 % [29.25; 30.75] (контрольна група 42.07 % [40.13; 43.75], $p = 0,003$) (табл. 4.9).

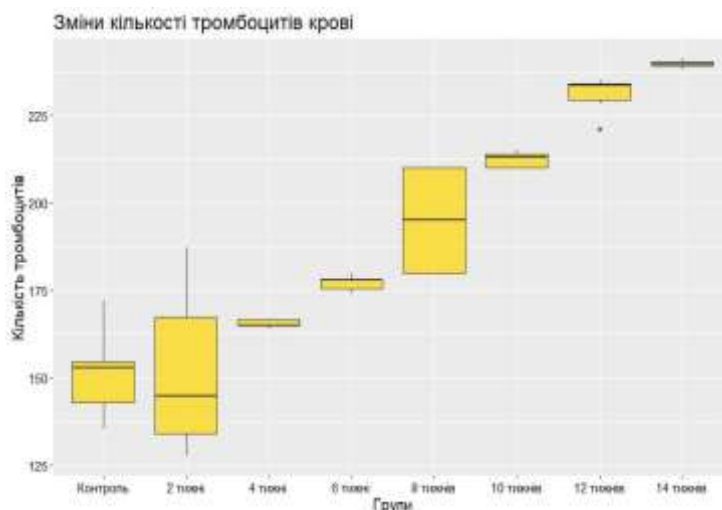


Рисунок 4.84 – Динаміка показників тромбоцитів крові щурів впродовж 14 тижнів опіоїдного впливу

Таблиця 4.9 – Динаміка показників гематокриту крові щурів впродовж 14 тижнів опіоїдного впливу

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Контроль	42.07 [40.13; 43.75]	38.00	44.00	
2 тижні	35.06 [32.39; 38.53]	30.50	41.81	1.0000
4 тижні	34.50 [34.00; 35.00]	34.00	36.00	1.0000
6 тижнів	34.00 [33.00; 34.00]	33.00	34.00	0.2522
8 тижнів	30.00 [29.25; 30.75]	29.00	31.00	0.0037
10 тижнів	27.00 [27.00; 28.00]	27.00	28.00	< 0.0001
12 тижнів	27.00 [26.25; 27.00]	26.00	28.00	< 0.0001
14 тижнів	25.00 [25.00; 25.75]	24.00	26.00	< 0.0001

Примітка. Me – медіана, 25% - перший кuartиль, 75% - третій кuartиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана.

На пізніх термінах показник гематокриту продовжував знижуватись, досягнувши мінімального значення у 25.00 % [25.00; 25.75] на 14 тижні експерименту (рис. 4.85).

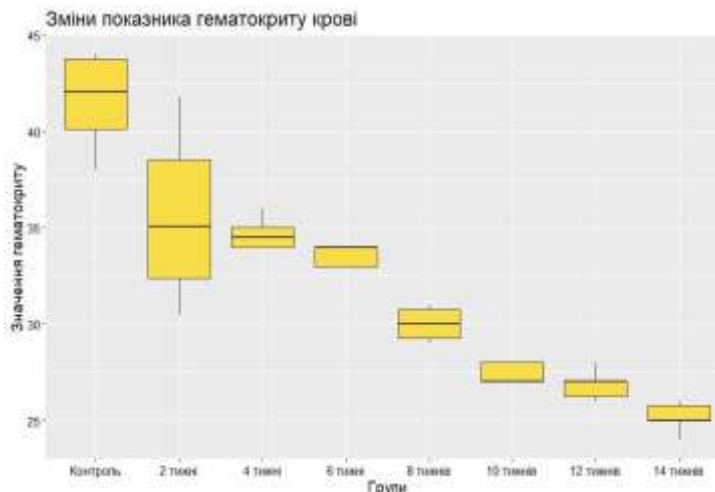


Рисунок 4.85 – Динаміка показників гематокриту крові щурів впродовж 14 тижнів опіюдного впливу

Для узагальнення з метою порівняння впродовж експерименту динаміки зміни всіх показників коагуляційного гемостазу крові піддослідних тварин, ми побудували лінійний графік значення десятичних логарифмів медіан усіх досліджуваних показників (рис. 4.86).

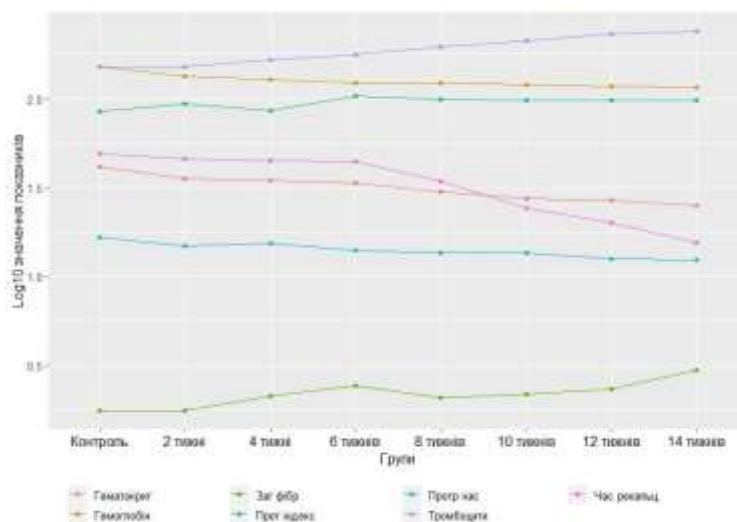


Рисунок 4.86 – Порівняльна динаміка показників коагуляційного гемостазу крові щурів впродовж 14-ти тижневого експериментального опіюдного впливу

4.5 Зміни біохімічних показників крові щурів упродовж 14 тижнів опіювального впливу

На основі *біохімічних* досліджень показників окисативного стресу крові щурів на різних термінах експериментального опіювального впливу встановлено динаміку зміни показників рівня малонового діальдегіду, дієнових кон'югат та церулоплазміну у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіювального впливу (табл. 4.10-4.12, рис. 4.87-4.89).

Таблиця 4.10 – Зміна біохімічних показників крові щурів після 2-х тижнів введення налбуфіну

Показник	Групи		Значення p
	Дослід	Контроль	
Малоновий діальдегід, нмоль/г	5,30 ± 0,47	4,91 ± 0,40	0,106
Дієнові кон'югати, нмоль/г	42,97 ± 1,54	41,94 ± 1,18	0,160
Церулоплазмін, м/л	285,30 ± 5,25	301,01 ± 8,13	0,003
Примітка. P – точне значення за двостороннім t-критерієм при порівнянні між дослідною та відповідною контрольною групами.			

Через 2 тижні введення налбуфіну у тварин експериментальної групи спостерігали незначну динаміку всіх досліджуваних біохімічних показників. Значення малонового альдегіду та дієнових кон'югатів були дещо більшими від показників контрольної групи і становили (5,30 ± 0,47) нмоль/г у малонового альдегіду та (42,97 ± 1,54) нмоль/г у дієнових кон'югатів (табл. 4.10., рис. 4.87). Во обох випадках різниця не була доведена статистично. А от показник церулоплазміну знизився до (285,30 ± 5,25) м/л (контрольна група – (301,01 ± 8,13) м/л) і таке зниження було статистично значущим (p<0,05).

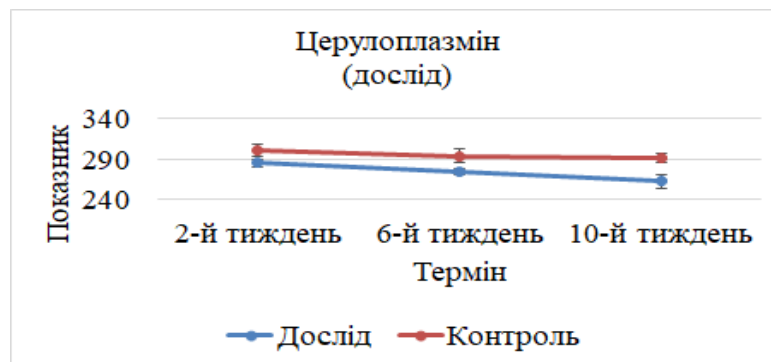


Рисунок 4.87 – Динаміка показника церулоплазміну крові щурів дослідної та контрольної груп впродовж експерименту

Після 6-ти тижнів опіоїдного впливу всі досліджувані біохімічні показники продовжили динаміку, яку ми спостерігали після 2-х тижнів експерименту. Показник малонового діальдегіду досяг середнього значення у $(5,57 \pm 0,26)$ нмоль/л, а різниця середніх значень між контрольною та піддослідною групами становила 12,19 % і була достовірною. Зростання спостерігалось також і середнього показника дієнових кон'югатів – до значення $(43,69 \pm 1,68)$ нмоль/л (контрольна група – $(40,23 \pm 2,90)$ нмоль/л, різниця статистично достовірна, $p < 0,05$). Продовжував знижуватися і вміст церулоплазміну, який становив $(275,30 \pm 3,95)$ мг/л (контрольна група – $(294,28 \pm 9,13)$ мг/л, різниця статистично доведена, $p < 0,05$ (табл. 4.11, рис. 4.88).

Таблиця 4.11 – Зміна біохімічних показників крові щура після 6-и тижнів введення налбуфіну

Показник	Групи		Значення p
	Дослід	Контроль	
Малоновий діальдегід, нмоль/л	$5,57 \pm 0,26$	$4,96 \pm 0,35$	0,006
Дієнові кон'югати, нмоль/л	$43,69 \pm 1,68$	$40,23 \pm 2,90$	0,032
Церулоплазмін, мг/л	$275,30 \pm 3,95$	$294,28 \pm 9,13$	0,003

Примітка. P – точне значення за двостороннім t-критерієм при порівнянні між дослідною та відповідною контрольною групами.



Рисунок 4.88 – Динаміка показника дієнових кон'югатів крові щурів дослідної та контрольної груп впродовж експерименту.

Середнє значення малонового альдегіду піддослідних тварин становило $(6,63 \pm 0,28)$ нмоль/л, що було на 35,77 % більше значення контрольної групи ($p < 0,05$). Дієнові кон'югати зросли до $(44,94 \pm 2,17)$ нмоль/л (контрольна група $(41,60 \pm 3,02)$ нмоль/л) їхня динаміка була найменшою, серед усіх біохімічних показників – різниця із контрольною групою становила 8,02 %, однак і вона була достовірною ($p < 0,05$). Середнє значення церулоплазміну плазми крові піддослідних тварин було менше контрольного показника на майже 10 % і становило $(262,40 \pm 8,04)$ мґ/л ($p < 0,05$) (табл. 4.12., рис. 4.89).

Таблиця 4.12 – Зміна біохімічних показників крові щура після 10-и тижнів введення налбуфіну.

Показник	Групи		Значення p
	Дослід	Контроль	
Малоновий діальдегід, нмоль/л	$6,63 \pm 0,28$	$4,88 \pm 0,19$	0,000
Дієнові кон'югати, нмоль/л	$44,94 \pm 2,17$	$41,60 \pm 3,02$	0,045
Церулоплазмін, мґ/л	$262,40 \pm 8,04$	$291,51 \pm 5,85$	0,000

Примітка. P – точне значення за двостороннім t-критерієм при порівнянні між дослідною та відповідною контрольною групами.

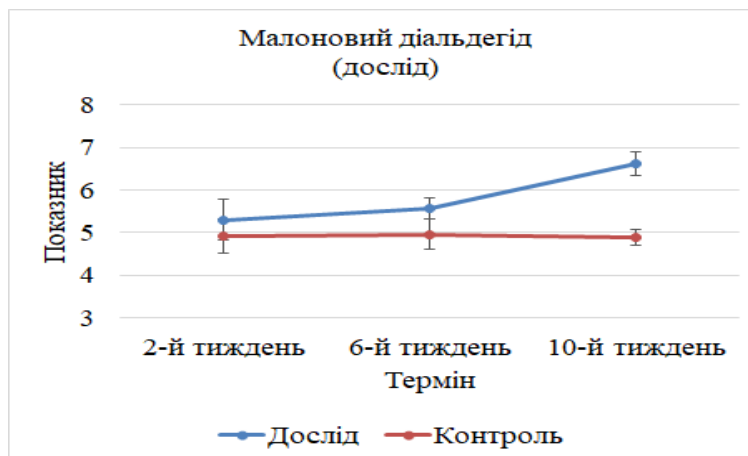


Рисунок 4.89 – Динаміка показника малонового діальдегіду крові щурів дослідної та контрольної груп впродовж експерименту

Висновки до розділу 4:

1. На фоні опіюючого впливу через тиждень експерименту на мікроскопічному рівні відмічалася поява патоморфологічних змін, яка проявлялася у виникненні початкових явищ вакуольної дистрофії пігментного епітелію, ознак мікрокістозної дегенерації зовнішнього сітчастого та нервоволокнистого шару з проявами вакуольної дистрофії гангліонарних клітин сітківки.

2. Через 2 тижні опіюючого впливу з'являються ознаки судинної реакції (гіперемія, стази, проліферація ендотелію, периваскулярні та перицелюлярні набряки) у внутрішніх шарах сітківки, проліферація пігментного епітелію.

3. Через 4 тижні опіюючого впливу виявлено ділянки сітківки, у яких гангліонарні клітини розміщені на значних відстанях одна від одних. На відміну від змін на попередньому терміні експерименту з'являються ділянки де ядра гангліонарних клітин перебувають у стані каріопікнозу та каріорексису. У окремих ділянках нервоволокнистого шару з'являються мікрокісти, що проникають у гангліонарний шар. Деякі капіляри, що розміщені на межі гангліонарного та нервоволокнистого шарів волокона мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю. Ендотелій капілярів дещо ущільнений, набряклий, спостерігається проліферація ендотеліоцитів.

4. Через шість тижнів експериментального впливу налбуфіну виявлено поступове прогресування змін у порівнянні з попереднім терміном експерименту, що проявляється мікрокістозною дегенерацією зовнішнього сітчастого шару, некротичними змінами окремих нейроцитів ядерних шарів, наростанням перицелюлярних набряків гангліонарних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару.

5. Через вісім тижнів експериментального впливу налбуфіну виявлено глибокі зміни шарів сітківки, зокрема знайдено ознаки асептичного (серозного) ретиніту та ознаки некрозу нейроцитів. У внутрішній пограничній мембрані спостерігаються поодинокі крововиливи. Між внутрішнім пограничним шаром і скловидним тілом нагромаджуються переважно еозинофільні, місцями з базофільними включеннями зернисті маси.

6. Десятитижневий експериментальний опіюючий вплив зумовлює вакуольну дистрофію та некротичні зміни пігментного епітелію, руйнування фотосенсорних клітин, мікрокістозну дегенерацію зовнішнього сітчастого шару, вогнищеві некротичні зміни гангліонарних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару, деструктуризацію гемомікроциркуляторного русла сітківки.

7. На фоні дванадцятитижневого та чотирнадцятитижневого експериментального опіюючого впливу виявлено збереження у порівнянні з попереднім терміном експерименту явищ вакуольної дистрофії та некротичні зміни пігментного епітелію, з прогресуванням явища мікрокістозної дегенерації зовнішнього сітчастого шару та посиленням змін у ланках гемомікроциркуляторного русла, що локалізуються у внутрішніх шарах сітківки. Через чотирнадцять тижнів спостерігали прогресування дистрофічних та некротичних змін у пігментному шарі. Результати наших досліджень також засвідчили, що зовнішній пограничний шар найменш чутливий до довготривалого впливу опіюючого.

8. В результаті проведеного морфометричного дослідження діаметру капілярів сітківки щура нами встановлено, що наприкінці 2 тижня він збільшився на 13,7 %, наприкінці 4 тижня на 23,7 %, наприкінці 6 тижня на 37,6 %, наприкінці 8 тижня на 50,6%, наприкінці 10 тижня на 60 %, наприкінці 12 тижня на 62,3 %, та наприкінці 14 тижня на 67,7 % порівняно з початковими даними. Встановлено достовірну ($p < 0,05$) різницю між діаметрами капілярів впродовж кожні два тижні експерименту. Найбільшу зміну діаметру капілярів спостерігали упродовж перших двох тижнів експерименту 13,7 % ($p < 0,005$), упродовж 2-4 тижнів збільшення діаметру становило – 8,82 % ($p < 0,001$), 4-6 тижнів – 11,3 % ($p < 0,001$), 6-8 тижнів – 9,41 % ($p < 0,001$), 8-10 тижнів – 4,22 % ($p < 0,001$), 10-12 тижнів – 3,43 % ($p < 0,05$), 12-14 тижнів – 3,31 % ($p < 0,05$). Починаючи з 8-го тижня ріст показників діаметру капілярів сітківки сповільнювався.

9. Наприкінці першого тижня експериментального опіюючого впливу на ультраструктурному рівні нами було виявлено розширення судин хоріоїдеї, помірні реактивні зміни пігментного епітелію, окремих фоторецепторів, біполярних та гангліонарних клітин. Структурні зміни пігментного епітелію характеризувались набуханням та відшаруванням окремих апікальних мікроворсинок, незначним збільшенням кількості інтенсивноосміюфільних фагосом та розширенням каналців гладкої ендоплазматичної сітки. В окремих фоторецепторах відзначали звуження цитоплазматичного перешийку між внутрішніми та зовнішніми сегментами, розпад поодиноких мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів. Також виявлено набухання та просвітлення цитоплазми перинуклеарної зони окремих фоторецепторів, цитоплазми окремих біполярних та гангліонарних клітин, реактивні зміни відростків клітин Мюлера.

10. Через два тижні експериментального опіюючого впливу нами було виявлено поступове наростання патоморфологічних змін, що проявлялися гіперемією судин хоріоїдеї, та прогресуванням явищ дегенерації пігментного

епітелію (набухання апікальних ворсинок пігментного епітелію та збільшення кількості фагосом), деструкцією окремих мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, некробіотичними змінами ядер окремих фоторецепторів, початковими етапами дегенерації аксонів зовнішнього сітчастого шару та аксонів гангліонарних клітин, появою гіперемії та помірними периваскулярними набряками судин зовнішнього сітчастого шару.

11. Наприкінці четвертого тижня експериментального опіоїдного впливу нами було виявлено подальше прогресування патоморфологічних змін, що характеризувалися збільшенням ділянок з проявами гіперемії судин хоріоїдеї, дегенеративних змін у клітинах пігментного епітелію, поглибленням деструкції мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, некробіотичними змінами ядер окремих фоторецепторів, дегенерацією аксонів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів, дегенеративними змінами горизонтальних нейронів, появою дегенеративних та некротичних змін у структурах біполярних та амакринних клітин, гіпертрофією відростків клітин Мюлера, дегенерацією гангліонарних клітин, подальшим прогресуванням явищ гіперемії та периваскулярні набряки судин зовнішнього сітчастого шару.

12. Через шість тижнів експериментального опіоїдного впливу спостерігали подальше наростання патоморфологічних змін, що проявлялися стійким збереження прояві гіперемії судин хоріоїдеї, дегенеративними та некротичними змінами пігментного епітелію, дегенерацією зовнішніх сегментів фоторецепторів, вкороченням та фрагментацією крист мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів, некротичними змінами ядер окремих фоторецепторів, дегенерацією аксонів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів, дегенеративними та некротичними змінами біполярних та амакринних клітин, гіпертрофією відростків клітин Мюлера, дегенерацією

гангліонарних клітин, гіперемією периваскулярними набряками судин зовнішнього та внутрішнього сітчастих шарів.

13. Наприкінці восьмого тижня патоморфологічні прояви у шарах сітківки відповідали змінам, що були присутні на попередньому терміні експериментального опіоїдного впливу.

14. Через десять тижнів експериментального опіоїдного впливу нами було виявлено стабілізацію патоморфологічних проявів у шарах сітківки при порівнянні з попереднім терміном експерименту. Відмінність полягала у прогресуванні явищ дегенерації гангліонарних клітин, що відбувалось на підставі стійкого стазу у гемокапілярах гангліонарного шару, гіперемія та периваскулярні набряки судин зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів з дегенерацією аксонів гангліонарних клітин.

15. Наприкінці дванадцятого та чотирнадцятого тижнів експериментального опіоїдного впливу нами було виявлено вперше появу початкових етапів розвитку з подальшим прогресуванням склеротичних змін мембрани Бруха. Як і на попередньому терміні були присутні та поступово наростали явища дегенеративних та некротичних змін в клітинах пігментного епітелію та деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів. Виникав відрив окремих зовнішніх сегментів фоторецепторів від перикаріону, наростали дегенеративні зміни аксонів зовнішнього, внутрішнього сітчастих шарів та шару нервових волокон. Мали місце явища дегенеративних та некротичних змін біполярних та амакринних клітин, гіпертрофічні зміни відростків клітин Мюлера, гіперемія в судинах внутрішнього сітчастого шару, гангліонарного та нервововолокнистого шарів, реактивні зміни клітин Мюлера та протоплазматичних астроцитів.

16. Ключовим для динаміки змін показників коагуляційного гемостазу крові експериментальних тварин був 6 тиждень експерименту, оскільки більшість показників мали найбільшу динаміку до 6 тижня включно із подальшим сталим рівнем, що був більше (фібриноген та протромбіновий

індекс) або менше (протромбіновий час, час рекальцифікації та гемоглобін крові) відповідних показників контрольної групи. Показник гематокриту крові експериментальних тварин рівномірно знижувався на всіх термінах дослідження до мінімального значення на 14 тижні, а кількість тромбоцитів рівномірно підвищувалась на всіх термінах до максимального значення на останньому терміні експерименту. Така динаміка по всіх показниках була підтверджена статистично.

17. При дослідженні показників оксидативного стресу крові експериментальної групи тварин встановлено, що наприкінці другого тижня має місце недостовірне зростання малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів та достовірне зниження церулоплазміну. В подальшому наприкінці шостого тижня спостерігалась стійка тенденція до зростання малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів зі зниженням показників церулоплазміну. Всі показники мали статистичну доведену різницю при порівнянні із контрольною групою. Після десяти тижнів експериментального опіоїдного впливу всі показники продовжили попередньо виявлену динаміку та досягли максимального значення різниці у порівнянні із контрольною групою.

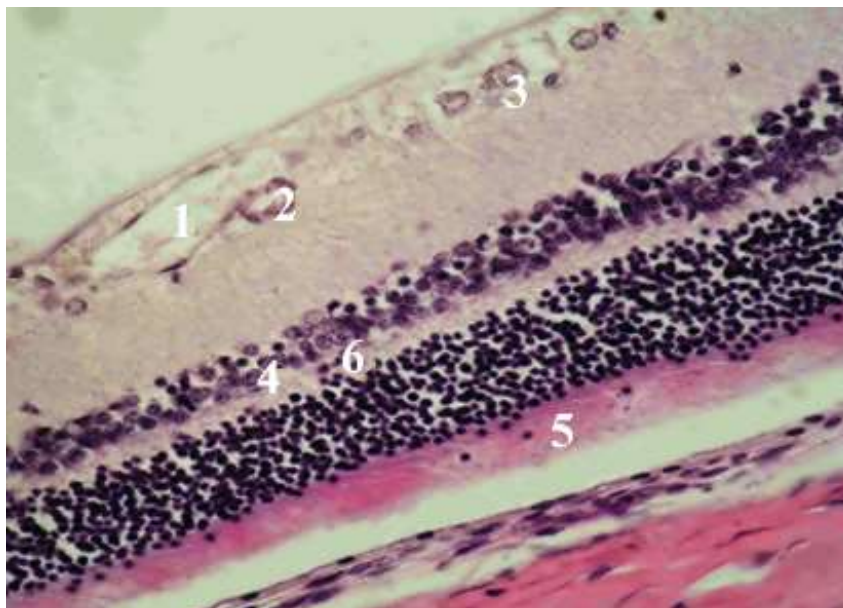
Результати дослідження, викладені в розділі 4, опубліковано у наукових працях автор [426, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 447, 448, 450, 453, 456, 458, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 472, 476, 477, 478].

РОЗДІЛ 5
СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ШАРІВ СІТКІВКИ ТА ЛАНОК ЇЇ
КРОВОНОСНОГО РУСЛА НА МІКРО- ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНОМУ
РІВНЯХ НА ТЛІ СУБХРОНІЧНОГО ТА ХРОНІЧНОГО ВПЛИВУ
ОПОЇДУ ПРИ ЙОГО ВІДМІНІ ТА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ
ПЕНТОКСИФІЛНОМ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

5.1 Мікроструктурна організація шарів сітківки ока щура за умов впливу налбуфіну при його відміні та за умов корекції пентоксифіліном

Через *шість тижнів експерименту* у щурів, яким впродовж *двох тижнів* вводили опію, а згодом впродовж чотирьох тижнів було здійснено його *відміну* ПШ (I), як і в контролі, представлений видовженими клітинами, які своєю поздовжньою віссю розташовуються паралельно до базальної мембрани і міцно з'єднані з останньою. Ядра більшості епітеліоцитів овальні або округлі, при зафарбуванні азаном-рожево-червоного кольору, цитоплазма помірно ацидофільна, вузька, сіро-фіолетового кольору. У ділянці сітківки, яка прилягає до зубчастої лінії, виявлено епітеліоцити, цитоплазма яких набрякла, нерівномірно зерниста (зерниста дистрофія), дещо просвітлена. Ядра таких клітин переважно збережені, зміщені до базального полюса клітини. Базальна мембрана цілісна, однорідна, слабкозабарвлена у голубий колір.

У ФРШ (II) місцями спостерігали транспозицію ядер фотосенсорних нейронів. В окремих ділянках цитоплазматичні вирости фотосенсорних клітин лежать нещільно, розріджено, виявлено вкорочення, а подекуди - руйнування зовнішніх ділянок фоторецепторів. Межа між зовнішніми та внутрішніми ділянками фоторецепторів нечітка (рис. 5.1 та рис. 5.2).



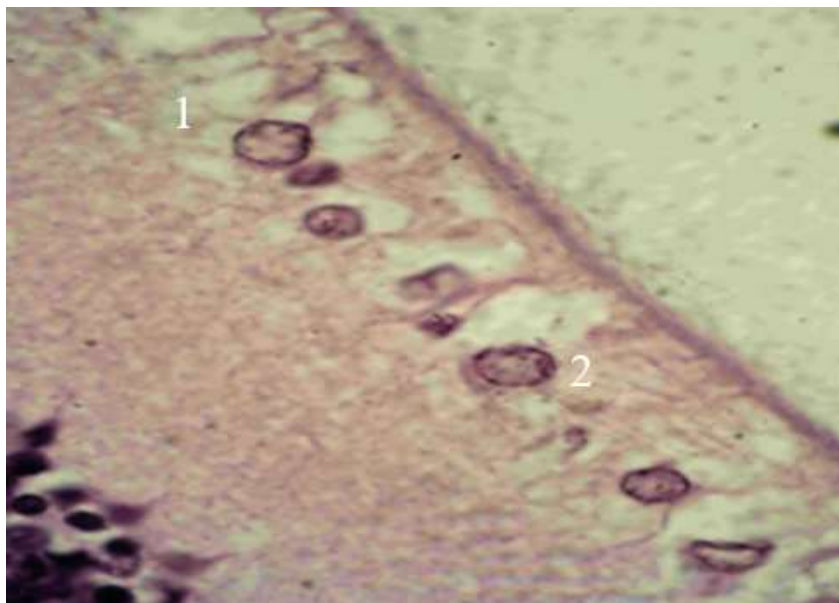
Умовні позначки: 1 – просвітлення основної речовини ГШ; 2 – просвітлення НВШ; 3 – розширена вена; 4 – пікнотичні ядра клітин ВЯШ; 5 – транспозиція ядер фотосенсорних нейронів у шар паличок і колбочок; 6 – транспозиція ядер клітин ВЯШ у ЗСШ.

Рисунок 5.1– Двотижневе введення опіюду з відміною. Заб. гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Зб. х 400

Структура ЗПМ (III) збережена. У ЗЯШ (IV) присутні ядра неправильної форми, інколи – пікнотичні. В окремих ділянках між ядрами з'являються значні проміжки. Є ділянки, на яких спостерігали транспозицію ядер фотосенсорних клітин у ФРШ, рідше – у ЗСШ.

В окремих ділянках ЗЯШ нерівномірно набряклий, різко заглиблюється у ЗСШ. ВЯШ дещо вигнутий, стоншений (рис. 5.3, 5.4, 5.5). У ЗСШ (V) переміщуються ядра фотосенсорних клітин. Подекуди у ЗСШ спостерігали ядра клітин ВЯШ, які іноді переміщуються до ЗЯШ і розташовуються поряд з ядрами фотосенсорних клітин (рис. 5.6).

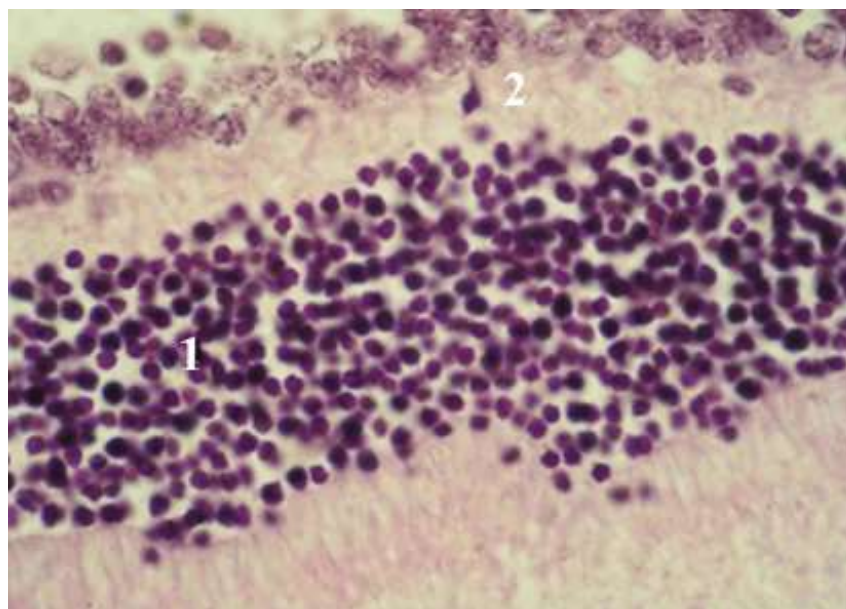
Структура ВЯШ (VI) збережена. Ядра нервових клітин, що розміщені у цьому шарі неоднакової форми та розмірів, розміщені у декілька рядів. Виявлено просвітлення цитоплазми деяких клітин ВЯШ.



Умовні позначки: 1 – просвітлення стромы ГШ; 2 – вакуолізація цитоплазми амакринних клітин.

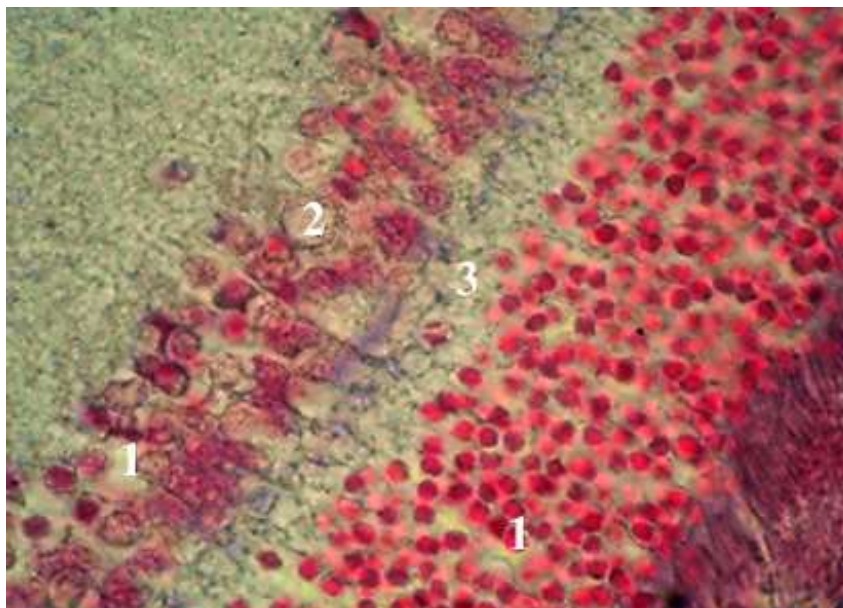
Рисунок 5.2 – Двотижневе введення опію з відміною.

Заб. гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Зб. х 1000



Умовні позначки: 1 – нерівномірне розширення ЗЯШ; 2 – транспозиція ядер клітин ВЯШ у ЗСШ.

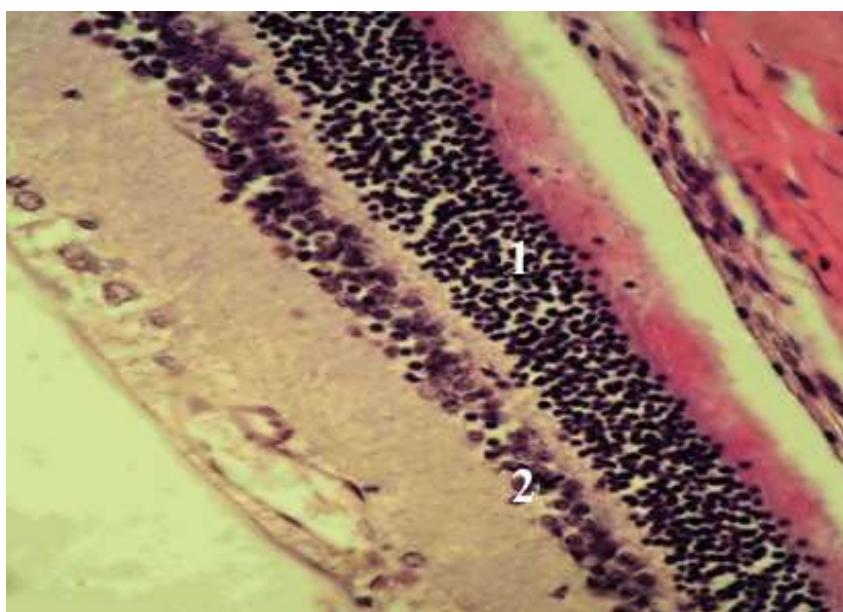
Рисунок 5.3 – Двотижневе введення опію з відміною. Заб. гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Зб. х 1000



Умовні позначки: 1 – збільшення відстані між ядрами ЗЯШ та ВЯШ; 2 – вакуолізація цитоплазми біполярних клітин; 3– просвітлення строми ЗСШ.

Рисунок 5.4 – Двотижневе введення опію з відміною. Мікрофотографія.

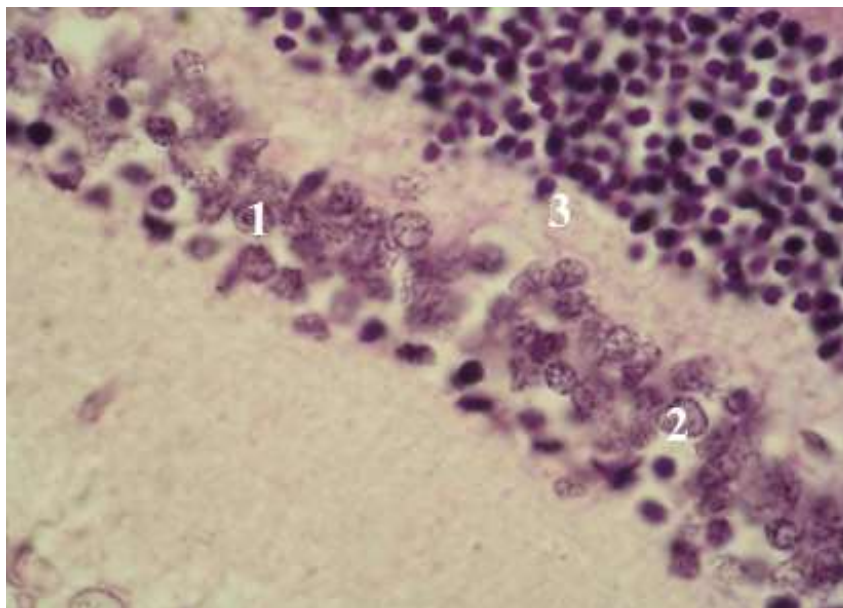
Заб. азаном. Зб. х 1000



Умовні позначки: 1 – збільшення відстаней між ядрами ЗЯШ; 2 – вакуолізація цитоплазми біполярних та амакринних клітин.

Рисунок 5.5 – Двотижневе введення опію з відміною. Мікрофотографія.

Заб. азаном. Зб. х 1000



Умовні позначки: 1 – просвітлення цитоплазми біполярних клітин; 2 – збільшення відстані між ядрами клітин ВЯШ; 3 – транспозиція ядер біполярних та фотосенсорних клітин у ЗСШ.

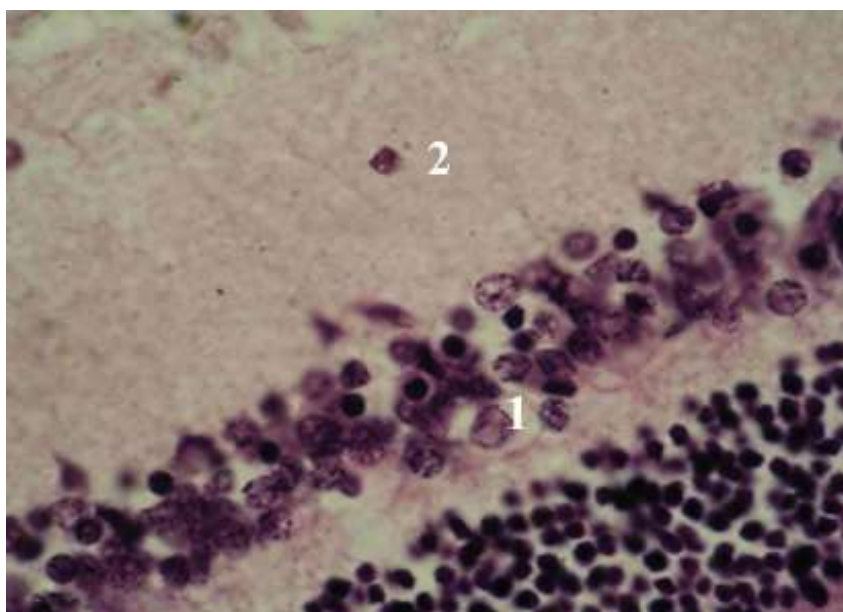
Рисунок 5.6 – Двотижневе введення опію з відміною. Заб. гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Зб. x 1000

Поодинокі судини, які розміщуються на межі ВЯШ та ЗСШ, мають незначно збільшені просвіти, містять помірну кількість крові. Строма ВЯШ просвітлена, набрякла. У таких ділянках з'являються проміжки між клітинами. Ядра амакринних клітин занурюються у ВСШ. Досить часто ядра клітин ВЯШ переміщуються у ЗСШ, місцями розміщуються поруч з ядрами фоторецепторних клітин. На багатьох ділянках ВЯШ різко стоншений і утворений лише 2–3 рядами ядер.

Інколи трапляються пікнотичні ядра клітин ВЯШ, які оточені просвітленою, нерівномірно зафарбованою цитоплазмою. Між ядрами наявні значні проміжки, які можна трактувати як безклітинні зони (рис. 5.7).

У ВСШ (VII) змін не виявлено. У ГШ (VIII), як і в контролі, ядра гангліонарних клітин переважно округлі, іноді овальні, містять чітко видиме округле об'ємне ядерце при зафарбуванні азаном червоного кольору та дрібні

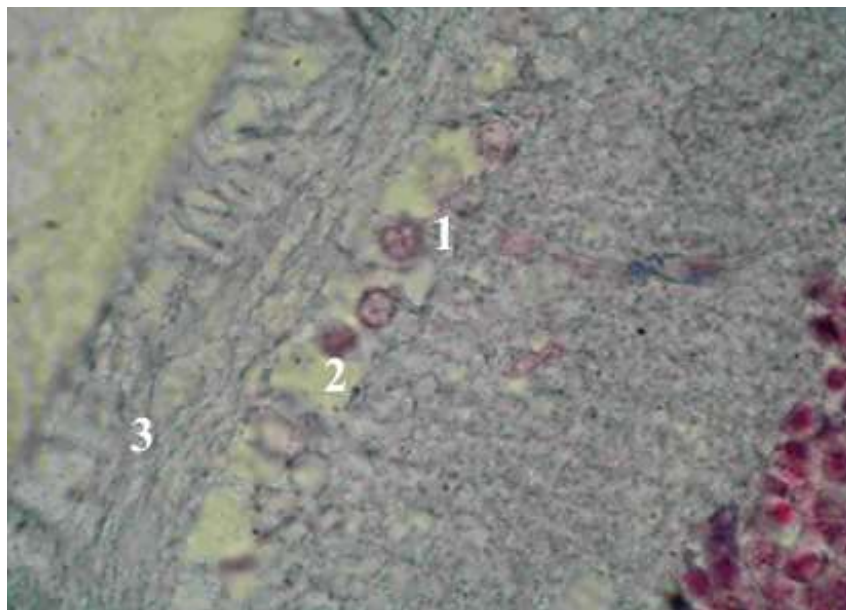
зерна хроматину рожевого кольору. Цитоплазма більшості гангліонарних клітин досить широка, зафарбована оксифільно, при зафарбуванні азаном переважно має фіолетовий колір, з рожевим відтінком. В деяких гангліонарних клітинах центр ядра заповнений еухроматином просвітлений, гетерохроматин розташовується біля нуклеолеми. Цитоплазма окремих гангліонарних клітин просвітлена, вакуолізована. Венозні судини, які розташовані на межі з НВШ, мають дещо розширені просвіти. Ендотелій з ознаками набряку.



Умовні позначки: 1 – просвітлення цитоплазми горизонтальної клітини; 2 – транспозиція ядер клітин ВЯШ у ВСШ.

Рисунок 5.7 – Двотижневе введення опію з відміною. Заб. гематоксином та еозином. Мікрофотографія. Зб. x 1000

Стінка артеріол дещо набрякла, спостерігається також набряк цитоплазми ендотелію артеріол з незначним зменшенням їх просвіту. Виявлено набряк та просвітлення основної речовини ГШ (рис. 5.8). Структура НВШ (IX) та ВПМ (X) не змінена, порівняно з контролем.



Умовні позначки: 1 – поодинокі розміщені ядра гангліонарних клітин; 2 – просвітлення цитоплазми гангліонарних клітин; 3 – просвітлення стромы ГШ.

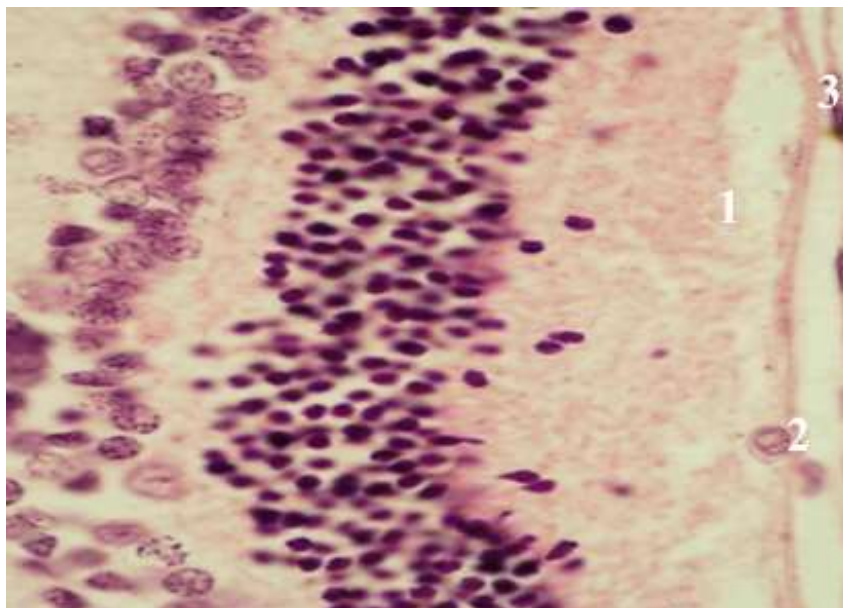
Рисунок 5.8 – Двотижневе введення опію з відміною. Заб. азаном.

Мікрофотографія. Зб. x 1000

Через шість тижнів експерименту в щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опію, а згодом було проведено його відміна з подальшою корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів, структура ПШ (I) збережена. Лише місцями клітини ПШ розміщуються нещільно. Ядра клітин у таких ділянках дещо просвітлені, цитоплазма нерівномірно набрякла, просвітлена, вакуолізована. Базальна мембрана на окремих ділянках неоднорідна, розпушена (рис. 5.9).

У ФРШ (II) зовнішні ділянки поодиноких фотосенсорних клітин розріджені, вкорочені, спостерігається незначне руйнування зовнішніх ділянок фоторецепторів (рис. 5.10). На окремих ділянках у ФРШ переміщуються ядра фотосенсорних клітин.

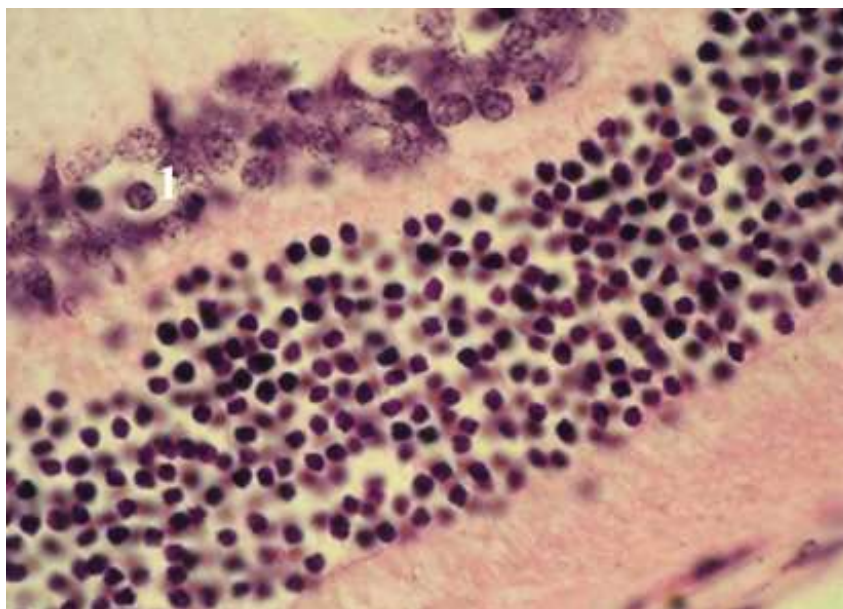
Структура ЗПМ (III) збережена. У ЗЯШ (IV) місцями спостерігали ядра неправильної форми, іноді – пікнотичні, проміжки між ними розширені, (рис. 5.11, 5.12).



Умовні позначки: 1 – деструктуризація фоторецепторів; 2 – набряк ядра пігментного епітеліоцита; 3 – неоднорідність базальної мембрани.

Рисунок 5.9 – Двотижневе введення опію з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія.

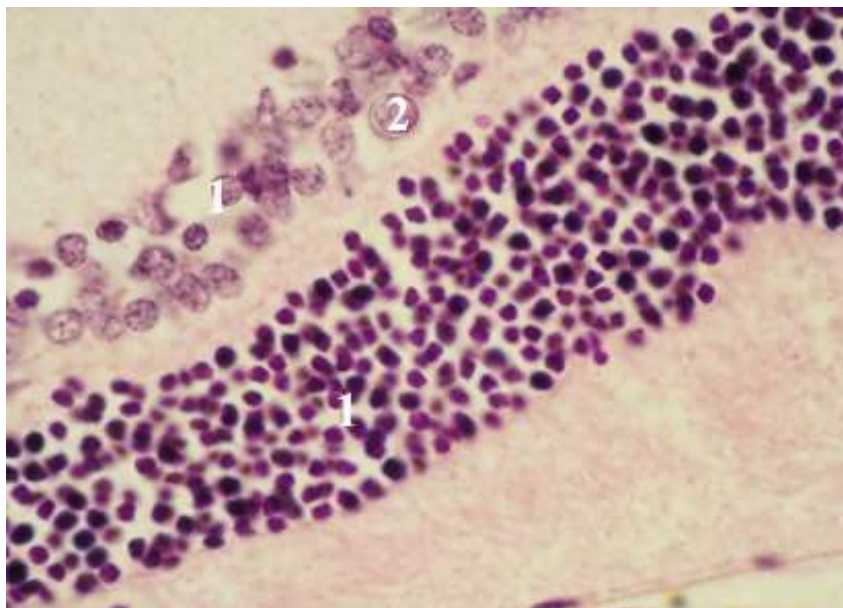
Зб. х 1000



Умовні позначки: 1 – вакуолізація цитоплазми біполярних клітин.

Рисунок 5.10 – Двотижневе введення опію з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія.

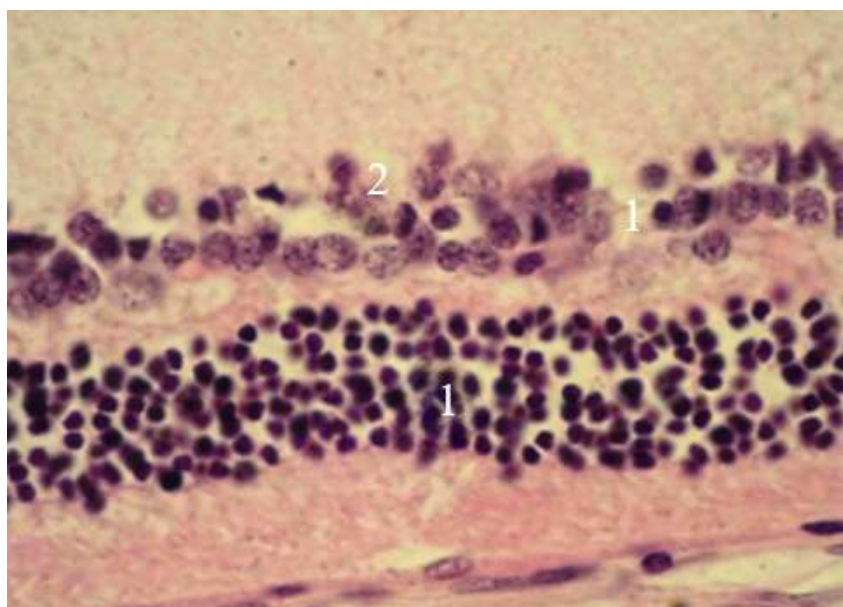
Зб. х 1000



Умовні позначки: 1 – збільшення відстані між ядрами ЗЯШ та ВЯШ; 2 – вакуолізація цитоплазми клітин ВЯШ.

Рисунок 5.11 – Двотижневе введення опію з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. Гематоксиліном та єозином. Мікрофотографія.

Зб. х 1000



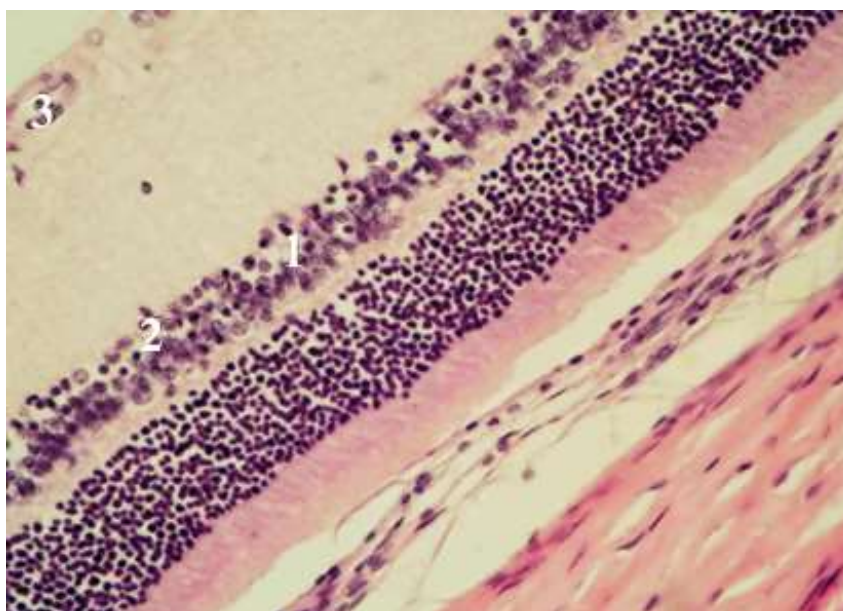
Умовні позначки: 1 – проміжки між ядрами ЗЯШ та ВЯШ.

Рисунок 5.12 – Двотижневе введення опію з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. гематоксиліном та єозином.

Мікрофотографія. Зб. х 1000

У ЗСШ (V) виявлено поодинокі переміщення ядер клітин ВЯШ, а також ядер фотосенсорних клітин. Місцями ЗСШ містить звужені ділянки, у яких внаслідок зміщення ядер нервових клітин, ядра фотосенсорних клітин розміщуються поблизу ядер клітин ВЯШ.

У ВЯШ (VI) структура збережена, проте ядра деяких горизонтальних клітин не формують суцільного ряду і розміщені на межі з ЗСШ. Деяко глибше розміщені ядра біполярних клітин (рис. 5.13). Виявлено також поодинокі пікнотичні ядра біполярних та амакринних клітин неправильної форми (рис. 5.14).

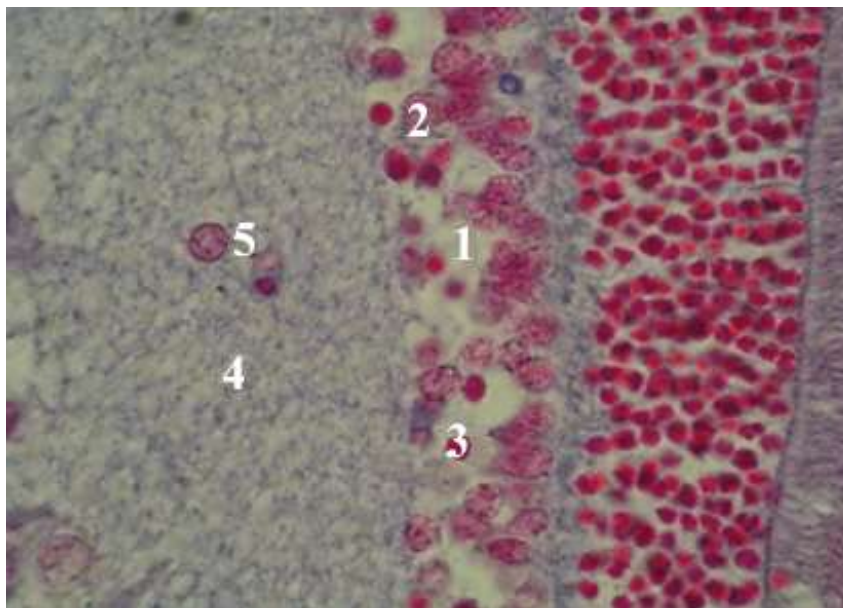


Умовні позначки: 1 – збільшення відстані між ядрами ВЯШ; 2 – вакуолізація та каріопікноз біполярних та амакринних клітин; 3 – вакуолізація цитоплазми гангліонарних клітин.

Рисунок 5.13 – Двотижневе введення опіюду з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія.

Зб. х 400

Спостерігали збільшення відстаней між ядрами у клітинах ВЯШ, вакуолізація цитоплазми поодиноких біполярних та амакринних клітин. Помітні пікнотичні ядра у ВЯШ.



Умовні позначки: 1 – проміжки між ядрами ВЯШ; 2 – просвітлення цитоплазми амакринних клітин; 3 – пікнотичні ядра клітин ВЯШ; 4 – просвітлення строми ВСШ; 5 – транспозиція ядер клітин ВЯШ у ВСШ.

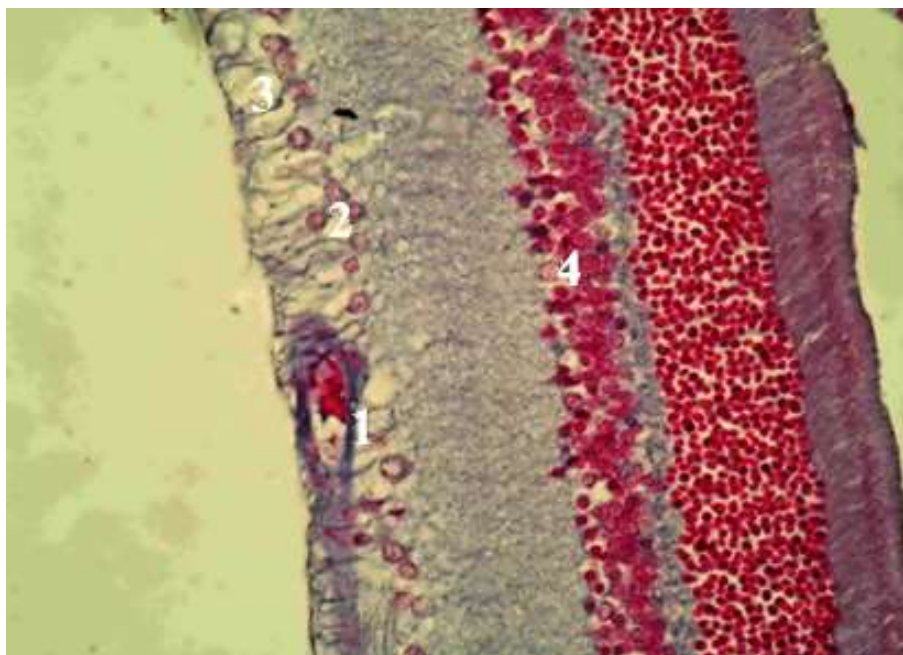
Рисунок 5.14 – Двотижневе введення опіюїду з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х 1000

Основна речовина ВСШ також місцями просвітлена, набрякла. Між ядрами клітин ВЯШ у наслідок цього в окремих ділянках сітківки з'являються значні проміжки.

Структура ВСШ (VII) збережена, проте в окремих ділянках зустрічаються зони просвітлення, особливо поруч з ГШ (рис.5.14). У ВСШ переміщуються ядра радіальних гліоцитів, іноді амакринових та гангліонарних клітин. У ГШ (VIII) теж виявлено окремі ядра неправильної форми, пікнотичні, цитоплазма їх вузька, нерівномірно зафарбована, місцями просвітлена (рис. 5.15). 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 ГШ та НВШ, розширені, дещо переповнені кров'ю. Стінка артерій незначно потовщена, набрякла, просвіт звужений.

У НВШ (IX) виявлено невеликі мікрокістозні порожнини, судини цього шару розширені, переповнені кров'ю (рис. 5.15, 5.16). Місцями спостерігається розшарування колагенових волокон ВПМ (X), особливо поруч з розширеними та переповненими венозними судинами, що розміщені у НВШ (рис. 5.16).



Умовні позначки: 1 – розширена зі стазом судина, на межі ГШ та НВШ; 2 – вакуолізація строми НВШ; 3 – вакуолізація строми ГШ; 4 – збільшення відстаней між ядрами ВЯШ.

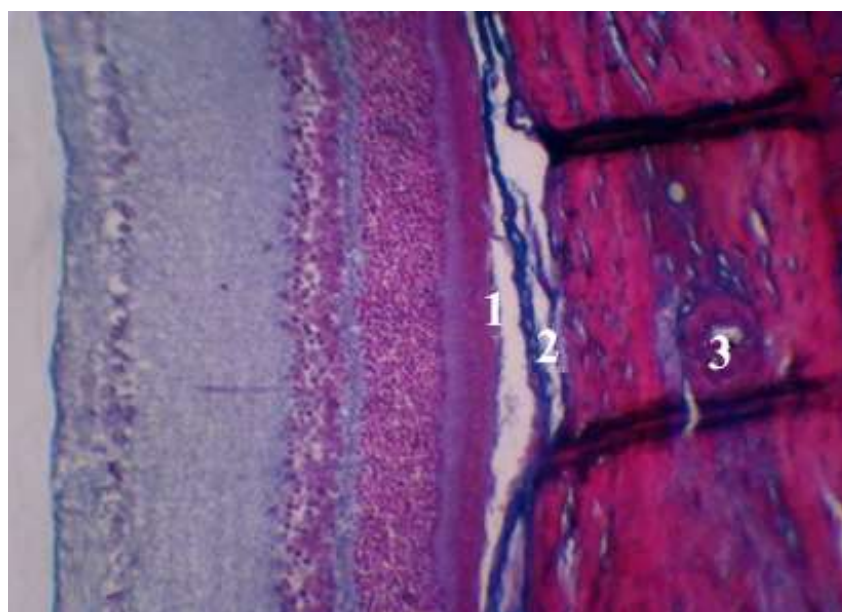
Рисунок 5.15 – Двотижневе введення опіюду з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х 400

Через *шість тижнів* експерименту у щурів, яким впродовж *двох тижнів* вводили опіюд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіюд з *паралельним введенням пентоксифіліну*, структура ПШ (I) порушена. Цитоплазма пігментних епітеліоцитів вузька, набрякла в окремих клітинах просвітлена, базальна мембрана розпушена (рис. 5.17).



Умовні позначки: 1 – вакуолізація строми НВШ та ГШ; 2 – збільшення відстаней між клітинами ГШ; 3 – збільшення ядер гангліонарних клітин.

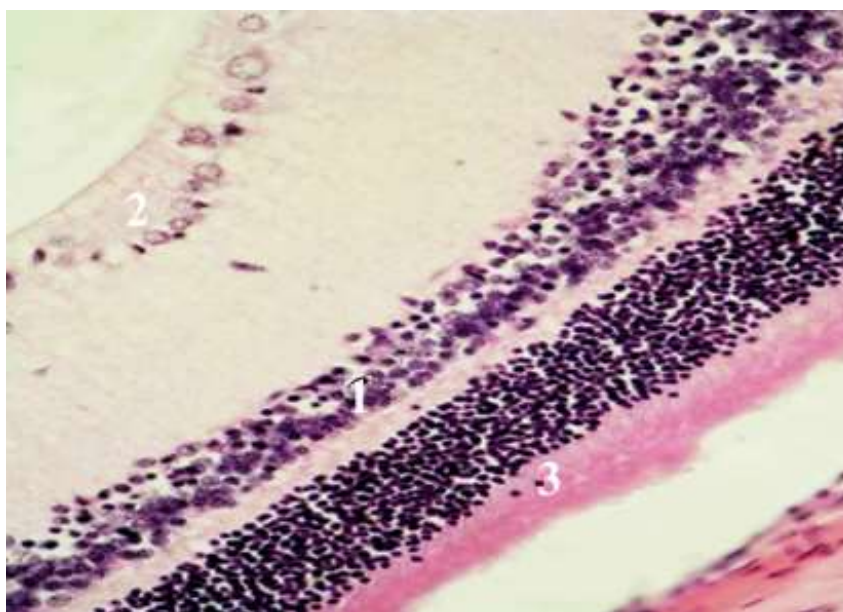
Рисунок 5.16 – Двотижневе введення опіюїду з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х 1000



Умовні позначки: 1 – набряк ПЕ; 2 – базальна мембрана; 3 – набряк ендотелію судин хоріоїдеї.

Рисунок 5.17 – Сітківка щура за умов двотижневого введення опіюїду з подальшим чотиритижневим введенням опіюїду та пентоксифіліну. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. X 400

У внутрішніх ділянках фотосенсорних клітин ФРШ (II) трапляються просвітлення з формуванням видовжених порожнин. Спостерігається транспозиція ядер фотосенсорних клітин у ФРШ (рис. 5.18). Ядра фотосенсорних клітин переважно локалізуються між внутрішніми ділянками фоторецепторів. ЗПМ (III) зберігає звичайну будову. У ЗЯШ (IV) спостерігаються пікнотичні ядра неправильної форми (рис. 5.19). Місцями наявні невеликі проміжки між ядрами фотосенсорних клітин, поблизу ядер трапляються просвітлення у вигляді дрібних вакуолей.

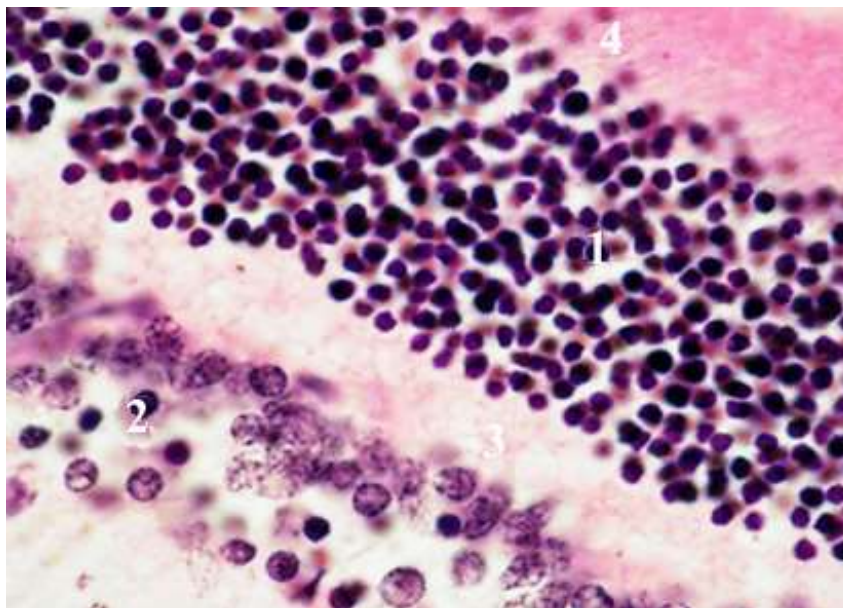


Умовні позначки: 1 – пікноз ядер у ВЯШ; 2 – просвітлення основної речовини ГШ та НВШ; 3 – транспозиція ядер фотосенсорних клітин.

Рисунок 5.18 – Сітківка щура за умов двотижневого введення опіюїду з подальшим чотиритижневим введенням опіюїду та пентоксифіліну.

Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х 400

ЗСШ (V) містить просвітлення (рис. 5.19). У ЗСШ переміщуються ядра фотосенсорних клітин, тут також трапляються ядра біполярних та горизонтальних клітин.



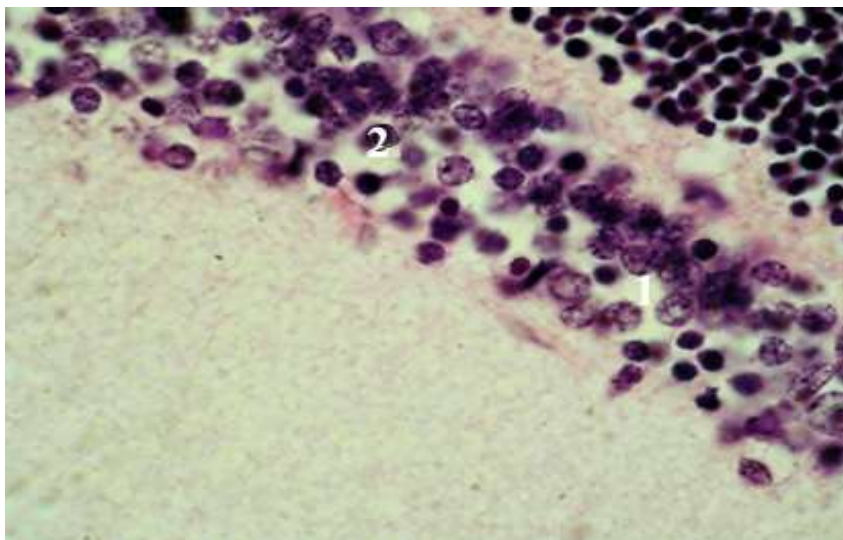
Умовні позначки: 1 – збільшення відстані між ядрами у ЗЯШ; 2 – збільшення відстані між ядрами та пікноз у ВЯШ; 3 – просвітлення строми ЗСШ; 4 –транспозиція ядер фотосенсорних клітин.

Рисунок 5.19 – Сітківка щура за умов двотижневого введення опіюїду з подальшим чотиритижневим введенням опіюїду та пентоксифіліну. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х. 1000

У ВЯШ (VI) в окремих ділянках з'являються проміжки, що незаповнені ядерними частинами клітин сітківки. Місцями ядра амакринових клітин занурюються у ВСШ. Виявлено ядра амакринових та біполярних нейронів у стані каріопікнозу та каріорексису, спостерігається просвітлення цитоплазми амакринних клітин. Судини, які розташовані на межі ВЯШ та ВСШ, незначно розширені та наповнені кров'ю.

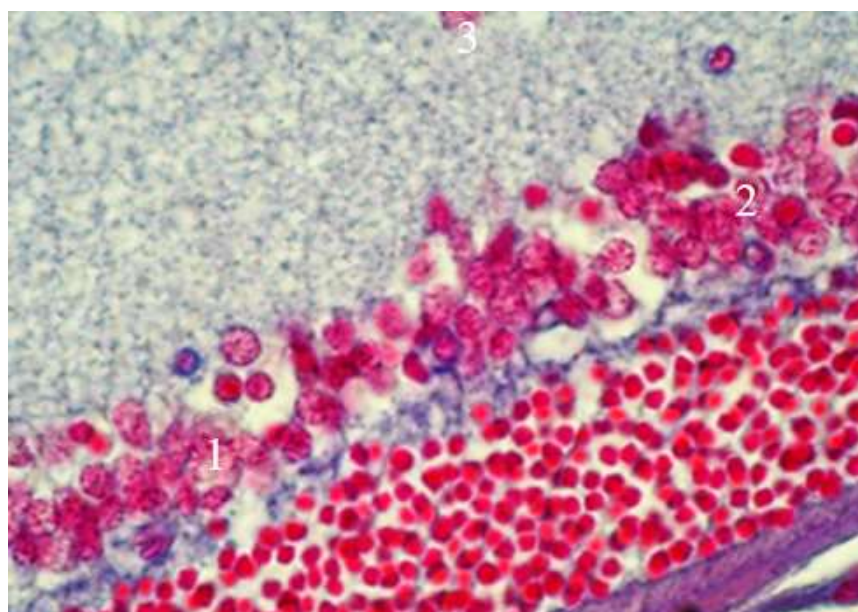
Спостерігається просвітлення строми ВЯШ, проміжки між ядрами зростають (рис. 5.19, 5.20). У ВСШ (VII) занурюються ядра радіальних гліоцитів та амакринних клітин (рис. 5.21).

У ГШ (VIII) виявлено ядра з просвітленим центром і хроматин їх розміщений біля оболонки ядра. Навколо гангліонарних клітин сполучна тканина просвітлена. Місцями наявні пікнотичні ядра.



Умовні позначки: 1 – набряк між ядрами у ВЯШ; 2 – пікноз ядер амакринних клітин.

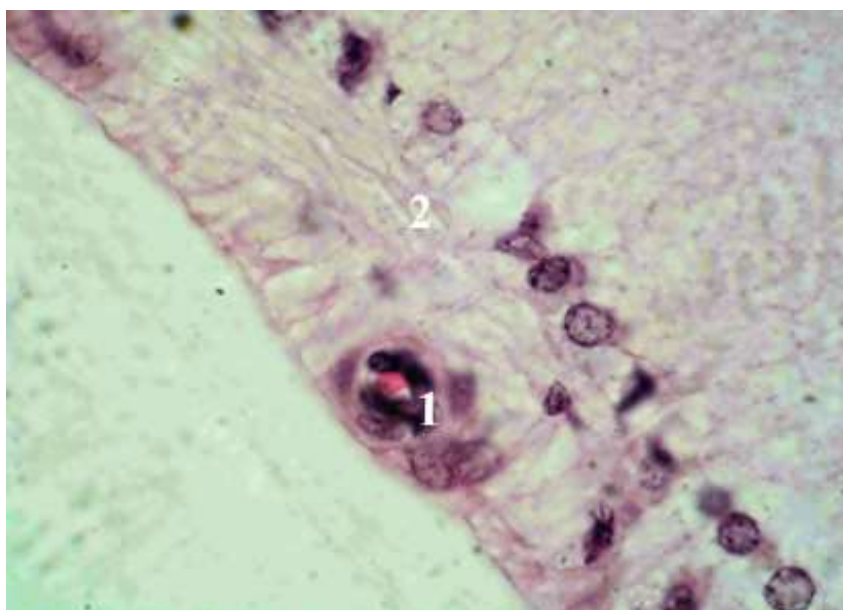
Рисунок 5.20 – Сітківка щура за умов двотижневого введення опію з подальшим чотиритижневим введенням опію та пентоксифіліну. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х 1000



Умовні позначки: 1 – набряк між ядрами у ВЯШ; 2 – пікноз ядер біполярних клітин; 3 – транспозиція клітин ВЯШ.

Рисунок 5.21 – Сітківка щура за умов двотижневого введення опію з подальшим чотиритижневим введенням опію та пентоксифіліну. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х 1000

На деяких ділянках сітківки гангліонарні клітини не утворюють суцільного шару, розташовуються віддалено одна від одної. Навколо гангліонарних клітин строма просвітлена, набрякла. Судини, що розташовані на межі ГШ та НВШ, мають незначно розширені просвіти, містять надмірну кількість крові (здебільшого венозні судини) (рис. 5.22). Місцями трапляються судини, які не містять крові. Ендотелій судин набряклий, проліферований. Просвіт таких судин дещо зменшений, іноді містить незначну кількість крові. Трапляються вени, які містять ендотеліальні складжі.



Умовні позначки: 1 – набряк ендотелію судини у НВШ; 2 – просвітлення та вауколізація у ГШ.

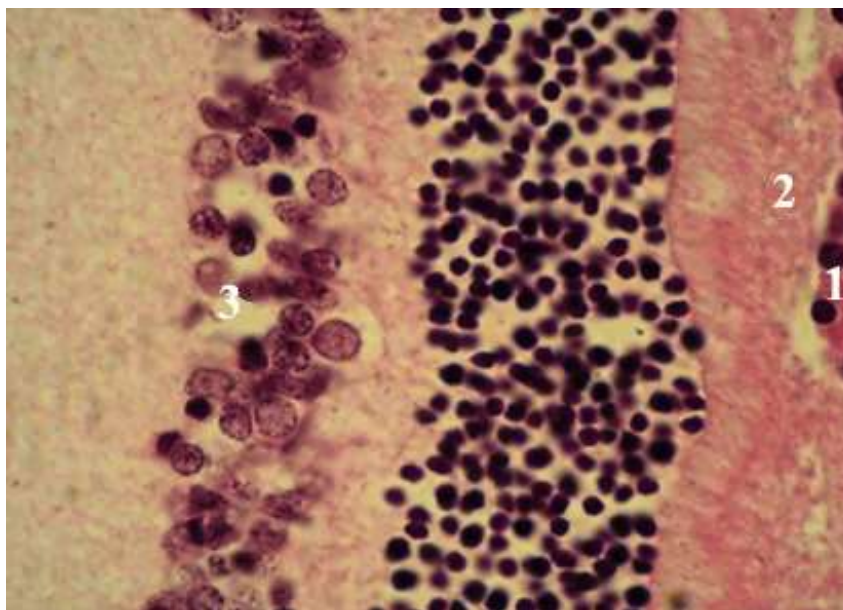
Рисунок 5.22 – Сітківка щура за умов двотижневого введення опіюду з подальшим чотиритижневим введенням опіюду та пентоксифіліну.

Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000

Основна речовина НВШ (IX) дещо просвітлена, (рис. 5.22). Структура ВПМ (X) збережена.

Через *десять тижнів експерименту* у щурів, яким впродовж *6 тижнів* вводили опіюд з наступною чотирьохтижневою відміною, ПШ (I)

містить епітеліоцити зі збільшеними в об'ємі ядрами, цитоплазма багатьох клітин набухла, інтенсивно ацидофільна, при зафарбуванні азаном ядра епітеліоцитів рожевочервоного кольору, цитоплазма вузька, сірофіолетового кольору (рис. 5.23). Базальна мембрана набрякла, розпушена, але цілісна.

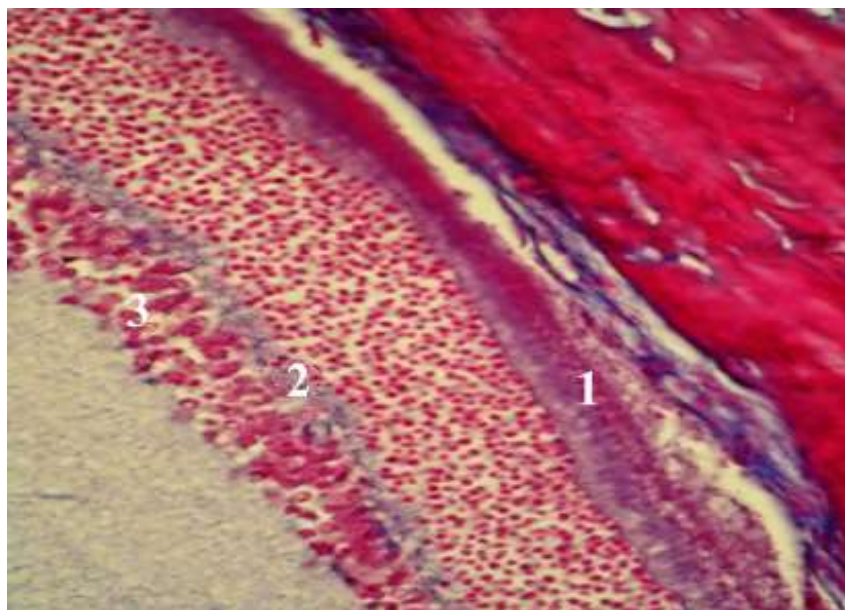


Умовні позначки: 1 – набряк цитоплазми та збільшення ядер ПЕ; 2 – розпад зовнішніх ділянок фоторецепторів; 3 – збільшення відстані між ядрами ВЯШ.

Рисунок 5.23 – Шеститижневе введення опію з відміною. Заб. гематоксилином та еозином. Мікрофотографія. Зб. x 1000

У ФРШ (II) досить часто трапляються ділянки, на яких зовнішні частини фотосенсорних клітин нерівномірно забарвлені: місцями інтенсивного рожевочервоного кольору, також було виявлено дуже просвітлені ділянки. Спостерігали розпад зовнішніх ділянок фоторецепторів. В окремих ділянках сітківки візуалізовані фрагменти, де ми спостерігаємо транспозицію ядер фотосенсорних клітин у ФРШ (рис. 5.24).

Структура ЗПМ (III) не змінена. У ЗЯШ (IV) спостерігали пікнотичні ядра фотосенсорних клітин, збільшення проміжків між ядрами фотосенсорних клітин, транспозиція ядер фотосенсорних клітин у ЗСШ, а також у ФРШ (рис. 5.25).



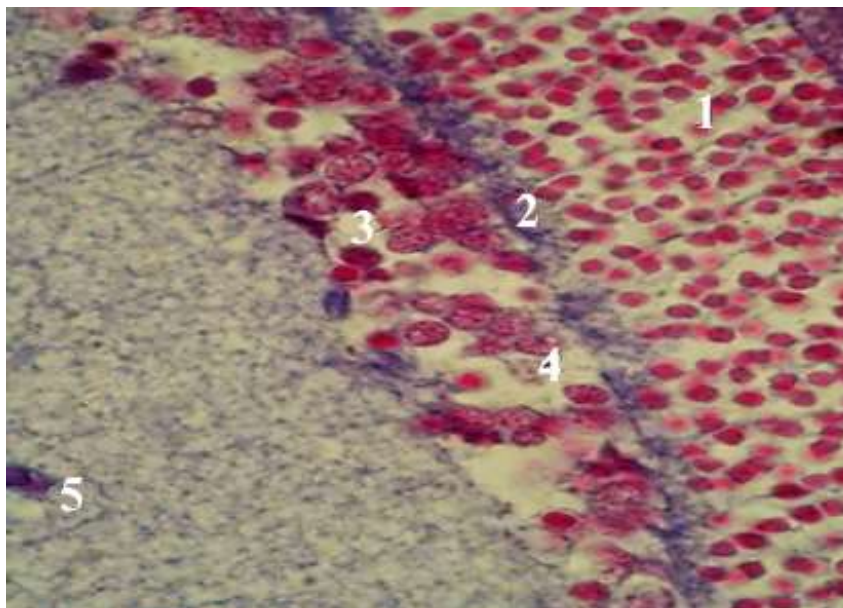
Умовні позначки: 1 – розпад зовнішніх ділянок фоторецепторів; 2 – транспозиція ядер фоторецепторів у ЗСШ; 3 – збільшення проміжків між ядрами та явища пікнозу у ВЯШ.

Рисунок 5.24 – Шеститижневе введення опію з відміною. Заб. азаном.

Мікрофотографія. Зб. x 600

У ЗСШ (V) спостерігається просвітлення строми, особливо поблизу ВЯШ. У ЗСШ місцями переміщуються ядра фотосенсорних клітин. У ЗСШ трапляються також ядра клітин ВЯШ (рис. 5.26).

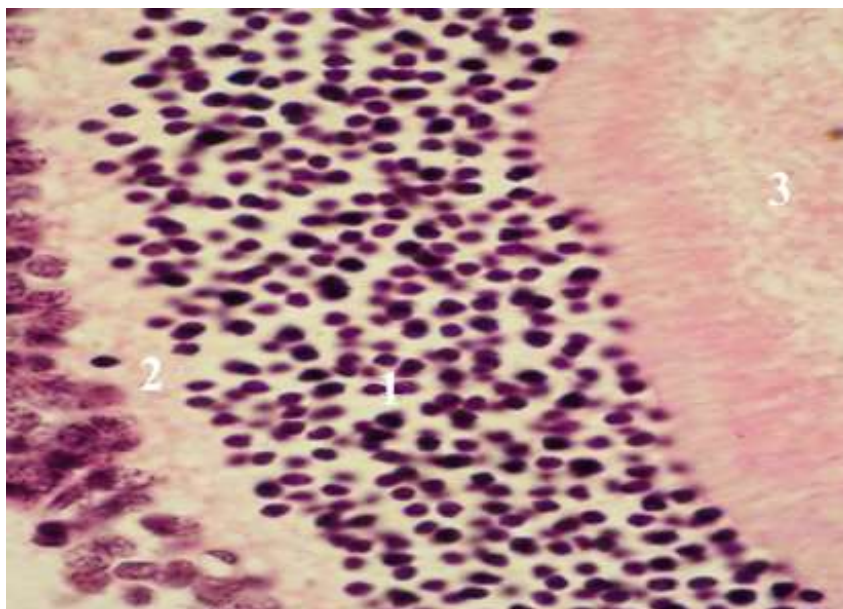
У ВЯШ (VI) навколо ядер горизонтальних та біполярних клітин виявлено ділянки просвітлення, пікнотичні ядра біполярних та амакринних клітин. В окремих ділянках спостерігається просвітлення цитоплазми біполярних та амакринних клітин, особливо поблизу ядра. Відстані між ядрами ВЯШ збільшуються, з'являються значні проміжки між ними.



Умовні позначки: 1 – збільшення проміжків між ядрами фотосенсорних клітин; 2 – транспозиція ядер фотосенсорних клітин у ЗСШ; 3 – звуження ЗСШ; 5 – пікнотичні ядра; 6 – транспозиція ядер клітин ВЯШ у ВСШ.

Рисунок 5.25 – Шеститижневе введення опіюду з відміною. Заб. азаном.

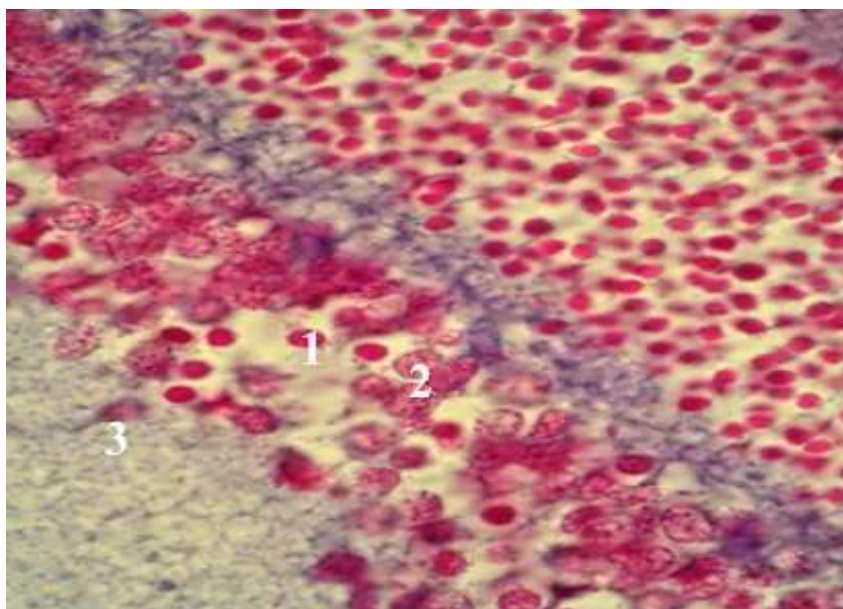
Мікрофотографія. Зб. x 1000



Умовні позначки: 1 – збільшення проміжків між ядрами ЗЯШ; 2 – транспозиція ядер клітин ЗЯШ та ВЯШ у ЗСШ; 3 – просвітлення стромы ФРШ.

Рисунок 5.26 – Шеститижневе введення опіюду з відміною. Заб. гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Зб. x 1000

Спостерігається транспозиція ядер клітин ВЯШ у ЗСШ, іноді у ВСШ (рис. 5.27). Виявлено транспозицію ядер радіальних гліоцитів, біполярних та амакринних клітин у ВСШ (VII) (рис. 5.27).



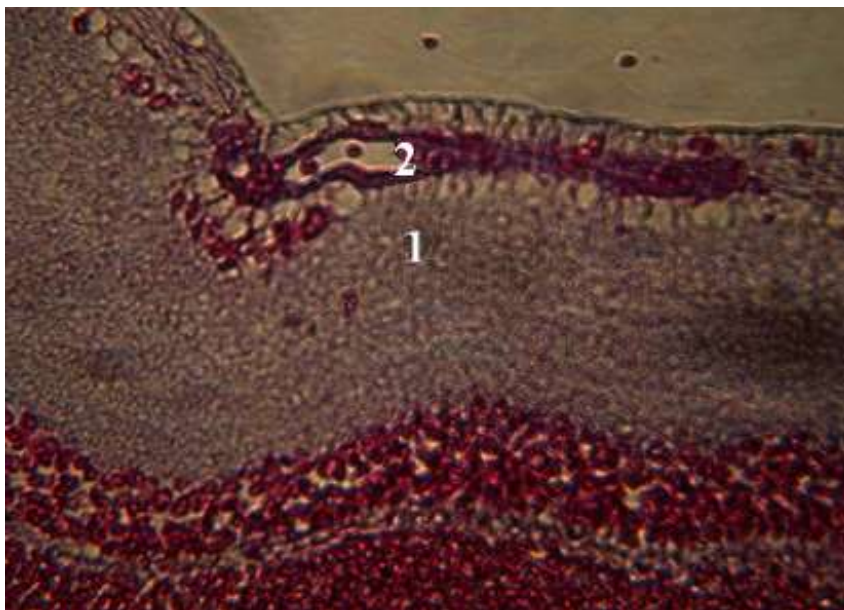
Умовні позначки: 1 – пікноз ядер ВЯШ; 2 – просвітлення цитоплазми біполярних нейронів; 3 – транспозиція ядер клітин ВЯШ у ВСШ.

Рисунок 5.27 – Шеститижневе введення опію з відміною. Заб. азаном.

Мікрофотографія.Зб. x 1000

У ГШ (VIII) центральні частини окремих ядер гангліонарних клітин незначно просвітлені. Місцями спостерігається вакуолізація цитоплазми гангліонарних клітин, ядра гангліонарних клітин у стані пікнозу. Трапляються ділянки сітківки, у яких гангліонарні клітини розміщені на значній відстані. Просвіти судин внутрішніх шарів сітківки збільшені, переповнені кров'ю (рис. 5.28).

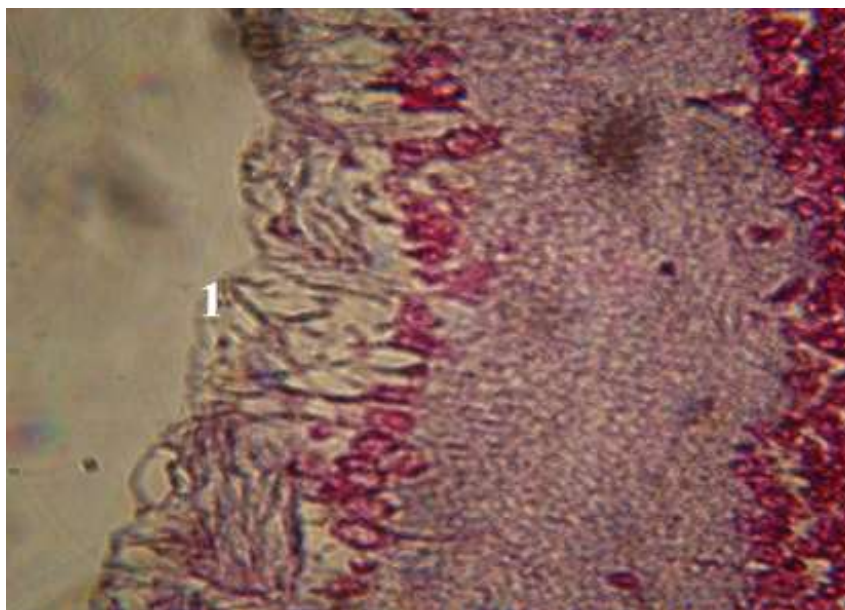
Виявлено проліферацію ендотеліоцитів. Стінка більшості судин, особливо артеріол з ознаками набряку та нерівномірно потовщена. Просвіт останніх звужений. Строма НВШ (IX) просвітлена. Виявлено нерівномірне набрякання та потовщення колагенових волокон ВПМ (X) (рис. 5.29).



Умовні позначки: 1 – ГШ; 2 – потовщення стінки артеріоли.

Рисунок 5.28 – Шеститижневе введення опіюду з відміною. Заб. азаном.

Мікрофотографія. Зб. x 1000



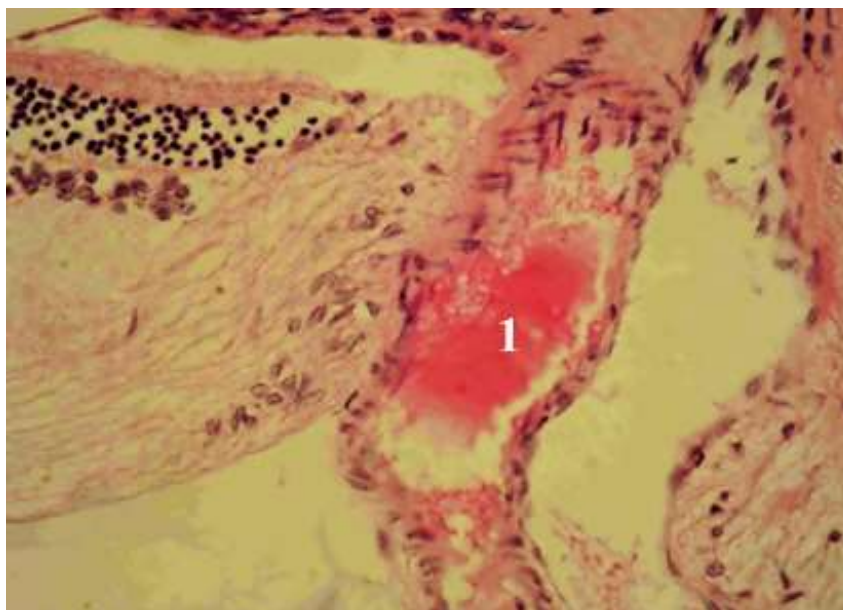
Умовні позначки: 1 – потовщення колагенових волокон ВПМ.

Рисунок 5.29 – Шеститижневе введення опіюду з відміною. Заб. азаном.

Мікрофотографія. Зб. x 1000

Через *десять тижнів експерименту* у щурів, яким впродовж *шести тижнів* вводили опіюд з наступною чотиритижневою *відміною* з подальшою щоденною корекцією *пентоксифіліном*, структура ПШ (I) дезорганізована. В

епітеліюцитах цитоплазма просвітлена, вакуолізована. Базальна мембрана набрякла, неоднорідна, на більшому своєму проміжку цілісна. В ділянці диска зорового нерва стінка артеріол набрякла, місцями – проліферація ендотелію (рис. 5.30).



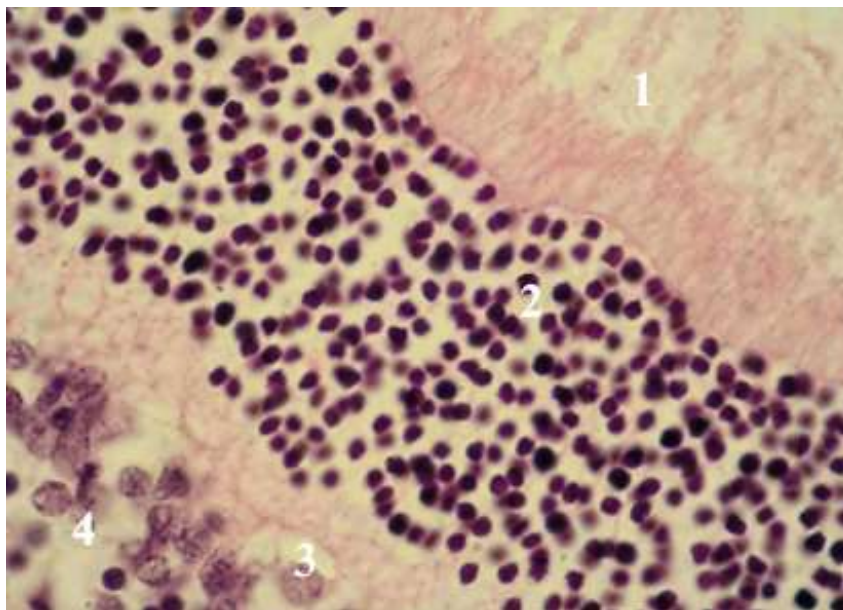
Умовні позначки: 1 – сладж у просвіті вени сітківки в ділянці диска зорового нерва.

Рисунок 5.30 – Шеститижневе введення опіюду з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. гематоксиліном та єозином.

Мікрофотографія. Зб. х 400

У ФРШ (II) спостерігається набряк, збільшення відстані між зовнішніми ділянками фоторецепторів, а місцями – розпад зовнішніх ділянок фоторецепторів (рис. 5.31).

Поблизу ЗПМ утворюються невеликі просвітлення з формуванням порожнин між внутрішніми ділянками фоторецепторів. Місцями у ФРШ переміщуються ядра фотосенсорних клітин. Структура ЗПМ (III) збережена.



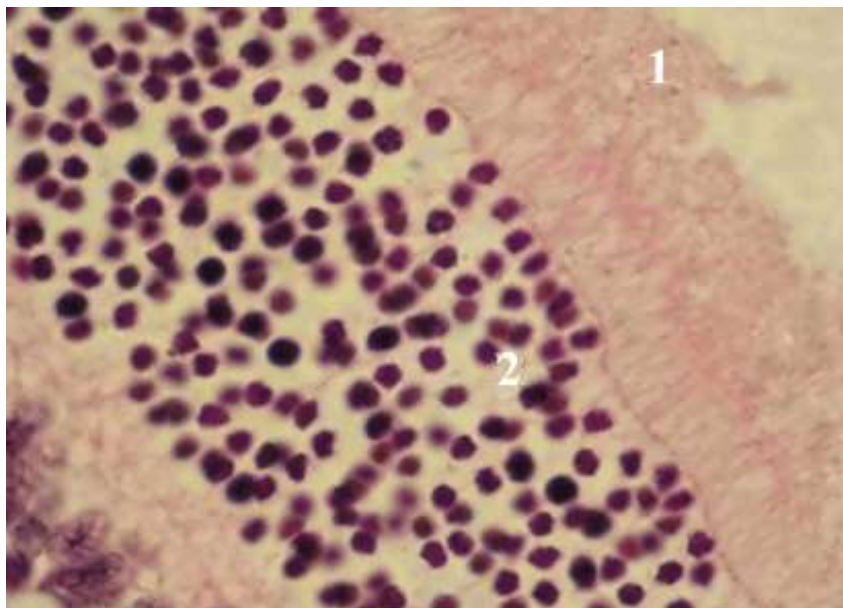
Умовні позначки: 1 – нерівномірний розпад зовнішніх ділянок фоторецепторів; 2 – збільшення відстані між ядрами фотосенсорних клітин; 3 – просвітлення цитоплазми горизонтальних та біполярних клітин; 4 – збільшення відстані між ядрами ВЯШ.

Рисунок 5.31– Шеститижневе введення опію з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. гематоксиліном та еозином.

Мікрофотографія. Зб. x 400

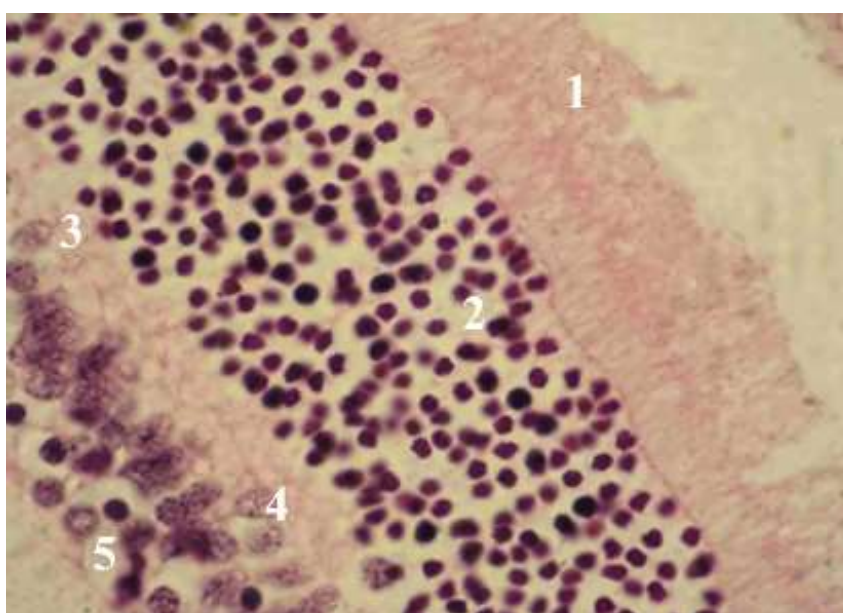
Між ядрами ЗЯШ (*IV*) виникають проміжки (рис. 5.32). Спостерігаються пікнотичні ядра фотосенсорних клітин. Досить часто з'являються проміжки між ядрами фотосенсорних клітин. В окремих клітинах можна виявити невеликі напівпрозорі вакуолі, які розташовуються поблизу ядра. ЗСШ (*V*) набряклий, з просвітленнями, з формуванням мікрокістозних порожнин, з переміщеними ядрами фотосенсорних та горизонтальних клітин (рис. 5.33).

Ядра амакринових клітин ВЯШ (*VI*) занурюються у ВСШ. Виявлено ядра ВЯШ у стані каріопікнозу. Спостерігали просвітлення та вакуолізацію цитоплазми біполярних та амакринних клітин. Між ядрами ВЯШ з'являються значні проміжки (рис. 5.34). ВСШ (*VII*) представлений ацидофільною сітчастою, деколи – зернистою масою.



Умовні позначки: 1 – вогнещевий розпад зовнішніх ділянок фоторецепторів; 2 – збільшення відстані між ядрами фотосенсорних клітин.

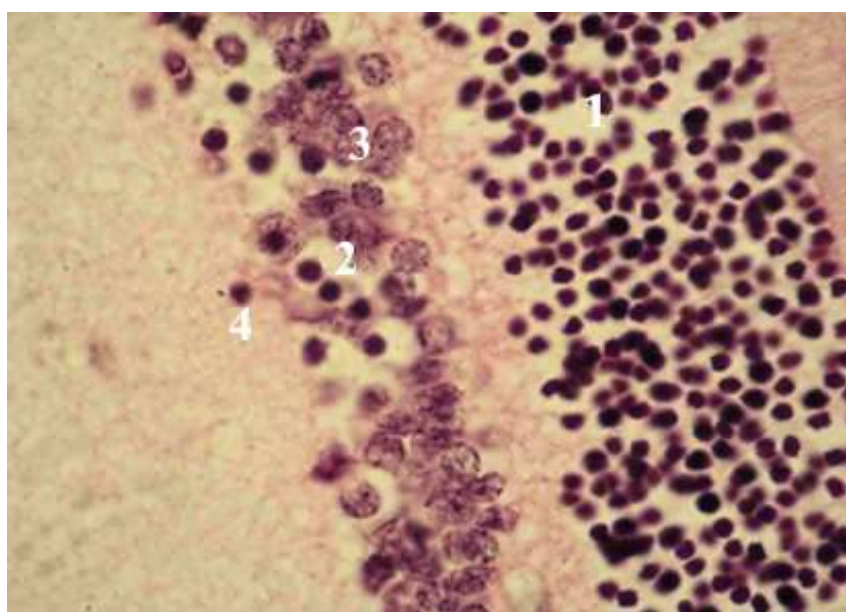
Рисунок 5.32 – Шеститижневе введення опіюду з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Зб. x 1000



Умовні позначки: 1 – вогнещевий розпад зовнішніх ділянок фоторецепторів; 2 – збільшення відстані між ядрами фотосенсорних клітин; 3 – транспозиція ядер горизонтальних клітин у ЗСШ; 4 – збільшення відстані між ядрами ВЯШ; 5 – кіста ВЯШ.

Рисунок 5.33 – Шеститижневе введення опіюду з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000

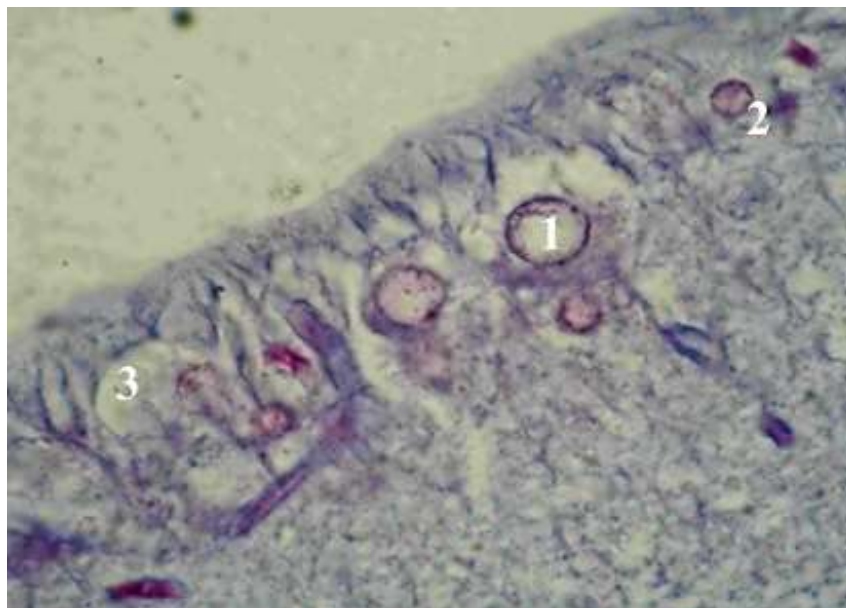
У цей шар переміщуються ядра амакринних клітин та ядра радіальних гліоцитів (рис. 5.34). У ГШ (*VIII*) спостерігали просвітлення цитоплазми гангліонарних клітин, формування вакуолей, пікнотичні ядра. Виявлено збільшені відстані між ядрами гангліонарних клітин. В окремих ділянках сітківки наявні невеликі ділянки, які не заповнені ядрами гангліонарних клітин. Присутні ділянки де спостерігається просвітлення основної речовини гангліонарного шару (рис. 5.35).



Умовні позначки: 1 – збільшення відстані між ядрами фотосенсорних клітин; 2 – просвітлення цитоплазми, пікноз ядер біполярних та амакринних клітин; 3 – збільшення відстані між ядрами ВЯШ; 4 – транспозиція ядер біполярних та амакринних клітин у ВСШ.

Рисунок 5.34 – Шеститижневе введення опіюду з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х 1000

Судини, розташовані на межі між ГШ та НВШ (*IX*) мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю. Венозні судини теж розширені, переповнені еритроцитами їх просвіти містять поодинокі лейкоцити. Спостерігали помірно виражені ознаки периваскулярного набряку. Артерії теж переповнені кров'ю (рис. 5.36). Структурних змін ВПМ (*X*) не виявлено.



Умовні позначки: 1 – просвітлення строми ГШ; 2 – пікноз ядер ГК; 3 – просвітлення та вакуолізація строми НВШ та ГШ.

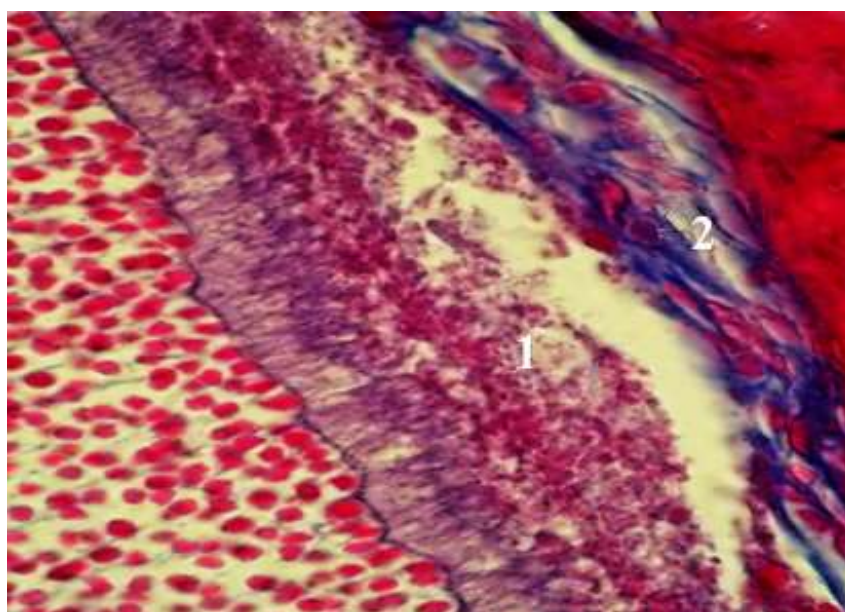
Рисунок 5.35 – Шеститижневе введення опію з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х 1000



Умовні позначки: 1 – розширення та стаз в судинах між ГШ та НВШ; 2 – вакуолізація строми НВШ та ГШ.

Рисунок 5.36 – Шеститижневе введення опію з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х 1000

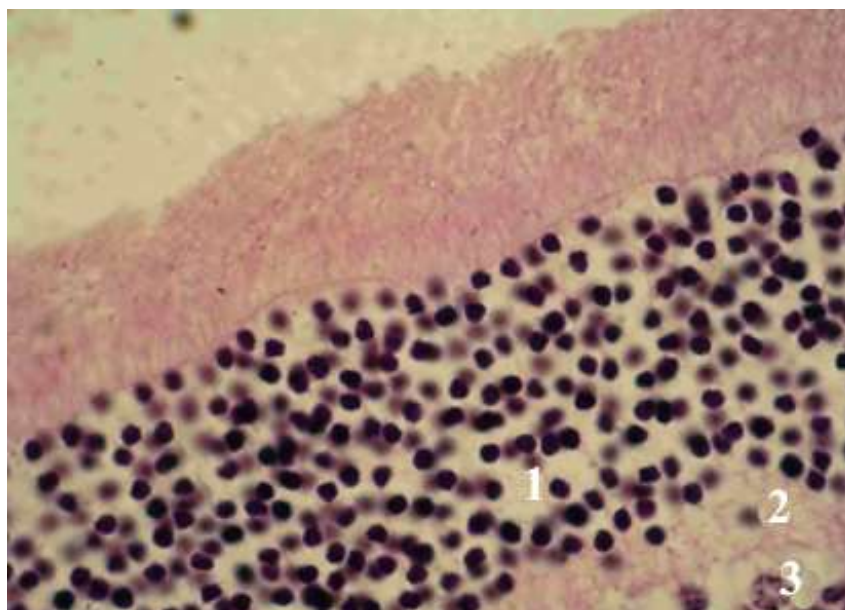
Через *десять тижнів* експерименту у щурів, яким впродовж *шести тижнів* вводили опію, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опію з паралельним введенням *пентоксифіліну*, цитоплазма ПШ (1), набрякла, зафарбована у рожево-фіолетовий колір, при фарбуванні азаном у світло-рожевий колір, місцями зерниста. Ядра пігментного епітелію базофільні, переважно округлі, в окремих клітинах овальні. Мембрана Бруха цілісна, однорідна, місцями набрякла, слабо зафарбована у світло-голубий колір. Судини хоріоїдеї розширені, переповнені кров'ю. В окремих судинах наявні еритроцитарно – лейкоцитарні сажі. Більшість судин мали незначно збільшені просвіти, що був вільний від крові. Стінка артеріол набрякла. Також спостерігається набряк, а місцями ділянки проліферації ендотелію. Поруч з судинами, у яких наявні виражені розлади кровообігу, ідентифікуються некротичні зміни пігментного епітелію (рис. 5.37).



Умовні позначки: 1 – ділянка руйнування периферичної частини паличок та колбочок; 2 – некроз ПЕ.

Рисунок 5.37 – Введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000

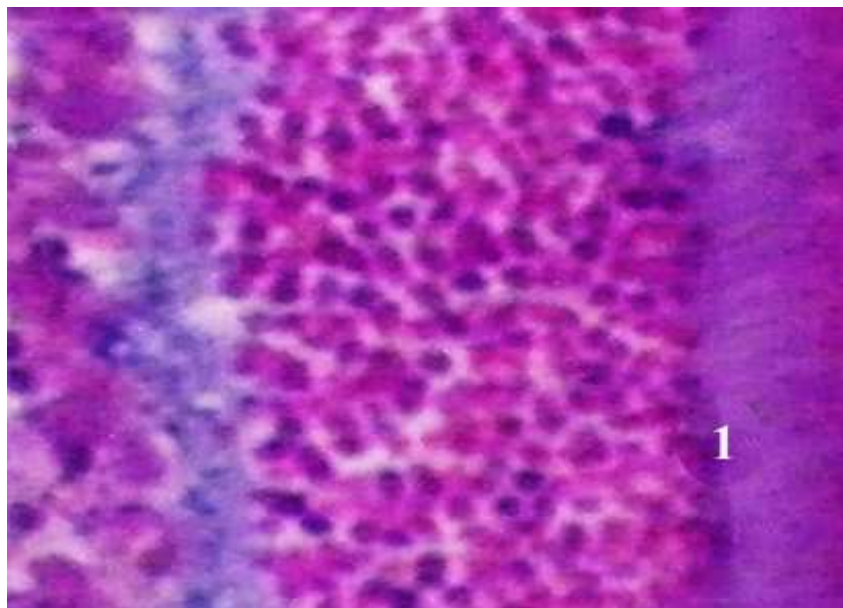
У ФРШ (II) відростки фотосенсорних клітин представлені вузькими довгими тяжами рожевого кольору. В окремих ділянках ФРШ дещо звужений. В деяких ділянках поодинокі ядра фотосенсорних клітин переміщуються у ФРШ. Місцями спостерігається незначне просвітлення зовнішніх сегментів фоторецепторів та цитоплазми біполярних та горизонтальних клітин (рис. 5.38).



Умовні позначки: 1 – диспозиція ядер фоторецепторних клітин; 2 – вакуолізація цитоплазми фоторецепторних клітин; 3 – просвітлення та вакуолізація цитоплазми біполярних та горизонтальних клітин.

Рисунок 5.38 – Введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Заб. гематоксилином та еозином. Мікрофотографія. Зб. x 1000

ЗПМ (III) утворена плоскими товстими адгезивними контактами між фоторецепторами та зовнішніми відростками клітин Мюлера, в окремих ділянках проглядається у вигляді рожевої лінії з фіолетовим відтінком (рис. 5.39). ЗЯШ (IV) у центральній частині сітківки представлений ядрами розміщеними у 11-14 рядів, а поруч з зубчастою лінією – 4-6 рядів ядер фоторецепторних клітин.

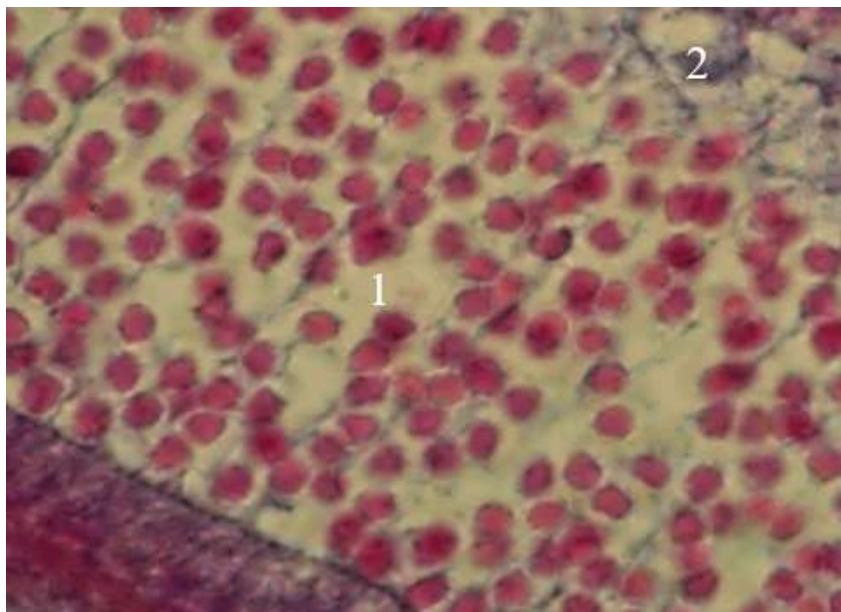


Умовні позначки: 1 – зовнішня погранична мембрана.

Рисунок 5.39 – Введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000

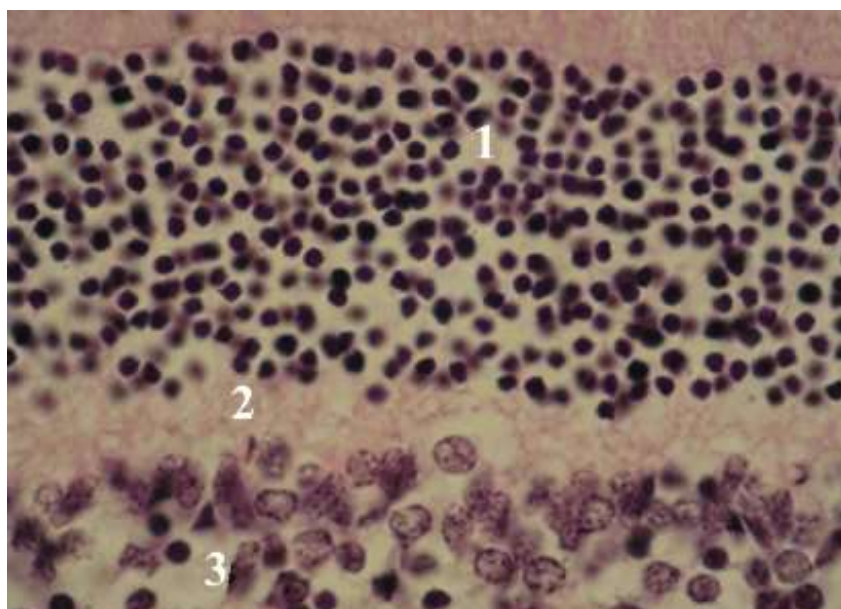
Місцями виявлено пікнотичні ядра фоторецепторних клітин. Між ядрами фоторецепторних клітин з'являються проміжки (рис.5.40). У периферичних зонах сітківки між ядрами фоторецепторних клітин проміжки різко збільшуються. У цитоплазмі деяких фоторецепторних клітин (поблизу ядра) наявні дрібні вакуолі.

ЗСШ (V), на окремих ділянках дещо потоншений, неоднорідний, при пофарбуванні гематоксиліном та еозином його структурні компоненти виразно ацидофільні, місцями просвітлені, при пофарбуванні азаном забарвлюються в світло – сірий колір з білдо – фіолетовим відтінком, а містять дрібну сіро – фіолетову зернистість. У зовнішній зоні ЗСШ інколи переміщуються ядра фотосенсорних клітин (паличок). Також у ЗСШ місцями переміщуються ядра клітин ВЯШ. Поруч з ВЯШ трапляються просвітлення строми (рис. 5.41).



Умовні позначки: 1 – проміжки між ядрами фоторецепторних клітин; 2 – вакуолізація цитоплазми фоторецепторних клітин.

Рисунок 5.40 – Введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000

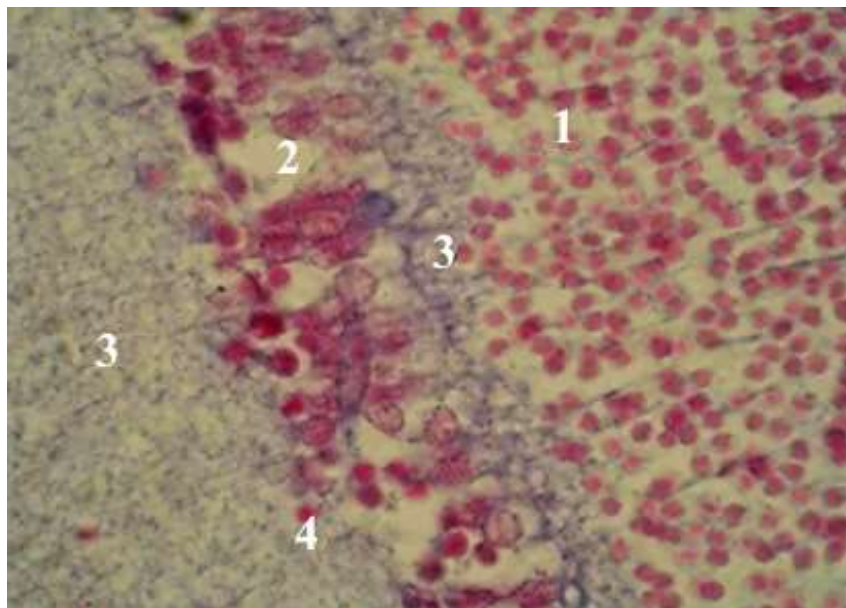


Умовні позначки: 1 – збільшення проміжків між ядрами фоторецепторних клітин та клітин ВЯШ; 2 – просвітлення строми ЗСШ.

Рисунок 5.41 – Введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Заб. Гематоксилін та еозин. Мікрофотографія. Зб. x 1000

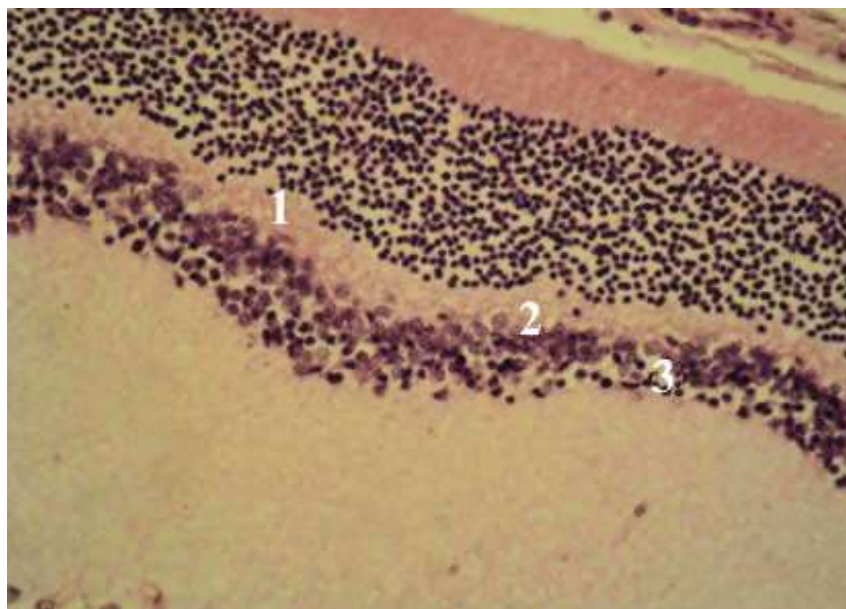
ВЯШ (VI), неоднакової товщини. Ядра нервових клітин, що розміщені у цьому шарі неоднакової форми та розмірів, розміщені у 4-5 рядів, а в окремих ділянках у 3 ряди. Перший ряд ядер – це ядра горизонтальних клітин, які є досить великими, округлими, світло зафарбованими з поодинокими зернами конденсованого хроматину. Ядра цих клітин не формують суцільного ряду і розміщені на межі з ЗСШ. Дещо глибше у 2-3 ряди розміщені ядра біполярних клітин. Вони менших розмірів ніж ядра горизонтальних клітин, переважно округлі, з множинними інтенсивно зафарбованими зернами хроматину. У місцях відсутності ядер горизонтальних клітин, ядра біполярних клітин межують з внутрішньою ділянкою ЗСШ. Між ядрами біполярних клітин місцями розташовані витягнуті вертикально ядра клітин Мюлера. Іноді ядра цих клітин мають трикутну форму і вони дещо (інтенсивніше) забарвлені гематоксиліном, ніж округлі світлі ядра біполярних клітин. Найбільш внутрішній ряд ВЯШ, що межує з ВСШ – це ряд ядер амакринних клітин. Наявні окремі ядра ВЯШ у стані пікнозу (зменшені в об'ємі, інтенсивно базофільні) (рис. 5.42).

Виявлено ділянки де спостерігається просвітлення та вакуолізація цитоплазми біполярних та амакринних клітин, а також просвітлення основної речовини ВЯШ. Між ядрами ВЯШ з'являються невеликі проміжки. ВСШ (VII) який утворюють дендрити гангліонарного мультиполярного нейрону, відростки амакринних та біполярних клітин, містить синапси біполярних клітин з гангліонарними, а також контакти дендритів гангліонарних клітин з відростками амакринних клітин. В межах цього шару також взаємодіють амакринні та міжплексиформні клітини. Основна його речовина просвітлена, місцями набрякла, світло-рожевого кольору, сітчаста, дрібно-зерниста. У ВСШ з'являються поодинокі лімфоцити, ядра клітин Мюлера (рис. 5.43).



Умовні позначки: 1– збільшення проміжків між ядрами фоторецепторних клітин; 2 – каріопікноз клітин ВЯШ; 3 – просвітлення основної речовини ЗСШ та ВСШ; 4 – транспозиція клітин ВЯШ у ВСШ.

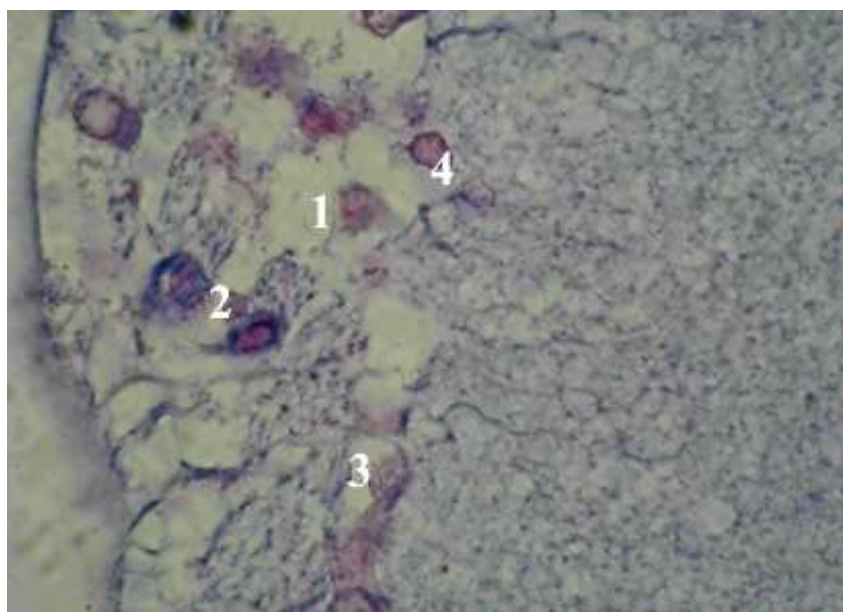
Рисунок 5.42 – Введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Заб. Азан. Мікрофотографія. Зб. x 1000



Умовні позначки: 1 – транспозиція ядер фоторецепторів у ЗСШ; 2 – вакуолізація цитоплазми клітин ВЯШ; 3 – збільшення відстані між ядрами ВСШ.

Рисунок 5.43 – Введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Заб. Азан. Мікрофотографія. Зб. x 1000

ГШ (*VIII*) представлений переважно одним, рідше – двома рядами клітин. Ядра гангліонарних клітин переважно округлі, іноді овальні, містять чітко видиме округле об'ємне ядерце. Цитоплазма багатьох гангліонарних клітин досить широка, слабобазофільна. Виявлено множинні ділянки, де збільшуються відстані між ядрами гангліонарних клітин. Центральна частина окремих ядер просвітлена, хроматин розміщується біля периферії ядерної оболонки. Ядра гангліонарних клітин часто набувають неправильної форми, з ознаками каріопікнозу (рис. 5.44).

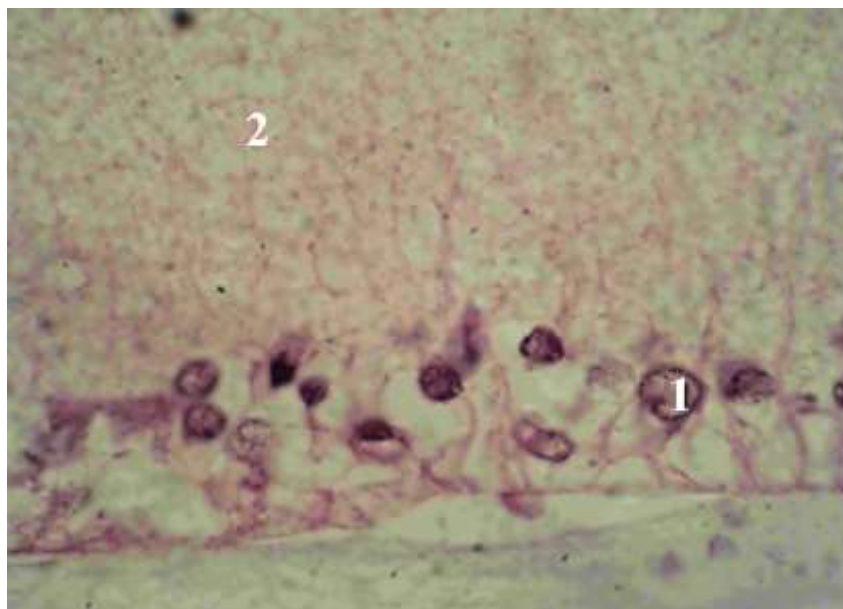


Умовні позначки: 1 – набряк ГШ; 2– збільшення відстані між ядрами гангліонарних клітин; 3 – вакуолізація цитоплазми гангліонарних клітин; 4 – пікноз ядер гангліонарних клітин.

Рисунок 5.44 – Введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Заб.Азан. Мікрофотографія. Зб. х 1000

Глія ГШ просвітлена, особливо поруч з НВШ (рис. 5.45). Місцями в ГШ наявні поодинокі лімфоцити. Просвіти венозних судини розширені, переповнені кров'ю. Присутні зони де спостерігається нерівномірне набрякання, просвітлення та вакуолізація мікроглії ГШ. Стінка судин,

особливо артеріол, потовщена, нерівномірно набрякла. Ендотелій судин набряклий, спостерігається проліферація ендотеліоцитів (рис. 5.46).



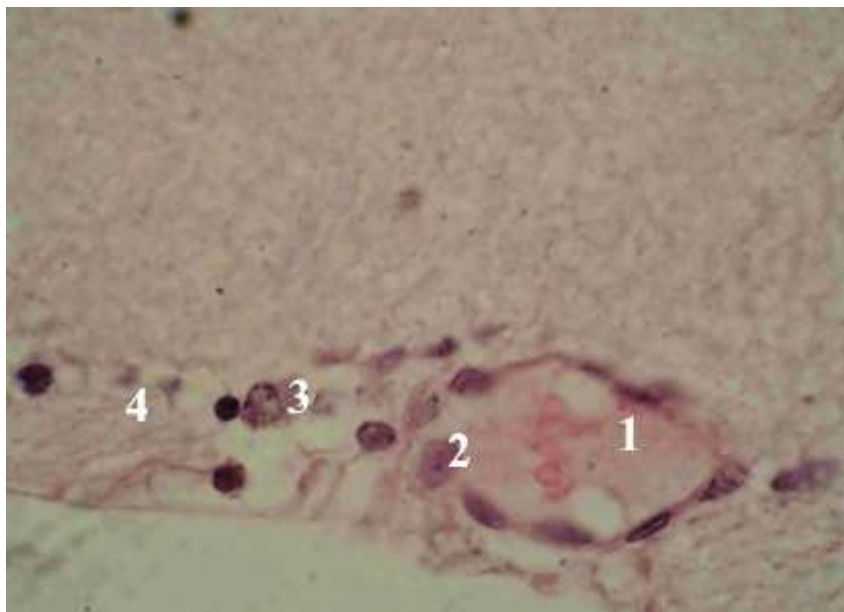
Умовні позначки: 1 – просвітлення та вакуолізація цитоплазми гангліонарних клітин; 2 – просвітлення та вакуолізація мікроглії ГШ.

Рисунок 5.45 – Введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Заб.Гематоксилін та еозин. Мікрофотографія. Зб. x 1000

У НВШ (IX) місцями виявлено ділянки нерівномірного набряку. Основна речовина його слабобазофільна, досить часто просвітлена, вакуолізована. Збільшені відстані між гангліонарними клітинами з масовими явищами пікнозу (рис. 5.47).

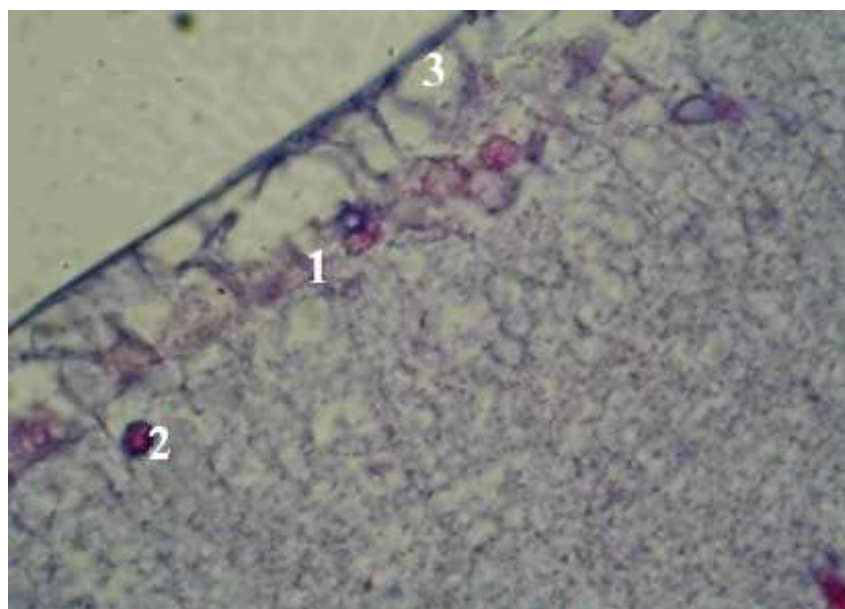
Судини, що розміщені на межі між НВШ та ВПМ мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю. Стінка судин нерівномірно потовщена, набрякла (рис. 5.47).

ВПМ (X) вистеляє НВШ і відділяє сітківку від скловидного тіла. На гістопрепаратах пофарбованих гематоксилін-еозином цей шар представлений базофільними однорідними волокнами, при фарбуванні азаном – чітко видимими фіолетовими колагеновими волокнами та основною речовиною сіро-фіолетового кольору.



Умовні позначки: 1 – розширення просвіту вени на межі ГШ та НВШ; 2 – набряк ендотеліоцитів; 3 – просвітлення цитоплазми гангліонарних клітин; 4 – вакуолізація глії НВШ та ГШ.

Рисунок 5.46 – Введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Заб.Гематоксилін та еозин. Мікрофотографія. Зб. х 1000



Умовні позначки: 1 – збільшення відстані між гангліонарними клітинами; 2 – каріопікноз ядер гангліонарних клітин; 3 – вакуолізація глії НВШ.

Рисунок 5.47– Введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Заб.Азан. Мікрофотографія.Зб. х 1000

5.2 Морфометрія капілярів сітківки ока щура за умов впливу налбуфіну, при його відміні та за умов корекції пентоксифіліном

На основі морфометричного дослідження показників діаметру капілярів сітківки щурів на *ранніх* термінах корекції експериментального опіоїдного впливу встановлено виражену динаміку зміни показників просвіту капілярів сітківки (табл. 5.1 та рис. 5.48).

Таблиця 5.1– Статистичні показники діаметра капіляра сітківки у щурів на ранньому терміні корекції

Групи	Me (25%;75%)
Контроль	5,9 [5,6; 6,1]
II експериментальна група, 5 підгрупа	8,1 [7,8; 8,3]
III експериментальна група, 10 підгрупа	7,2 [6,9; 7,3]
IV експериментальна група, 12 підгрупа	8,1 [7,8; 8,3]
V експериментальна група, 14 підгрупа	6,1 [5,8; 6,2]

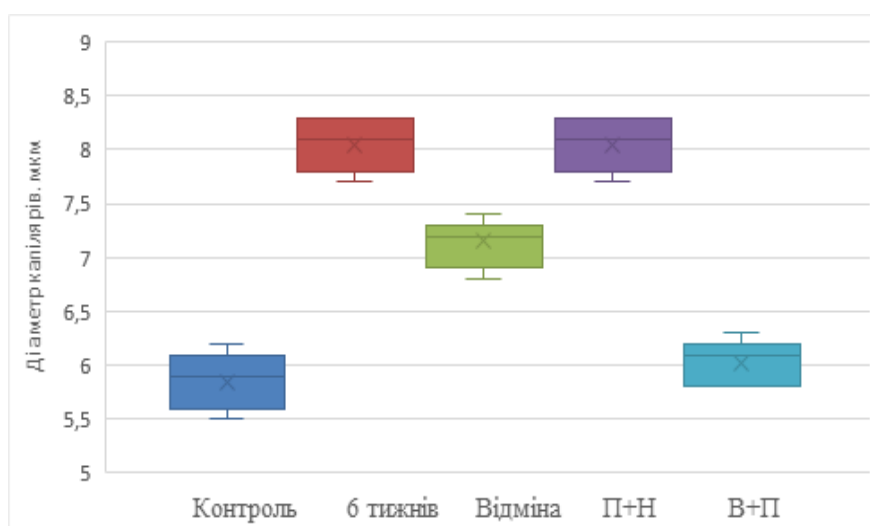


Рисунок 5.48 – Динаміка зміни значення діаметра капіляра сітківки щура при корекції впродовж 3, 4, 5 та 6-го тижнів опіоїдного впливу

В результаті корекції проведеної на ранніх термінах експериментального опіюючого впливу було встановлено істотну різницю показників діаметру капілярів ($p < 0,001$) у тварин 5 підгрупи (6 тижнів введення налбуфіну) та 10 підгрупи (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні). У 10 підгрупі (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) діаметр капілярів збільшився на 22,6 % порівняно з нормою, тоді як у 5 підгрупі (6 тижневий опіюючий вплив) діаметр капілярів збільшився на 37,6 %.

У 12 підгрупі (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) діаметр капілярів становив 8,1 [7,8; 8,3] мкм. Не було істотної різниці між середніми показниками ($p > 0,05$) у підгрупі 5 (6 тижнів введення налбуфіну) та підгрупі 12 (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну). При введенні налбуфіну упродовж 2 тижнів з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну діаметр капілярів збільшився на 37,6 % порівняно з нормою.

У 14 підгрупі (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну) діаметр капілярів становив 6,1 [5,8; 6,2] мкм. Було виявлено істотну різницю між середніми показниками ($p < 0,001$) у підгрупі 5 (6 тижнів введення налбуфіну) та підгрупі 14 (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну). При введенні налбуфіну упродовж 2 тижнів з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну діаметр капілярів збільшився на 3 % порівняно з нормою. На основі морфометричного дослідження показників діаметру капілярів сітківки щурів на *пізніх* термінах корекції експериментального опіюючого впливу також встановлено виражену динаміку зміни показників просвіту капілярів сітківки (табл. 5.2 та рис. 5.49).

В результаті проведеної корекції на пізніх термінах експериментального опіюючого впливу було встановлено істотну різницю між діаметрами капілярів ($p < 0,001$) контрольної групи та груп пізнього терміну корекції.

Також встановлена істотна різниця ($p < 0,05$) між діаметрами капілярів групи з десятитижневим опіюїдним впливом та груп на пізньому терміні корекції експериментального опіюїдного впливу.

Таблиця 5.2 – Статистичні показники діаметра капіляра сітківки у щурів на пізньому терміні корекції

Групи	Me(25%;75%)
Контроль	5,9 [5,6; 6,1]
II експериментальна група, 7 підгрупа	9,2 [8,9; 9,4]
III експериментальна група, 11 підгрупа	8,8 [8,6; 8,8]
IV експериментальна група, 13 підгрупа	9,5 [9,4; 9,6]
V експериментальна група, 15 підгрупа	7,9 [7,6; 8,2]

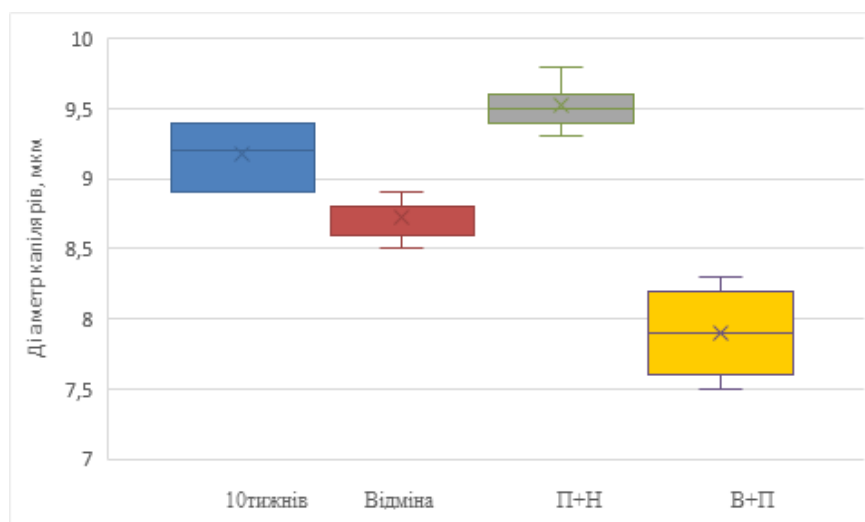


Рисунок 5.49 – Динаміка зміни значення діаметра капіляра сітківки щура при корекції впродовж 7, 8, 9 та 10-го тижнів опіюїдного впливу

Діаметр капілярів у 11 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) становив 8,8 [8,6; 8,8] мкм, у 13 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) становив 9,5 [9,4; 9,6] мкм, а у 15 підгрупі 10 тижнів

(6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну) становив 7,9 [7,6; 8,2] мкм.

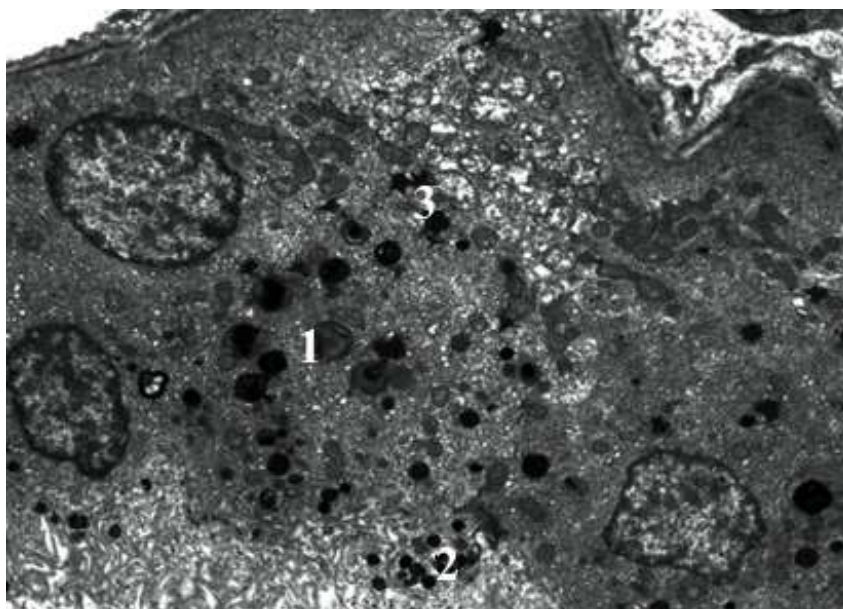
Діаметр капілярів у 11 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) був на 4,8 % менший, ніж у групі при десятитижневому експериментальному опіоїдному впливі. У 15 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну) діаметр капілярів був менший на 13,8 % порівняно з групою десятитижневого експериментального опіоїдного впливу. У 13 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) діаметр капілярів був на 3,9 % більший, ніж у групі десятитижневого експериментального опіоїдного впливу.

Діаметр капілярів у 11 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) був на 4,8 % менший, ніж у групі з десятитижневим експериментальним опіоїдним впливом, на 9% менший, у 13 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну), і на 9 % більший, ніж у 15 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну).

5.3 Ультраструктурна організація шарів ока сітківки щурів за умов впливу налбуфіну, при його відміні та за умов корекції пентоксифіліном

Через *шість тижнів експерименту* у щурів, яким впродовж *двох тижнів* вводили опіоїд, з наступною чотиритижневою *відміною* було виявлено помірні дегенеративні зміни в ПЕ та фоторецепторах, а також дегенеративні зміни в амакринних та біполярних клітинах сітківки. Гемокapіляри власне судинної оболонки мали помірно збільшені просіти, цитоплазма ендотелію дещо набухла, містить дрібні мікроезистули. В ядрах ПЕ незначно збільшена кількість гетерохроматину. Окремі ядра зміщуються

в середні відділи цитоплазми. Базальна складчатість ПЕ виражена помірно. У цитоплазмі ПЕ візуалізуються множинні, дещо розширені каналці гладкої ендоплазматичної сітки. В апікальних та середніх відділах цитоплазми нагромаджуються численні дрібні та середні фагосоми, що заповнені вмістом середньої та високої електронної щільності (рис. 5.50). В базальних відділах клітини візуалізовані набухлі мітохондрії з просвітленим матриксом та вкороченими кристами (рис. 5.50). Значна кількість дрібних фагосом нагромаджується в цитоплазмі апікальних ворсинок та на апікальній поверхні ПЕ.



Умовні позначки: 1 – збільшення кількості фагосом в цитоплазмі ПЕ; 2 – значна кількість фагосом в цитоплазмі апікальних ворсинок; 3 – набухання окремих мітохондрій та просвітлення їх матриксу.

Рисунок 5.50 – Ультраструктура сітківки ока щура за умов двотижневого введення опію з подальшою чотиритижневою його відміною. Зб. x 2200

Ультраструктурні зміни у ФРШ виражені помірно і характеризуються набуханням мембранних дисків, їх нещільним розташуванням в окремих фоторецепторах. У внутрішньому сегменті фоторецепторів спостерігали

набухання та просвітлення їх цитоплазми, розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, набухання мітохондрій та просвітлення їх матриксу, вогнищеву деструкцію крист мітохондрій (рис. 5.51).



Умовні позначки: 1 – набухання та просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів; 2 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки; 3 – набухання мітохондрій та просвітлення їх матриксу; 4 – вогнищєва деструкція їх крист.

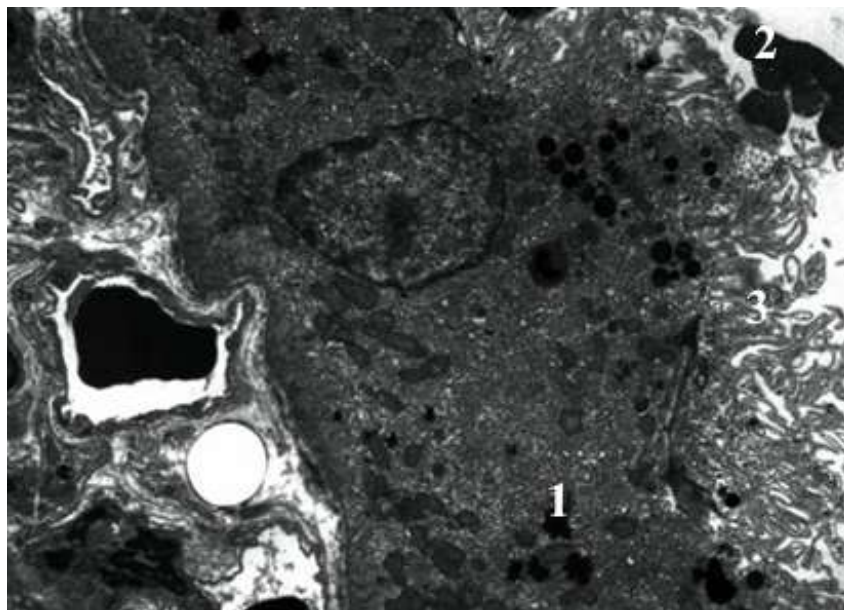
Рисунок 5.51 – Ультраструктура сітківки ока щура за умов двотижневого введення опію з подальшою чотиритижневою його відміною. Зб. х 6000

У ЗЯШ виявлено поодинокі зменшені в об'ємі ядра з нечіткими контурами та інвагінаціями каріолеми. Між ядрами фоторецепторів – дещо набухлі, гіпертрофовані відростки клітин Мюлера. У ЗСШ виявлено інтенсивноосміофільні синаптичні мембрани, у пресинаптичних відділах дещо зменшена кількість синаптичних везикул, аксоплазма аксонів набухла та просвітлена. Цитоплазма біполярних клітин просвітлена, електроннонещільна, особливо в перинуклеарній зоні. Спостерігали розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, руйнування

окремих рибосом. Цитоплазма амакринних клітин також набухла і просвітлена. В ній візуалізуються набухлі мітохондрії з просвітленим матриксом та зруйнованими кристами, а також розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки. Поблизу ядер амакринних клітин візуалізуються дещо ущільнені, переповнені інтенсивноконденсованим хроматином ядра клітин Мюлера.

У ВСШ – розширення та переповнення еритроцитами судин різного калібру, накопичення помірної кількості електронносвітлих мас трансудату в перикапілярних ділянках, набухання та просвітлення аксоплазми аксонів біполярних клітин. В окремих ядрах гангліонарних клітин формуються неглибокі інвагінації каріолеми, відзначається помірний набряк їх цитоплазми, розширення та дезорганізація каналців гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, деструкція рибосом. У НВШ виявлено просвітлення аксоплазми аксонів гангліонарних клітин.

Через *шість тижнів* експерименту в щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опію, з наступною його *відміною* та подальшою корекцією *пентоксифіліном* впродовж чотирьох тижнів, альтеративні зміни пігментного епітелію, фоторецепторів біполярних та амакринних клітин були незначно виражені у порівнянні з підгрупами тварин на ранньому та пізньому періодах корекції, що одночасно впродовж шести та десяти тижнів отримували налбуфін з пентоксифіліном. Також відзначали тенденцію щодо менш вираженого рівня дисциркуляторних змін (гіперемії, стазів та периваскулярних набряків) в судинах хоріоїдеї, ВСШ та ГШ. Окремі судини хоріоїдеї з незначно збільшеними просвітами, переповнені еритроцитами. Переваскулярні набряки мали тенденцію до зменшення. Епітеліальний пласт ПЕ переважно збережений. Виявлено помірно виражені альтеративні зміни ПЕ, в його цитоплазмі нагромаджуються інтенсивноосміофільні фагосоми різного розміру (рис. 5.52).

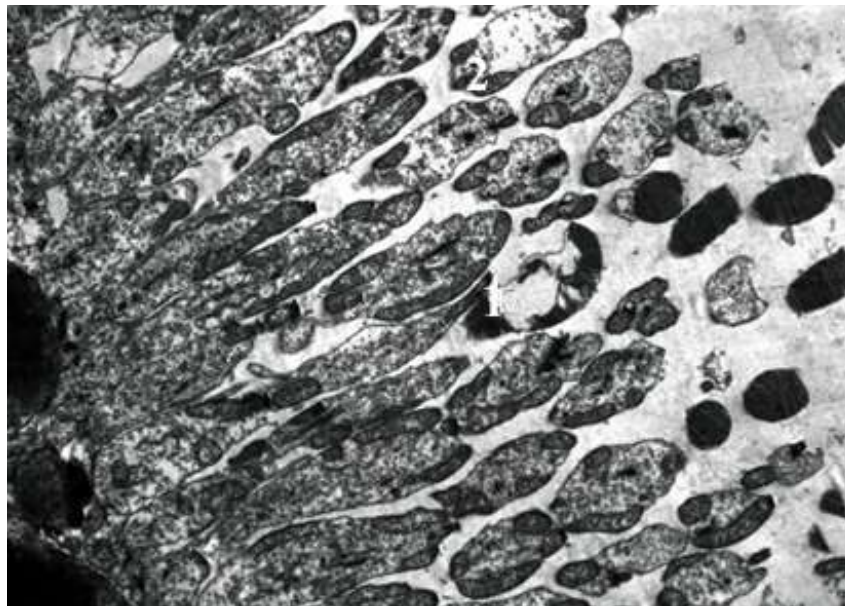


Умовні позначки: 1 – осміюфільні фагосоми різного розміру в цитоплазмі ПЕ; 2 – фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів на апікальній поверхні ПЕ; 3 – деструкція та розшарування апікальних ворсинок.

Рисунок 5.52 – Ультраструктура сітківки ока щура за умов *двохтижневого введення опіюїду*, з подальшою його відміною та корекцією *пентоксифіліном* впродовж чотирьох тижнів., Зб. х 6000

В багатьох пігментних епітеліоцитів ядра зміщуються в середні та апікальні відділи цитоплазми. В окремих ядрах наявні інвагінації каріолеми, а в каріоплазмі таких ядер збільшується вміст гетерохроматину. Поодинокі ядра у стані пікнозу. Канальці гладкої ендоплазматичної сітки незначно розширені. Базальна складчатість в пігментних епітеліоцитах виражена помірно. Окремі мітохондрії набухають, їх матрикс просвітлюється. Відзначається деструкція та розшарування окремих апікальних ворсинок. На апікальній поверхні ПЕ місцями візуалізуються об'ємні фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів (див. рис. 5.52). У ФРШ виявлено помірно виражені дегенеративні зміни зовнішніх сегментів фоторецепторів, у вигляді деструкції окремих мембранних дисків та просвітлення цитоплазми зовнішніх сегментів фоторецепторів. Цитоплазма внутрішніх сегментів

фоторецепторів в окремих ділянках неоднорідна, місцями набухла та просвітлена (рис. 5.53).



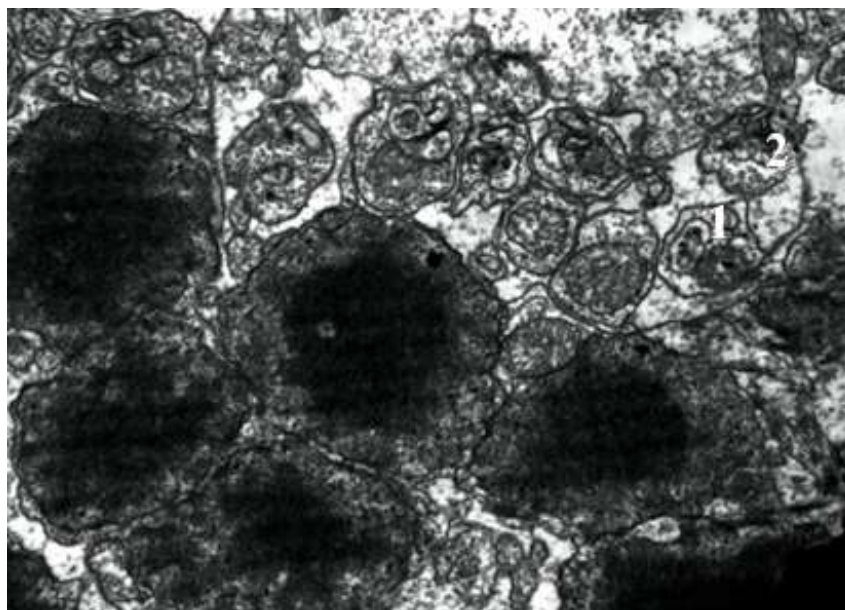
Умовні позначки: 1 – деструкція мембранних дисків та просвітлення цитоплазми зовнішніх сегментів фоторецепторів; 2 – набухання та просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів.

Рисунок 5.53 – Ультраструктура сітківки ока щура за умов *двохтижневого введення опію*, з подальшою його відміною та корекцією *пентоксифіліном* впродовж чотирьох тижнів. Зб. х 2200

Також виявлено розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки внутрішніх сегментів фоторецепторів. Унаслідок пікноморфних змін окремих ядер фоторецепторів у зовнішньому ядерному шарі трапляються невеликі зони без ядер, які заповнені гіпертрофованими відростками клітин Мюлера.

ЗСШ неоднорідної товщини. Аксоплазма аксонів фоторецепторів, дещо просвітлена, кількість синаптичних везикул у таких ділянках незначна. Також відзначається неоднорідне набухання синаптичних мембран (рис. 5.54). У ВЯШ місцями візуалізуються біполярні клітини в яких

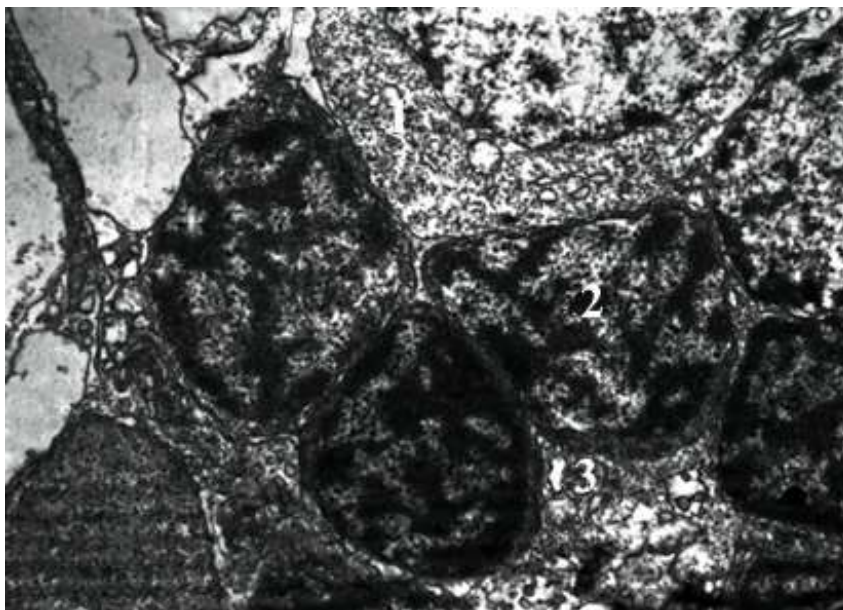
розвиваються дегенеративні зміни. Цитоплазма біполярних клітин виразно набухла, просвітлена, розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, має місце вогнищева дегрануляція каналців унаслідок деструкції рибосом. В окремих біполярних клітинах ядра у стані пікнозу.



Умовні позначки: 1 – набухання та просвітлення аксоплазми аксонів ЗСШ; 2 – неоднорідне набухання синаптичних мембран.

Рисунок 5.54 – Ультраструктура сітківки ока щура за умов *двохтижневого введення опію*, з подальшою його відміною та корекцією *пентоксифіліном* впродовж чотирьох тижнів., Зб. х 3800

Дегенеративні зміни окремих амакринних клітин проявляються просвітленням цитоплазматичного матриксу, розширенням каналців гранулярної ендоплазматичної сітки з деструкцією рибосом, набуханням мітохондрій, просвітленням матриксу та руйнуванням крист. Унаслідок розвитку некротичних змін ядра окремих амакринних клітин зменшені в об'ємі, ущільнені, переповнені інтенсивноконденсованим хроматином. У горизонтальних клітинах – помірно виражені дегенеративні зміни у вигляді розширених каналців гранулярної ендоплазматичної сітки (рис. 5.55).



Умовні позначки: 1 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки цитоплазми горизонтальної клітини ВЯШ; 2 – ядра біполярних клітин; 3 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки цитоплазми біполярних клітин.

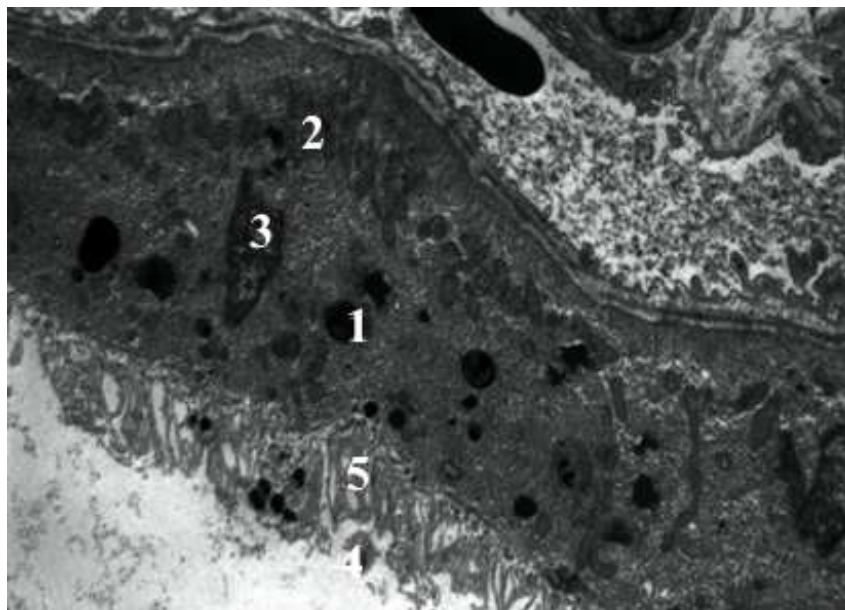
Рисунок 5.55 – Ультраструктура сітківки ока щура за умов *двохтижневого введення опію*, з подальшою його відміною та корекцією *пентоксифіліном* впродовж чотирьох тижнів. Зб. х 3000

Відростки клітин Мюлера дещо набухлі, ядра збережені, містять значну кількість гетерохроматину. Окремі капіляри ВСШ мали збільшені просвіти, переповнені еритроцитами. Навколо цих капілярів нагромаджуються електронно-світлі маси трансудату. Дегенерація синапсів ВСШ помірно виражена, характеризується неоднорідним розташуванням синаптичних міхурців, просвітленням аксоплазми аксонів, розпушенням окремих синаптичних мембран.

У гангліонарних нейронах – помірно виражені дегенеративні зміни, у вигляді просвітлення цитоплазми, розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та деструкції окремих рибосом. Окремі мітохондрії набухають, їх матрикс просвітлюється. У судинах ГШ та НВШ помірно

виражена гіперемія. Капіляри з незначно збільшеними просвітами, переповнені еритроцитами. Цитоплазма окремих ендотеліальних клітин містить надмірну кількість дрібних везикул, та розширені каналці гладкої ендоплазматичної сітки. Довкола судин, що мали збільшені просвіти нагромаджується помірна кількість трансудату. Відростки мікрогліальних клітин незначно набухлі, їх цитоплазма просвітлена. Мікротрубочки у мікрогліальних клітинах розташовуються хаотично, відзначається вогнищева дегрануляція каналців гранулярного ендоплазматичного ретикулуму. ВПМ незначно набухла, неоднорідної електронної щільності.

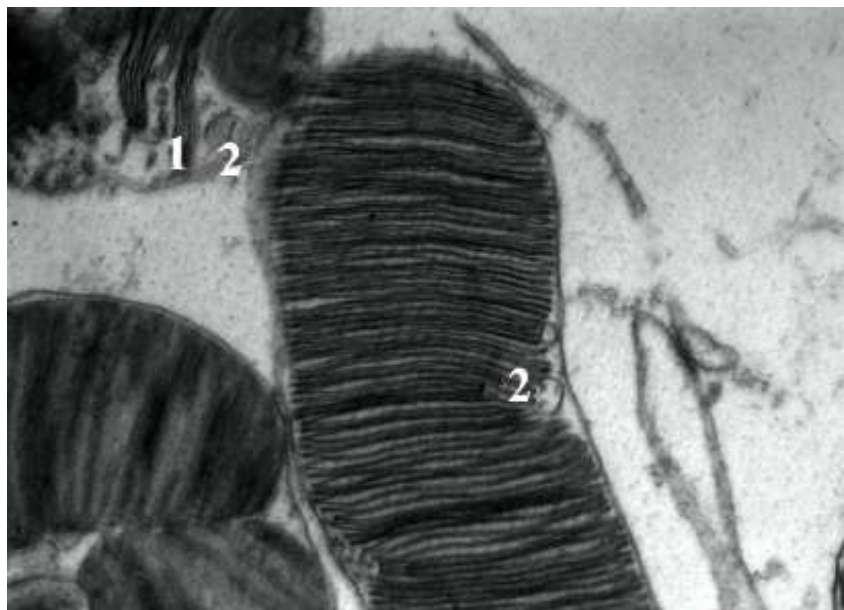
Через *шість тижнів* експерименту у щурів, яким впродовж *двох тижнів* вводили опію, з наступним одночасним чотиритижневим введенням *пентоксифіліну* у сітківці виявлено розвиток виражених дисциркуляторних процесів та альтеративних змін. Значна кількість судин хоріоїдеї мала збільшені просвіти, переповнені еритроцитами та плазмою крові. В капілярах спостерігали стази, та розвиток периваскулярних набряків. Мембрана Бруха неоднорідно набухла, просочена трансудатом, колагенові волокна розташовані хаотично. Значна кількість пігментних епітеліоцитів зазнає дегенеративних та некротичних змін. У цитоплазмі ПЕ нагромаджується значна кількість інтенсивноосміфільних фагосом, набухання мітохондрій, просвітлення матриксу та вогнищеве руйнуванням крист мітохондрій, деструкція та розшарування апікальних ворсинок. Унаслідок розвитку некротичних змін ядра ПЕ зменшуються в об'ємі, ущільнюються (рис. 5.56), заповнюються інтенсивно конденсований хроматином. В деяких клітинах ПЕ цитоплазма неоднорідної електронної щільності: переважно інтенсивноосміфільна, а місцями просвітлена. Посилення осміфільності відбувається унаслідок значного нагромадження в цитоплазмі дрібних інтенсивноосміфільних включень та фагосом різного розміру. Базальна складчатість в таких клітинах неоднорідна, матрикс мітохондрій дещо ущільнений.



Умовні позначки: 1 – фагосомы з інтенсивноосміюфільним вмістом в цитоплазмі ПЕ; 2 – набухання мітохондрій, просвітлення матриксу та вогнищеве руйнування їх крист; 3 – зменшення в об'ємі та ущільнення ядра ПЕ; 4 – вогнищєва деструкція апікальних ворсинок; 5 – вогнищєве розшарування апікальних ворсинок.

Рисунок 5.56 – Два тижні введення опіюїду, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіюїд з *паралельним введенням пентоксифіліну*. Зб. х 3000

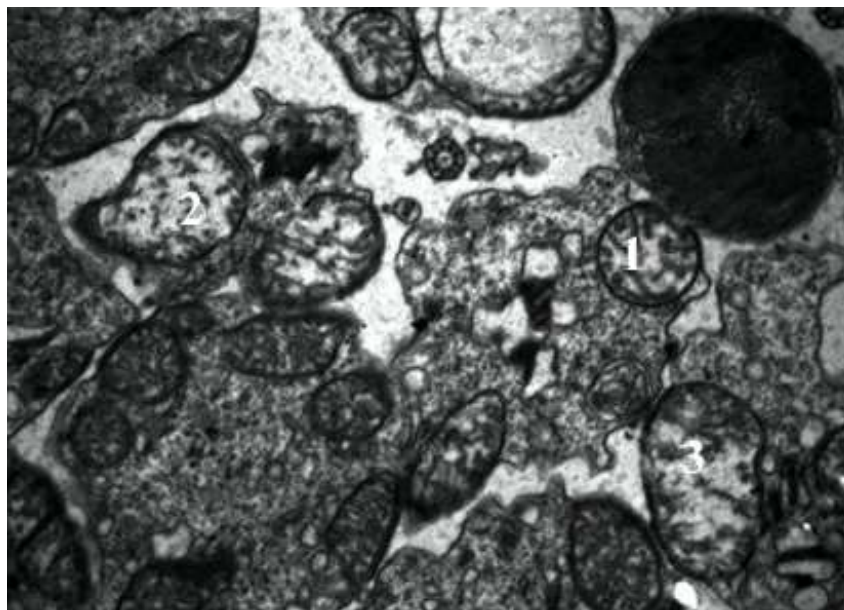
В епітеліюцитах у яких відзначається просвітлення цитоплазми базальна складчатість згладжується, відзначається розширення каналців гладкого ендоплазматичного ретикулуму. Міжклітинні проміжки у ПШ пігментного епітелію розширені. Унаслідок каріюлізису в окремих пігментних епітеліюцитах відсутні ядра. У ФРШ виявлені виражені альтеративні зміни в зовнішніх сегментах фоторецепторів, що супроводжуються деструкцією мембранних дисків, їх хаотичним розташуванням та лізісом. В зовнішніх сегментах фоторецепторів візуалізовано вакуолі (рис. 5.57).



Умовні позначки: 1 – деструкція окремих мембранних дисків; 2 – вакуолі в цитоплазмі зовнішнього сегменту фоторецептора.

Рисунок 5.57 – Два тижні введення опію, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опію з паралельним введенням пентоксифіліну. Зб. х 15000

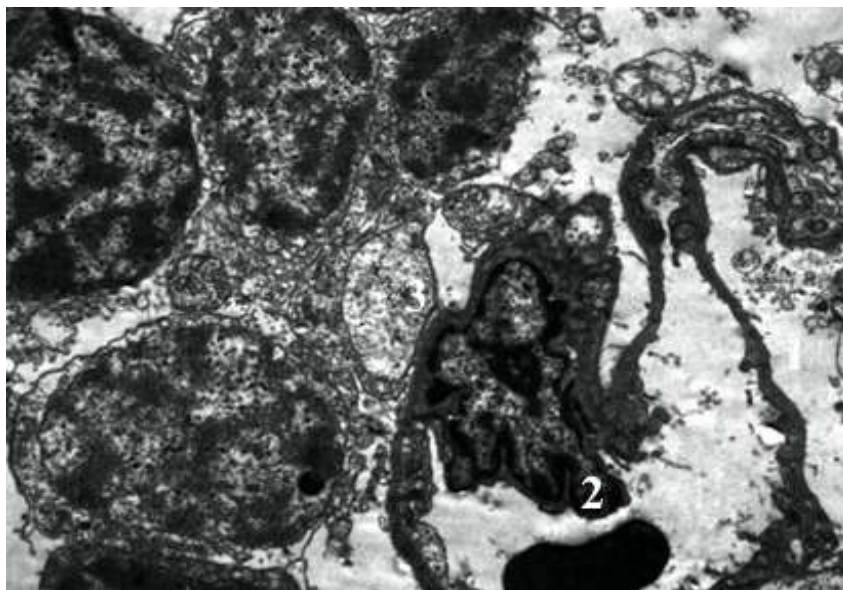
Деякі зовнішні сегменти фоторецепторів відриваються від внутрішніх сегментів та втрачають з ними зв'язок, розташовані хаотично. Це відбувається унаслідок руйнування вузького цитоплазматичного перешийку між зовнішнім та внутрішнім сегментами фоторецепторів. Внутрішні сегменти фоторецепторів набухають, їх цитоплазма просвітлюється, відзначається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, деструкція рибосом, а також набухання мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів, просвітлення їх матриксу, вкорочення та руйнування крист (рис. 5.58). У ЗЯШ розвиваються дегенеративні та некротичні зміни фоторецепторів. Цитоплазма фоторецепторів у перинуклеарній зоні просвітлена та набухла. У місцях контакту цитоплазматичної мембрани дегенеративно змінених тіл фоторецепторів та відростків клітин Мюлера з'являються інтенсивноосміюфільні мієліноподібні нитчасті структури.



Умовні позначки: 1 – набухання мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів; 2 – просвічення матриксу мітохондрій; 3 – вкорочення та руйнування крист мітохондрій.

Рисунок 5.58 – Два тижні введення опію, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опію з *паралельним введенням пентоксифіліну*. Зб. х 4500

Зустрічаються пікнотичні зменшені ядра фоторецепторів з нечіткими контурами каріолеми, переповнені інтенсивно конденсованим хроматином. Без'ядерні ділянки у ЗСШ заповнені гіпертрофованими відростками клітин Мюлера. У ЗСШ спостерігали розвиток вираженого периваскулярного набряку (рис. 5.59), а також дегенерацію синапсів світлого типу. Унаслідок розвитку периваскулярного набряку навколо судин нагромаджується значна кількість електронно-світлого трансудату. В ядрах ендотелію візуалізовані глибокі інвагінації каріолеми. На люмінальній поверхні ендотелію локалізуються видовжені мікрворсинки різної довжини. Аксоплазма аксонів набухла, просвітлена (рис. 5.59), синаптичні мембрани розпушені, фрагментовані, матрикс мітохондрій вакуолізований. Мітохондрії аксонів набухли, їх матрикс просвітлюється, кристи зазнають деструкції.

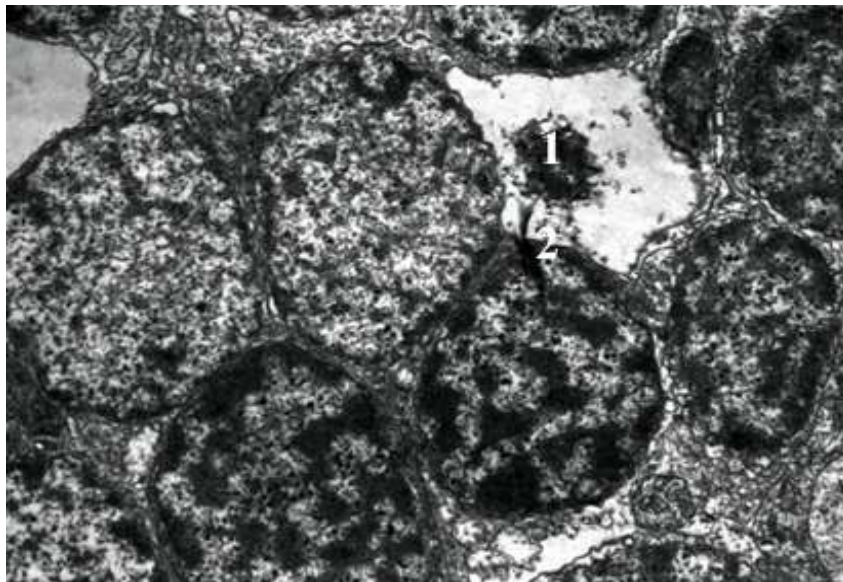


Умовні позначки: 1 – периваскулярний набряк у ЗСШ; 2 – інвагінації каріолеми ендотеліоцита; 3 – просвітлення цитоплазми аксонів ЗСШ.

Рисунок 5.59 – Два тижні введення опію, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опію з паралельним введенням пентоксифіліну. Зб. х 3000

Виражені альтеративні зміни виявлено в амакринних та біполярних нейронах. Цитоплазма біполярних нейронів виразно просвітлена, більшість органел зруйновані. Ядра таких біполярних нейронів зменшені в об'ємі, ущільнені, з нечіткими контурами, у стані пікнозу (рис. 5.60). Значна частина амакринних клітин також зазнає некротичних змін, що супроводжуються деструкцією органелл, просвітленням цитоплазми та пікнозом ядра. Перикаріони клітин Мюлера набухають, їх цитоплазма просвітлюється, ядра окремих клітин Мюлера також перебувають у стані пікнозу. Виражені дисциркуляторні зміни виявлено у ВСШ. Більшість гемокапілярів ВСШ із збільшеними просвітами, переповнені еритроцитами. В цитоплазмі ендотелію капілярів нагромаджені піноцитозні міхурці. На люменальній поверхні ендотеліоцитів візуалізовані видовжені ворсинки. В ядрах

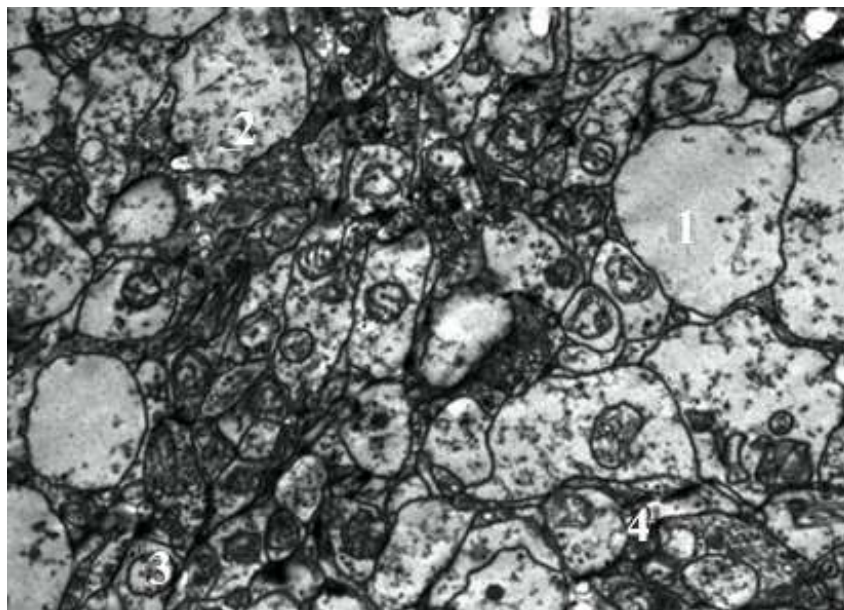
ендотеліоцитів збільшений вміст гетерохроматину. Перикапілярні ділянки просочені електроннопрозорими масами трансудату.



Умовні позначки: 1 – каріопікноз ядра біполярного нейрона; 2 – фрагменти зруйнованих органел.

Рисунок 5.60 – Два тижні введення опію, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опію з паралельним введенням пентоксифіліну. Зб. х 3000

Аксони ВСШ набухли, їх аксоплазма просвітлена, а місцями гомогенізована (рис. 5.61, 5.62). Мітохондрії аксонів набухли із просвітленням матриксу та деструкцією крист. Значна кількість синаптичних міхурців зруйнована, синаптичні мембрани неоднорідної осміофільної щільності, розпушені, фрагментовані (рис. 5.61). У гангліонарних нейронах спостерігали дегенеративні зміни, що супроводжуються просвітленням цитоплазми перинуклеарних ділянок, розширенням каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та деструкцією рибосом. Плазматична мембрана гангліонарних клітин вогнищево фрагментована (рис. 5.62). В окремих гангліонарних клітинах розвиваються некротичні зміни.

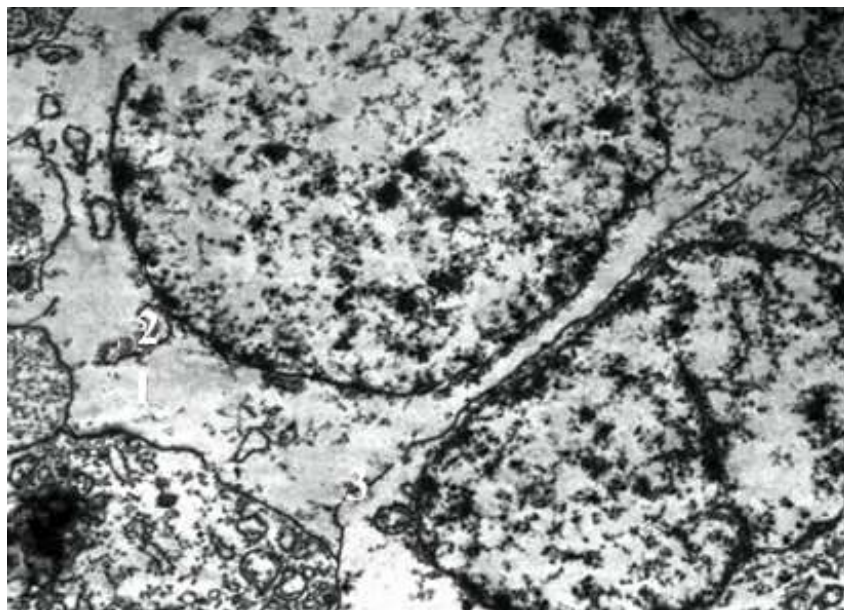


Умовні позначки: 1 – набухання аксоплазми аксонів ВСШ; 2 – гомогенізація аксоплазми аксонів ВСШ; 3 – набухання мітохондрій та фрагментація їх крист; 4 – фрагментація синаптичних мембран.

Рисунок 5.61 – Два тижні введення опіюїду, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіюїд з *паралельним введенням пентоксифіліну*. Зб. х 4500

У судинах ГШ та НВШ також відзначали розвиток гіперемії, стазів та периваскулярних набряків. Цитоплазматичні відростки мікрогліальних клітин, які локалізуються поблизу капілярів гіпертрофовані, їх цитоплазма неоднорідно просвітлена, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки неоднорідно розширені, рибосоми розміщені нерівномірно.

Через *десять тижнів* експерименту в щурів, яким впродовж *шести тижнів* вводили опіюїд, з наступною чотиритижневою *відміною*, ультраструктурні зміни сітківки та власне судинної оболонки характеризуються дегенерацією пігментного епітелію, помірними дисциркуляторними змінами, альтерацією фоторецепторів, біполярних та амакринних нейронів. Дрібні артерії та вени, а також капіляри власне судинної оболонки мали збільшені просвіти, мембрана Бруха дещо набухла.

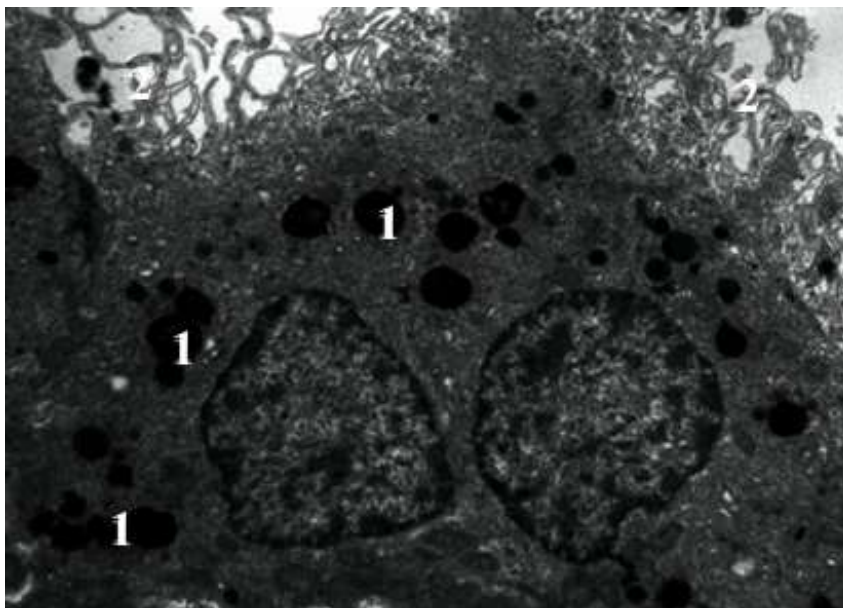


Умовні позначки: 1 – прояснення перинуклеарних ділянок цитоплазми гангліонарної клітини; 2 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки; 3 – фрагментація цитоплазматичної мембрани.

Рисунок 5.62 – Два тижні введення опію, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опію з *паралельним введенням пентоксифіліну*. Зб. х 3000

В апікальних та середніх відділах цитоплазми ПЕ нагромаджена значна кількість фагосом з інтенсивноосміофільним вмістом (рис. 5.63). У більшості пігментних епітеліоцитів ядра збережені, в деяких ядрах наявні неглибокі інвагінації каріолеми та відзначається помірна маргіналізація хроматину. Також спостерігали потоншення, деструкцію та розшарування апікальних ворсинок.

Апікальні ворсинки неоднорідної товщини, місцями потоншені, зазнають деструкції (рис. 5.63). В цитоплазмі локалізується значна кількість каналців гладкого ендоплазматичного ретикулуму. Базальна складчатість виражена добре, переважна більшість мітохондрій зі збереженими кристами.



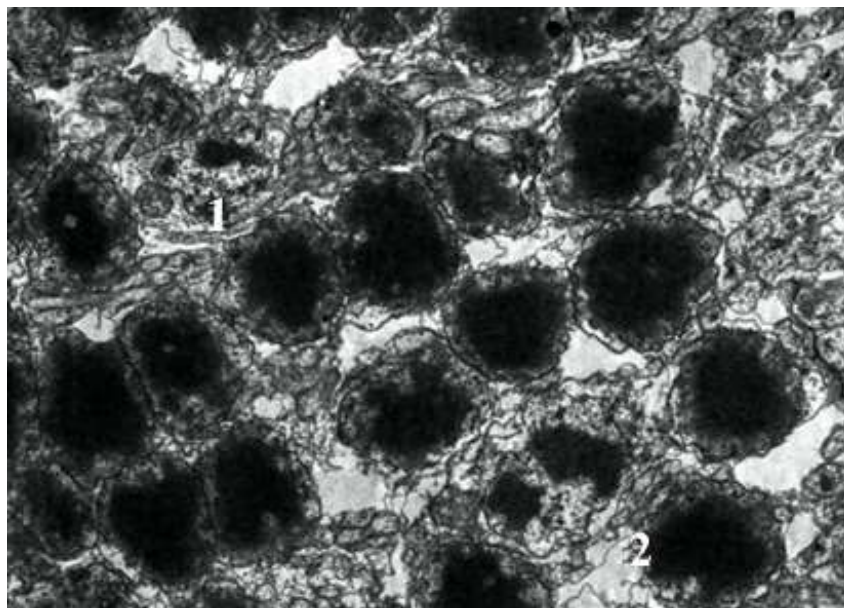
Умовні позначки: 1 – значна кількість фагосом з осміофільним вмістом в цитоплазмі ПЕ; 2 – деструкція та розшарування апікальних ворсинок.

Рисунок 5.63 – Ультраструктура сітківки ока щура за умов шеститижневого введення опіюду з подальшою чотиритижневою його відміною. Зб. х 3000

У ФРШ окремі зовнішні сегменти фоторецепторів розташовані нещільно, розвивається деструкція мембранних дисків. У внутрішніх сегментах фоторецепторів деструктивні зміни розвиваються в гранулярній ендоплазматичній сітці та в окремих мітохондріях, в яких відзначається набухання та просвітлення матриксу та вкорочення крист (рис. 5.64).

Зміни структурних компонентів ЗЯШ характеризуються просвітленням цитоплазми, каріопікнозом окремих ядер фоторецепторів та гіпертрофією відростків клітин Мюлера. Дисциркуляторні зміни у ВСШ проявляються гіперемією та перивазальними набряками. Мітохондрії дендритів набухлі, їх матрикс просвітлений, кристи вкорочені. Відзначається вогнищеве розпушення окремих синаптичних мембран.

У ВЯШ альтеративні зміни спостерігали в біполярних, амакринних клітинах, а також у відростках клітин Мюлера. Зокрема, цитоплазма біполярних клітин була просвітлена, набрякла, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, частина рибосом зазнає деструкції.

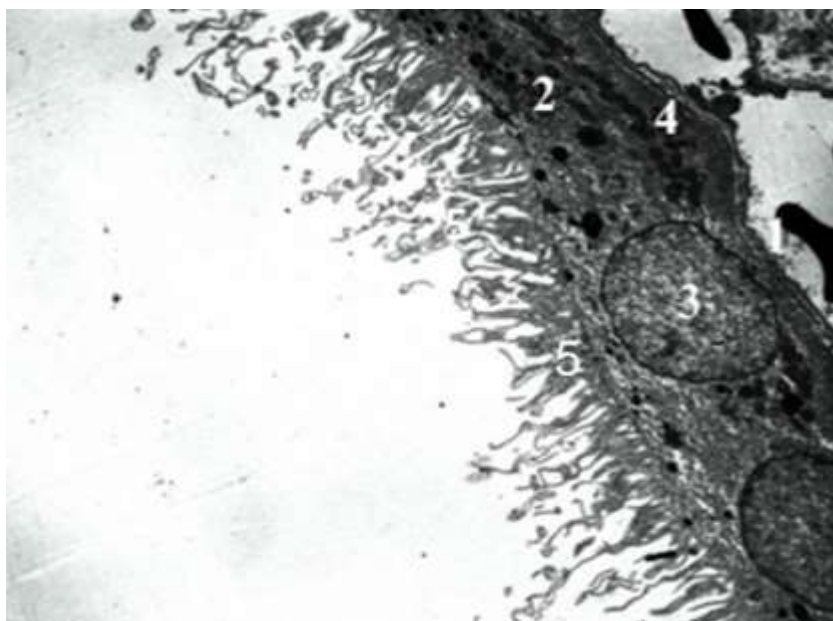


Умовні позначки: 1 – ядра фоторецепторних клітин; 2 – інвагінації каріолеми та просвітлення цитоплазми в ділянці перинуклеарної зони.

Рисунок 5.64 – Ультраструктура сітківки ока щура за умов шеститижневого введення опію з подальшою чотиритижневою його відміною. Зб. х 1900

Ядра окремих біполярних клітин зменшені в об'ємі, пікнотичні, переповнені інтенсивноконденсованим хроматином. Пікнотичні зміни виявлено також в окремих ядрах амакринних клітин. Дисциркуляторні зміни у ВЯШ проявляються переповненням дрібних артерій та вен, а також капілярів еритроцитами, нагромадженням трансудату навколо судин. Зазначені дисциркуляторні зміни супроводжуються набуханням аксоплазми аксонів, руйнуванням окремих синаптичних міхурців та вогнищевим розпушенням пресинаптичних мембран. У ГШ спостерігали помірні дисциркуляторні зміни, зокрема гіперемію та периваскулярні набряки. Цитоплазма гангліонарних клітин просвітлена, набухла, відзначається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та деструкція рибосом. Цитоплазма внутрішніх відростків клітин Мюлера неоднорідна набухла та просвітлена. Також виявлено просвітлення аксоплазми аксонів гангліонарних клітин, локалізованих у НВШ.

Через *десять тижнів* експерименту у щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опію, з наступною його відміною та подальшою корекцією *пентоксифіліном* впродовж чотирьох тижнів, відзначали зменшення рівня дисциркуляторних змін і альтеративних процесів в пігментному епітелії та фоторецепторах. Також відзначали розвиток реактивних процесів гліальних елементів. При ультраструктурному дослідженні судинної оболонки виявили помірне збільшення просвітів судин (рис. 5.65) та набухання основної речовини мембрани Бруха.



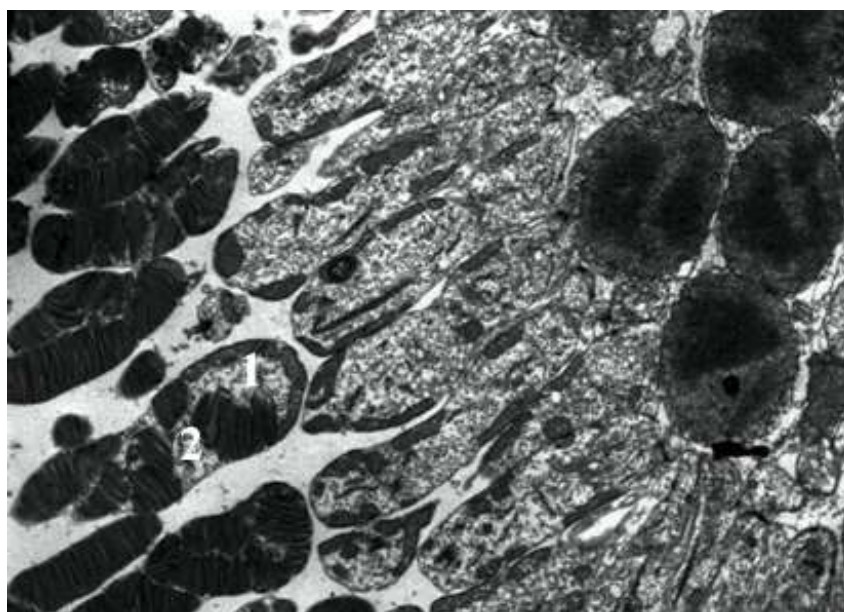
Умовні позначки: 1 – розширення судин хоріоїдеї; 2 – помірна кількість інтенсивноосміюфільних фагосом в цитоплазмі ПЕ; 3 – збережені ядра; 4 – значна кількість мітохондрій в базальній частині клітини; 5 – деструкція апікальних ворсинок.

Рисунок 5.65 – Ультраструктура сітківки ока щура за умов *шеститижневого* введення опію, з подальшою його відміною та корекцією *пентоксифіліном* впродовж чотирьох тижнів. Зб. x 1500

Фібрили колагенових волокон у ділянках набухання основної речовини мембрани Бруха розташовані хаотично. Більшість пігментних епітеліоцитів збережені. В цитоплазмі клітин ПШ візуалізована помірна кількість

інтенсивноосміюфільних фагосом (див. рис. 5.65), множинні каналці гладкої ендоплазматичної сітки. Ядра пігментного епітелію збережені, в базальній частині клітини локалізується значна кількість мітохондрій та чітко контуровані базальні складки плазмолеми. В окремих ядрах пігментних епітеліоцитів дещо збільшений вміст гетерохроматину.

В апікальних відділах цитоплазми ПЕ візуалізуються численні піноцитозні міхурці. Відзначається деструкція окремих апікальних ворсинок. Зв'язок між клітинами ПШ та зовнішніми сегментами фоторецепторів у більшості ділянок сітківки збережений. Зовнішні сегменти фоторецепторів розташовані впорядковано. Відзначається лише зміна архітекτονіки окремих мембранних дисків та їх нещільне розташування у окремих зовнішніх сегментах фоторецепторів (рис. 5.66).



Умовні позначки: 1 – зміна архітектоніки окремих мембранних дисків; 2 – нещільне розташування мембранних дисків у зовнішніх сегментах фоторецепторів.

Рисунок 5.66 – Ультраструктура сітківки ока щура за умов *шеститижневого* введення опіюїду, з подальшою його відміною та корекцією *пентоксифіліном* впродовж чотирьох тижнів. 36. x 2200

Місцями спостерігали деструкцію окремих мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів (рис. 5.67). Вузкий цитоплазматичний перешийок між зовнішнім та внутрішнім сегментами фоторецепторів збережений. Окремі мітохондрії внутрішніх сегментів фоторецепторів набухли, проте кристи мітохондрій збережені, чітко контуровані. Також у внутрішніх сегментах фоторецепторів візуалізуються збережені численні каналці гранулярної ендоплазматичної сітки з рибосомами на їх поверхні, гранули глікогену, мікротрубочки. В поодиноких фоторецепторах – просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів (рис. 5.67, 5.68).

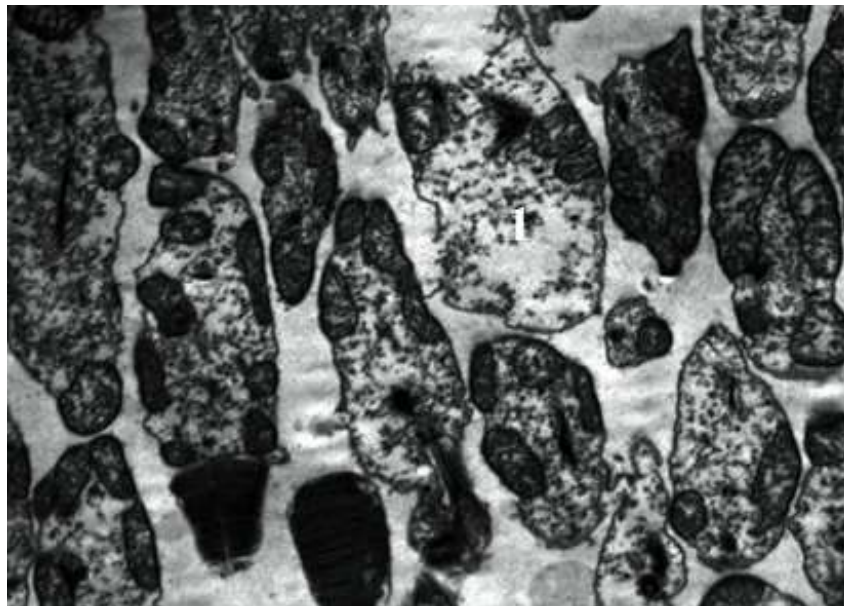


Умовні позначки: 1 – деструкція мембранних дисків фоторецепторів; 2 – просвітлення цитоплазми фоторецепторів.

Рисунок 5.67 – Ультраструктура сітківки ока щура за умов *шеститижневого* введення опію, з подальшою його відміною та корекцією *пентоксифіліном* впродовж чотирьох тижнів. Зб. х 4500

Осміофільна лінія зовнішньої гліальної мембрани чітко візуалізується. У ЗЯШ локалізовані ядра фоторецепторів, більшість з яких збережені. В окремих ядрах фоторецепторів наявні інвагінації каріолеми. Цитоплазма тіл

окремих фоторецепторів дещо просвітлена. Також відзначається гіпертрофія відростків клітин Мюлера.



Умовні позначки: 1 – набухання цитоплазми фоторецепторів.

Рисунок 5.68 – Ультраструктура сітківки ока щура за умов *шеститижневого* введення опію, з подальшою його відміною та корекцією *пентоксифіліном* впродовж чотирьох тижнів. Зб. х 4600

У ЗСШ переважна більшість синапсів збережені. У синаптичній зоні візуалізуються численні синаптичні везикули. Місцями розташування синаптичних везикул є неоднорідним. Пресинаптичні мембрани інтенсивноосміюфільні. Аксоплазма аксонів фоторецепторів місцями набухла, просвітлена. Відростки клітин Мюлера, які оточують аксони фоторецепторів гіпертрофовані та набухлі.

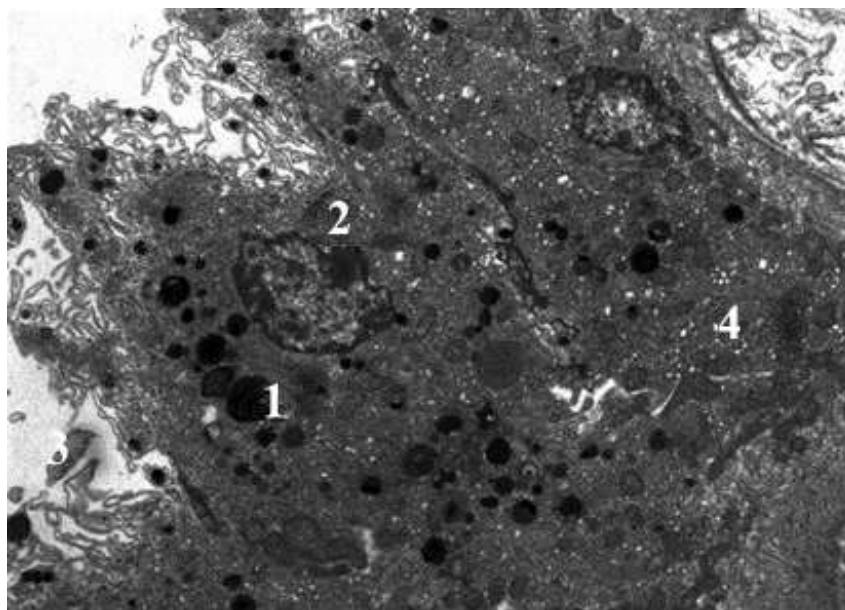
Дегенеративні зміни виявили також в окремих біполярних та амакринних нейронах. У той же час вираженого ураження горизонтальних клітин та клітин Мюлера не спостерігали. У біполярних клітинах відзначали набряк цитоплазми. У ядрах таких клітин збільшується кількість інтенсивноконденсованого хроматину. Також відзначається просвітлення

цитоплазми амакринних клітин, розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, деструкція окремих рибосом, набухання мітохондрій, просвітлення їх матриксу та вогнищеве руйнування крист. Окремі капіляри ВСШ мали незначно збільшені просвіти, у периферичних відділах цитоплазми ендотелію дещо збільшується кількість вакуоль. Також спостерігали просвітлення аксоплазми окремих аксонів. Більшість синаптичних міхурців та синаптичних мембран збережені. У окремих гангліонарних нейронах виявлено просвітлення цитоплазми та помірне розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки. Базальна мембрана астроцитів неоднорідно потовщена. У НВШ спостерігали незначне збільшення просвіту окремих капілярів, набухання та просвітлення цитоплазми олігодендроцитів, розширення каналців її гранулярної ендоплазматичної сітки. ВПМ збережена, містить поодинокі фібрили колагенових волокон та фрагменти цитоплазматичної мембрани променевих гліоцитів.

Через *десять тижнів* експерименту у щурів, яким впродовж *шести тижнів* вводили опіюїд, з наступним одночасним чотиритижневим введенням *пентоксифіліну*, виявили найбільш виражені та важкі структурні зміни, які характеризуються наростанням дисциркуляторних процесів, дегенеративними та некротичними змінами в пігментному епітелії, фоторецепторах, асоціативних нейронах, а також в гангліонарних нейронах.

Переважає більшість судин хоріоїдеї мала збільшені просвіти, переповнені еритроцитами. Перикапілярні ділянки просочені трансудатом. У капілярах реєструється розвиток стазу. Мембрана Бруха неоднорідно набухла унаслідок просякання трансудатом. У ділянках нагромадження трансудату фібрили колагенових волокон розташоввані розрізнено, неоднорідно набухлі. У клітинах ПШ виявлено розвиток досить виражених дегенеративних та некротичних процесів. У більшості пігментних епітеліоцитів в різних ділянках цитоплазми нагромаджена значна кількість

інтенсивноосміюфільних фагосом різного розміру. Апікальні мікрворсинки зазнають деструкції. У ядрах візуалізовані інвагінації каріолеми. Також спостерігається розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки (рис. 5.69).

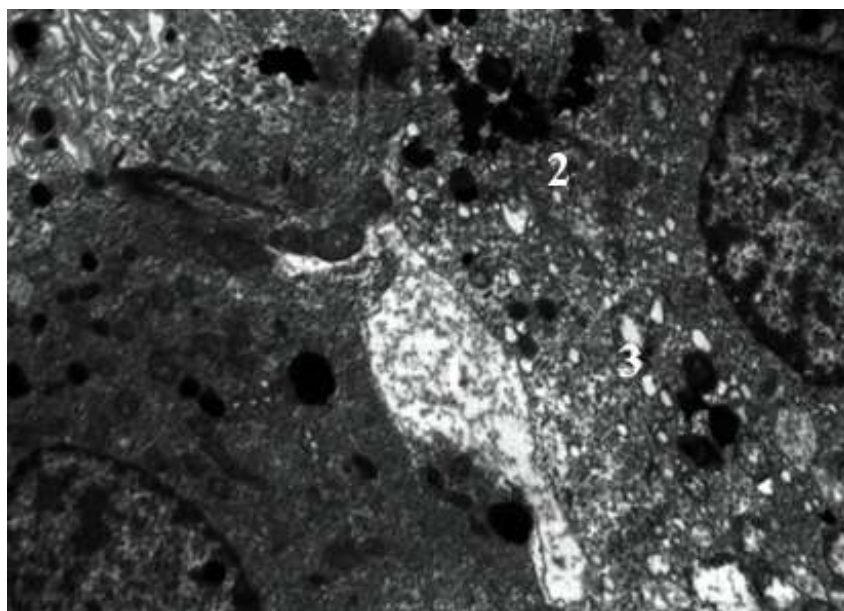


Умовні позначки: 1 – значна кількість фагосом в цитоплазми ПЕ; 2 – глибокі інвангінації каріолеми ядер; 3 – деструкція апікальних ворсинок; 4 – розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки.

Рисунок 5.69 – Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 2200

В епітеліальному пласті наявні клітини з неоднорідно просвітленою цитоплазмою, особливо поблизу бічних поверхонь клітин. Міжклітинні контакти в окремих пігментних епітеліоцитах зазнають деструкції, унаслідок цього клітини розташовуються нещільно, між клітинами нагромаджуються просвітлені осміюфільні маси, що мають зернистий вміст середньої електронної щільності. У таких ділянках цитоплазми базальна складчатість згладжується, каналці гладкої ендоплазматичної сітки неоднорідно

розширюються (рис. 5.70). Також спостерігали набухання мітохондрій, деструкцію їх крист та вакуолізацію матриксу.

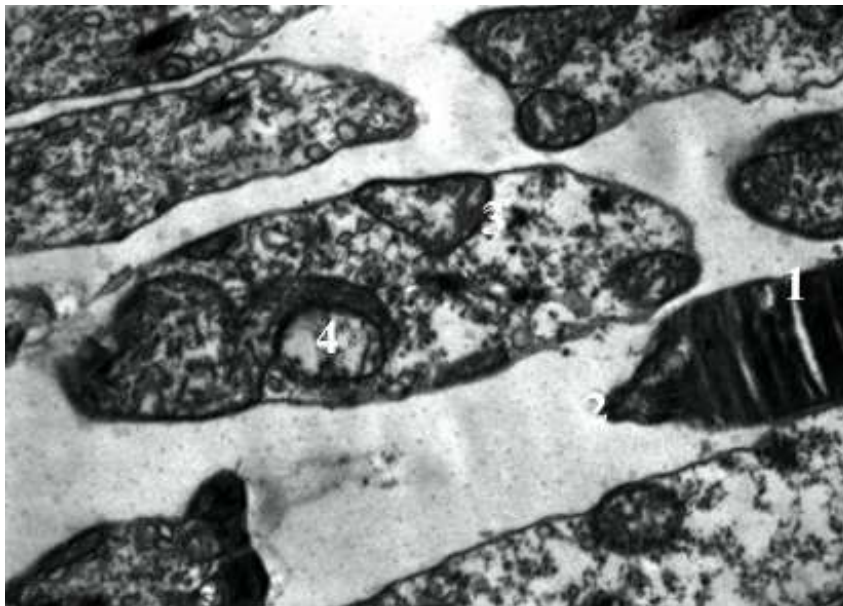


Умовні позначки: 1 – розширення міжклітинних проміжків; 2 – значна кількість фагосом в ПЕ; 3 – розширення каналців ендоплазматичної сітки.

Рисунок 5.70 – Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. x 3800

У деяких пігментних епітеліоцитах унаслідок розвитку некротичних змін ядра зменшуються в об'ємі, ущільнюються, переповнюються інтенсивноконденсованим хроматином. В окремих пігментних епітеліоцитах ядра не візуалізуються. У ФРШ розвиваються дегенеративні та некротичні зміни фоторецепторів, що характеризуються деструкцією значної кількості мембранних дисків, нещільним їх розташуванням, вакуолізацією зовнішніх сегментів фоторецепторів, деструкцією та руйнуванням вузького цитоплазматичного перешийку між зовнішнім та внутрішнім сегментами багатьох фоторецепторних клітин. Цитоплазма внутрішніх сегментів фоторецепторів набухла, відзначається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, деструкція рибосом. Мітохондрії внутрішнього

сегменту фоторецепторів виразно набухлі, їх кристи зруйновані, матрикс просвітлений (рис. 5. 71).

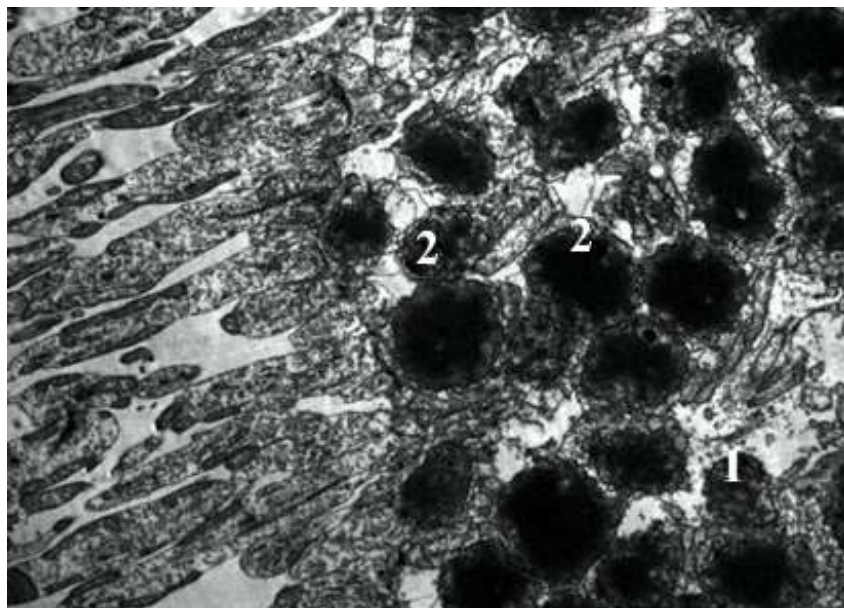


Умовні позначки: 1 – нещільно розташовані мембранні диски фоторецепторів; 2 – деструкція перешийку фоторецепторів; 3 – просвітлення цитоплазми фоторецепторів; 4 – деструкція крист.

Рисунок 5.71 – Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 7500

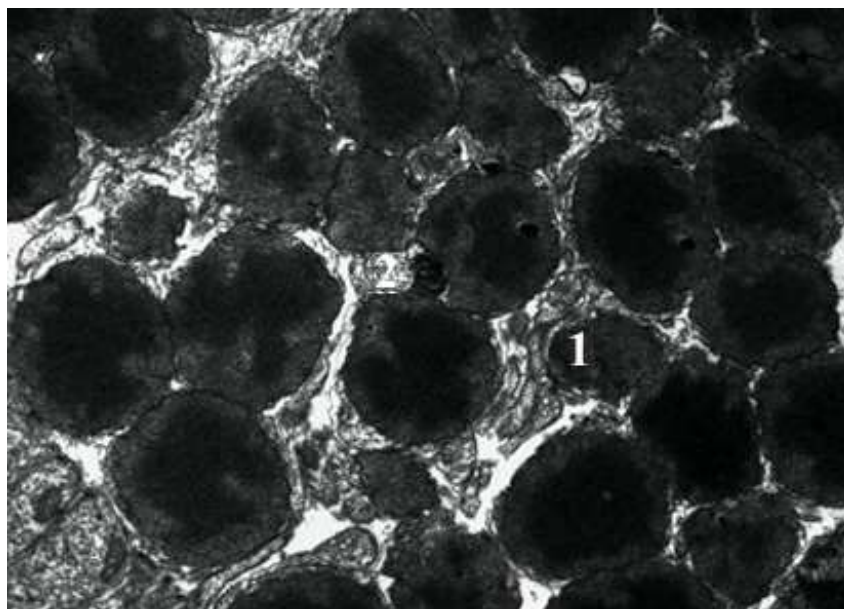
У ЗЯШ значна кількість ядер фоторецепторних клітин зменшені в об'ємі, пікнотичні, наповнені інтенсивноконденсованим хроматином, з нечіткими контурами каріолеми (рис. 5.72). Перинуклеарні ділянки цитоплазми просвітлені, набряклі, плазмалемма зазнає деструкції.

У ділянках деструкції відростки клітин Мюлера прилягають до поверхні деструктивно зміненої цитоплазматичної мембрани, з появою у таких ділянках інтенсивноосміофільних мієліноподібних нитчастих тілець (рис. 5.73). Унаслідок некротичних змін фоторецепторів ядра фоторецепторів розташовані нещільно. Без'ядерні ділянки ЗЯШ містять гіпертрофовані відростки клітин Мюлера.



Умовні позначки: 1 – зменшені ядра з інвагінаціями каріолеми; 2 – нещільне розташування ядер фоторецепторів у ЗЯШі.

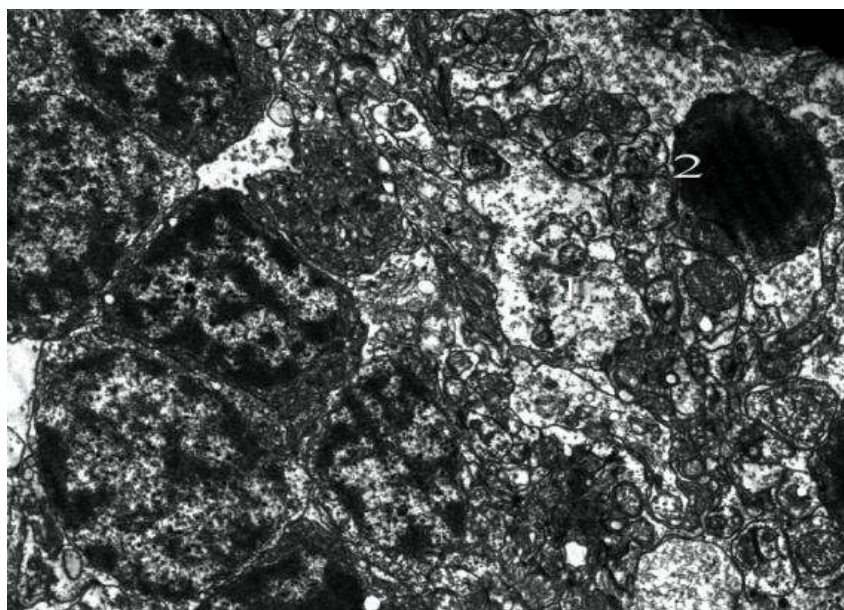
Рисунок 5.72 – Ультраструктура сітківки щура введення введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 1500



Умовні позначки: 1 – зменшені в об'ємі ядра фоторецепторів; 2 – мієліноподібні тільця в ділянках деструкції фоторецепторів.

Рисунок 5.73 – Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 3000

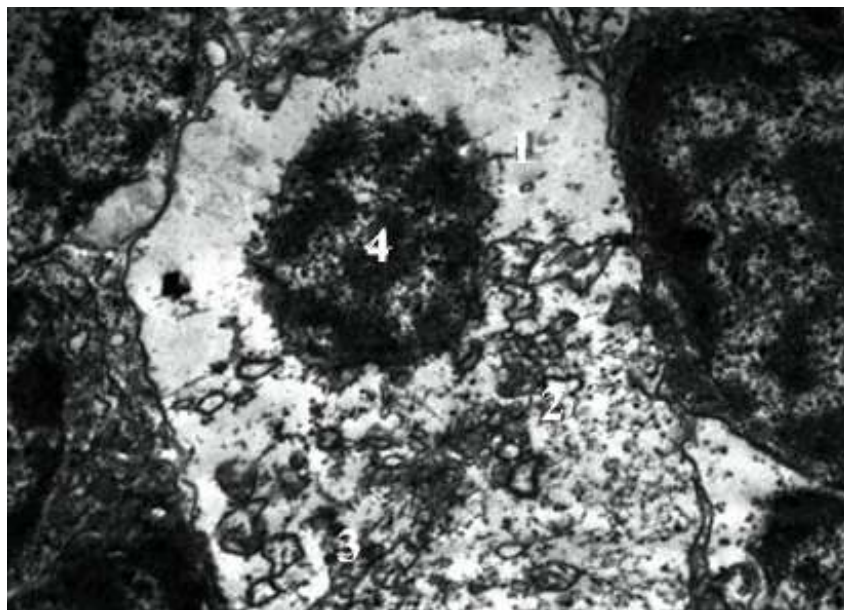
У ЗСШ значна кількість синапсів перебуває у стані дегенерації, що характеризується виразним набуханням аксоплазми аксонів, розпушенням синаптичних мембран, дезагрегацією синаптичних везикул, набуханням матриксу мітохондрій, просвітленням їх матриксу, деструкцією крист. Поодинокі синапси збережені. Також відзначається зміщення ядер фоторецепторних клітин до зовнішнього сітчастого шару (рис. 5.74).



Умовні позначки: 1 – просвітлення аксоплазми ЗСШ; 2 – транспозиція ядра фоторецепторної клітини до ЗСШ.

Рисунок 5.74 – Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 2200

У біполярних та амакринних клітинах ВЯШ розвиваються дегенеративні та некротичні зміни. Альтерація біполярних нейронів супроводжується просвітленням цитоплазми, розширенням каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, деструкцією окремих каналців та рибосом гранулярної ендоплазматичної сітки. Ядро в таких біполярних нейронах досить часто зменшується в об'ємі, ущільнюється, цитоплазма виразно просвітлена, поодинокі органелли розташовані розрізнено та хаотично (рис. 5.75).

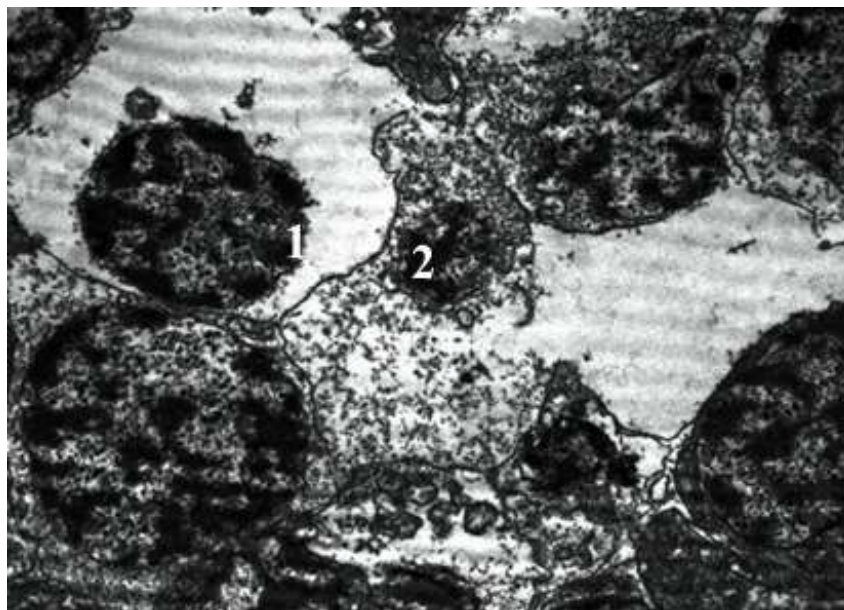


Умовні позначки: 1 – просвітлення цитоплазми біполярних клітин; 2 – розширення каналців гранулярної сітки; 3 – деструкція рибосом; 4 – каріопікноз.

Рисунок 5.75 – Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 4500

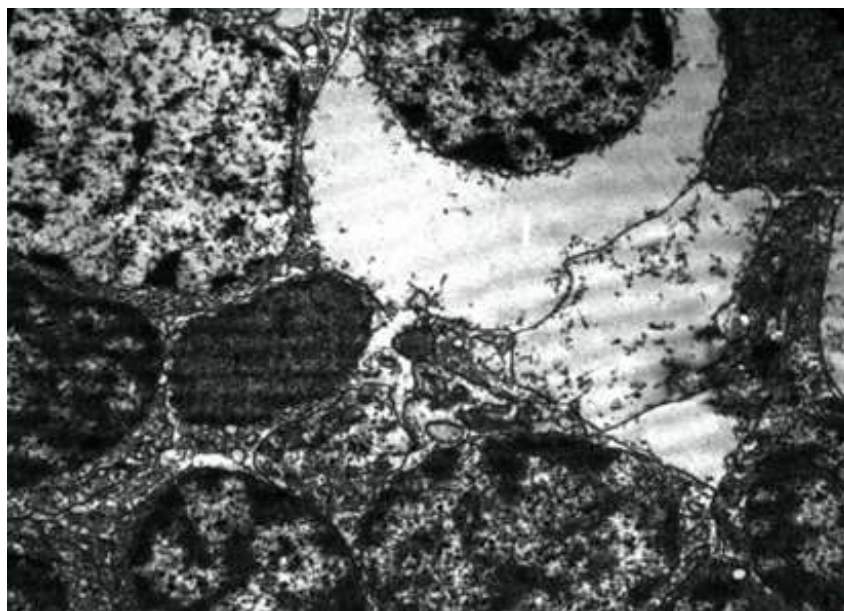
Також візуалізуються біполярні клітини, що містять фрагменти звужених інтенсивноосміофільних ядер неправильної форми, які локалізуються в неоднорідно просвітленій набухлій цитоплазмі з дрібнозернистим наповненням середньої електронної щільності (рис. 5.76).

В окремих біполярних нейронах – виразне просвітлення та набухання цитоплазми, повна деструкцію органелл (рис. 5.77). Також візуалізуються біполярні клітини із збереженими ядрами та помірно набряклою цитоплазмою. Цитоплазматичний матрикс горизонтальних клітин набухлий, просвітлений, відзначається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, неоднорідне розширення цистерн комплексу Гольджі. Мітохондрії набухлі, їх матрикс виразно просвітлений, більшість крист зруйнована. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені окремі рибосоми зруйновані (рис. 5.78).



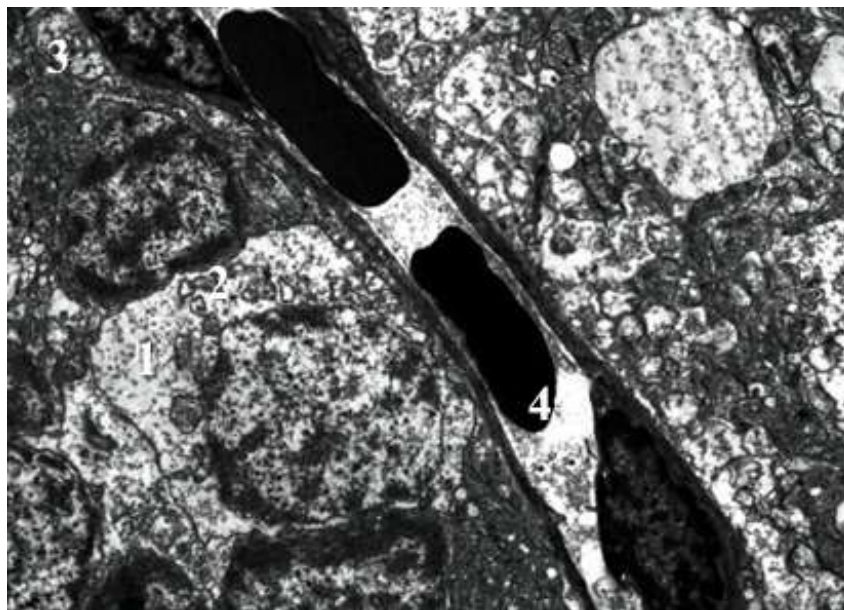
Умовні позначки: 1 – просвітлення цитоплазми та деструкція органелл біполярних клітин; 2 – фрагменти ядра біполярної клітини; 3 – некротичні зміни біполярних клітин.

Рисунок 5.76 – Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 3000



Умовні позначки: 1 – набухання, просвітлення цитоплазми та деструкція органелл біполярних клітин.

Рисунок 5.77 – Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 3000



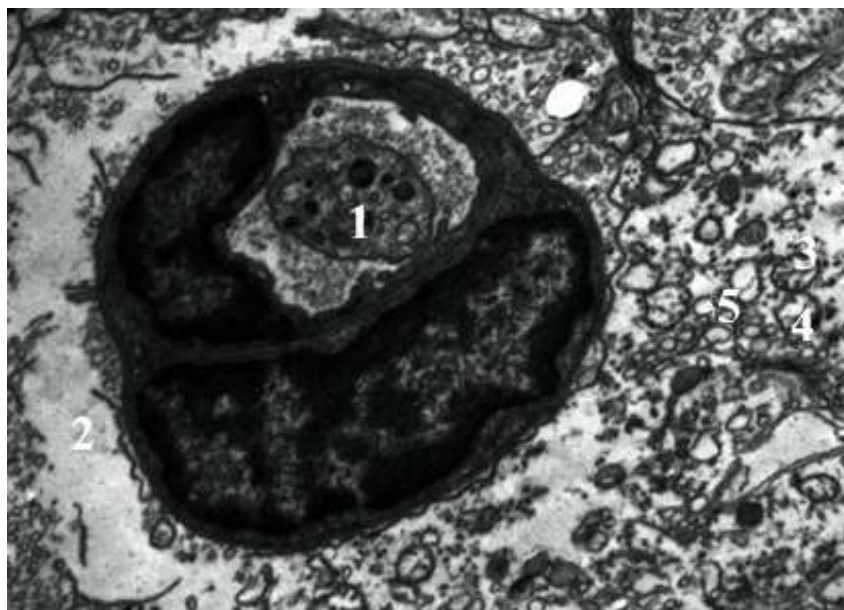
Умовні позначки: 1 – просвітлення цитоплазми горизонтальної клітини; 2 – розширення ендоплазматичної сітки; 3 – деструкція мітохондрій; 4 – еритроцити в просвіті капіляру ЗСШ.

Рисунок 5.78 – Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 2200

В амакринових клітинах також розвиваються дегенеративні та некротичні зміни. В клітинах Мюллера реєструються реактивні процеси у вигляді набухання, а місцями явища проліферації відростків. Окремі ядра клітин Мюллера пікнотичні. Виражені дисциркуляторні зміни спостерігаються у внутрішньому сітчастому шарі, які характеризуються розвитком гіперемії, стазу, периваскулярних набряків. Просвіти судин розширені, переповнені еритроцитами та плазмою крові.

В просвіті окремих капілярів візуалізуються тромбоцити. Виникають периваскулярні набряки, що характеризуються нагромадженням навколо судин електронносвітлих мас трансудату (рис. 5.79). Цитоплазма ендотелію гемокапілярів неоднорідно просвітлена, в окремих ендотеліюцитах вакуолізована. Відзначається розширення міжендотеліальних щілин. В ядрах ендотеліальних клітин збільшується вміст гетерохроматину.

Ультраструктурні зміни синапсів ВСШ характеризуються наростанням дегенеративних змін, що супроводжуються розпушенням синаптичних мембран та руйнуванням синаптичних міхурців. Мітохондрії, які локалізовані в аксоплазмі аксонів набухлі, з просвітленим та місцями вакуолізованим матриксом, значна кількість їх крист зруйнована (рис. 5.79).

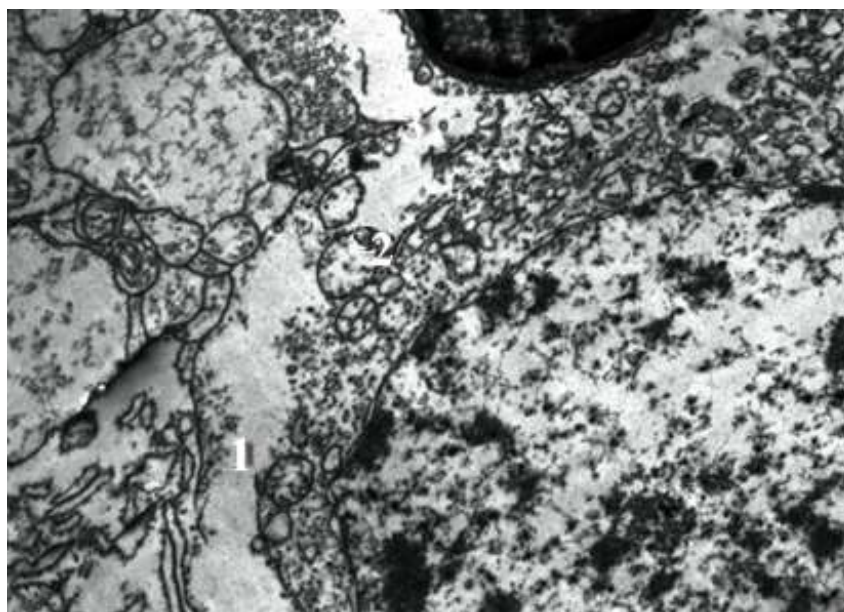


Умовні позначки: 1 – тромбоцит у просвіті капіляра ВСШ; 2 – периваскулярний набряк; 3 – набухання мітохондрій аксонів ВСШ;
4 – просвітлення матриксу мітохондрій; 5 – деструкція крист.

Рисунок 5.79 – Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 6000

У ГШ виявлено виражені структурні зміни гангліонарних клітин – набряк цитоплазми, набухання мітохондрій, просвітлення їх матриксу, деструкцію крист мітохондрій, фрагментацію цитоплазматичної мембрани, деструкцію каналців та рибосом гранулярної ендоплазматичної сітки (рис. 5.80). В деяких гангліонарних клітинах унаслідок деструкції органелл виявлено спустошення значних ділянок цитоплазми. В ядрах гангліонарних клітин зростає кількість інтенсивноосміофільного гетерохроматину,

з'являються інвагінації каріолеми. Унаслідок цього ядра окремих гангліонарних клітин набувають неправильної трикутної форми. Відростки клітин Мюлера гіпертрофовані, їх цитоплазма просвітлена, набрякла, вакуолізована, мітохондрії в таких ділянках містять просвітлений матрикс, каналці гладкої ендоплазматичної сітки розширені. Просвіт багатьох гемокапілярів ГШ виразно збільшений, переповнений агрегованими еритроцитами. Перикапілярні ділянки просочені транссудатом.



Умовні позначки: 1 – просвітлення цитоплазми гангліонарної клітини; 2 – набухання мітохондрій та деструкція крист; 3 – фрагментація цитоплазми гангліонарної клітини;

Рисунок 5.80 – Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 4500

У НВШ спостерігали аксональну дегенерацію аксонів гангліонарних клітин, а також дисциркуляторні зміни. Аксональна дегенерація проявлялась набуханням та вакуолізацією аксоплазми аксонів гангліонарних клітин, неоднорідним розширенням та вогнищевим руйнуванням цистерн комплексу Гольджі. Мітохондрії аксонів гангліонарних клітин набухші, їх матрикс

просвітлюється, кількість нейрофіламентів зменшується, а мікротрубочки зазнають деструкції, а в окремих аксонах лізуються. Більшість капілярів НВШ мають збільшені просвіти, переповнені еритроцитами. В ендотелії капілярів виявили різні структурні зміни. Цитоплазма одних ендотеліоцитів набухла, особливо в ядерній зоні та випиналась в просвіт капілярів, а в інших ендотеліальних клітинах цитоплазма неоднорідно ущільнена та звужена.

Перикапілярні простори просочені трансудатом. Також спостерігали гіпертрофію відростків клітин Мюлера, підвищення осміофільності цитоплазми олігодендроцитів, пікнотичні зміни окремих ядер олігодендроцитів. ВПМ неоднорідно набухла та потовщена, фібрили колагенових волокон розташовані хаотично.

5.4 Зміни гематологічних показників крові у щурів на фоні впливу налбуфіну, після його відміни та за умов корекції пентоксифіліном

За даними результатів *гематологічних* досліджень показників коагуляційного гемостазу крові щурів на *ранніх* термінах корекції експериментального опіюючого впливу встановлено динаміку зміни показників рівня протромбінового індексу, часу рекальцифікації, загального фібриногену, протромбінового часу, гемоглобіну, тромбоцитів та гематокриту (рис. 5.81-5.88, табл. 5.3-5.9).

В результаті проведеної корекції опіюючого впливу в проміжок 3, 4, 5 та 6 тижнів експерименту показники протромбінового індексу крові щурів у всіх підгрупах були більшими ніж значення контрольної групи і коливалися в межах значення протромбінового індексу загальної групи на цьому терміні, не маючи статистично достовірної різниці у порівнянні із ним. Мінімальним було значення протромбінового індексу у підгрупі «відміна+пентоксифілін» - 92.00 % , наблизившись таким чином майже до значення контрольної групи - 84.25 % (різниця не достовірна, $p = 0,23$) (рис. 5.81, табл. 5.3).

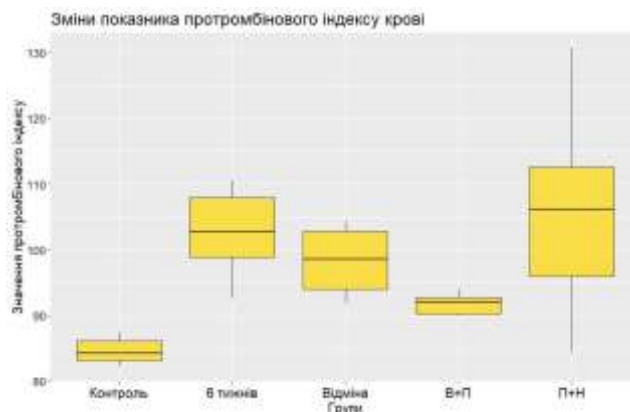


Рисунок 5.81 – Показник зміни протромбінового індексу при корекції впродовж 3, 4, 5 та 6-ти тижнів опіїдного впливу

Таблиця 5.3 – Показники протромбінового індексу крові щурів на 6-му тижні експерименту

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(6т)
Контроль	84.25 [83.19; 86.10]	82.30	87.50		
5 (6 тижнів введення налбуфіну)	102.70 [98.88; 107.95]	92.65	110.50	0.0000	
10 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	98.58 [94.03; 102.86]	91.89	104.25	0.0016	1.0000
14 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	92.00 [90.25; 92.75]	90.00	94.00	0.2304	0.0532
12 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	106.2 [96.02; 112.56]	84.49	130.65	0.0001	1.0000
Примітка. Me – медіана, 25% - перший квантиль, 75% - третій квантиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(6т) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 6 тижня.					

Тривалість часу рекальцифікації у всіх підгрупах 6 тижня експерименту були нижчими, ніж значення контрольної і загальної груп. Показники підгруп «пентоксифілін+налбуфін» та «відміни» були мінімальними і становили 18.00 та 28.00 с відповідно, що було достовірно менше показників контрольної групи та загальної групи 6 тижня. При цьому час рекальцифікації підгрупи «відміна+пентоксифілін» був наближеним до значення загальної групи і становив 36.00 с (рис. 5.82, табл. 5.4).

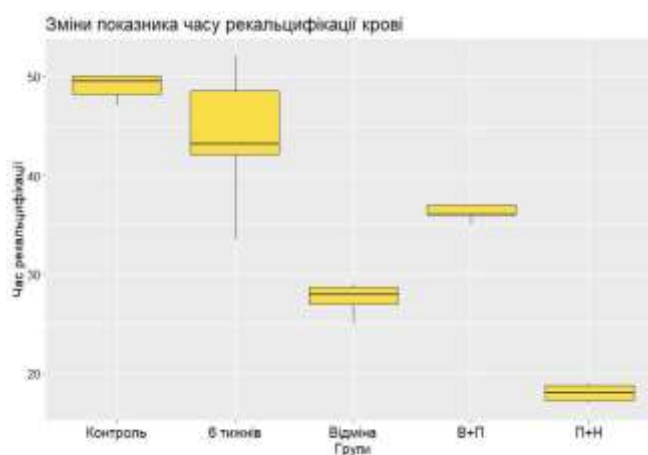


Рисунок 5.82 – Показник зміни часу рекальцифікації при корекції впродовж 3, 4, 5 та 6-ти тижнів опіоїдного впливу

Таблиця 5.4 – Показники часу рекальцифікації крові щурів на 6-му тижні експерименту

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(6т)
1	2	3	4	5	6
Контроль	49.50 [48.25; 50.00]	47.00	50.00		
5 (6 тижнів введення налбуфіну)	43.15 [42.09; 48.55]	33.55	52.03	0.3729	
10 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	28.00 [27.00; 28.75]	25.00	29.00	0.0001	0.0087

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5	6
14 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	36.00 [36.00; 37.00]	35.00	37.00	0.0429	0.3729
12 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	18.00 [17.25; 18.75]	17.00	19.00	0.0000	0.0000
Примітка. Me – медіана, 25 % – перший кuartиль, 75 % – третій кuartиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(6т) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 6 тижня.					

Показник загального фібриногену у підгрупах на 6 тижні дослідження коливався між групою контролю та загальною групою. Максимальним було значення підгрупи «пентоксифілін + налбуфін» – 2.37г /л. Однак і воно не досягало значення загальної групи (рис. 5.83, табл. 5.5).

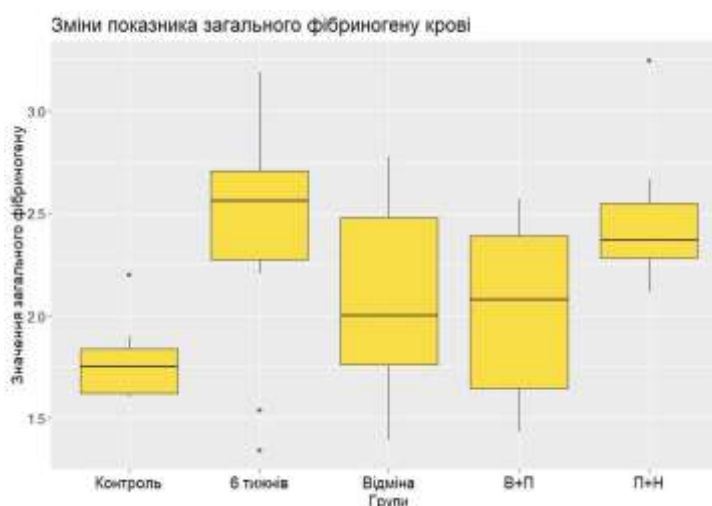


Рисунок 5.83 – Показник зміни загального фібриногену при корекції впродовж 3, 4, 5 та 6- ти тижнів опіоїдного впливу

Таблиця 5.5 – Показники загального фібриногену крові щурів на 6-му тижні експерименту

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(6т)
Контроль	1.75 [1.62; 1.84]	1.60	2.20		
5 (6 тижнів введення налбуфіну)	2.56 [2.27; 2.71]	1.34	3.19	0.0336	
10 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	2.00 [1.76; 2.48]	1.39	2.78	0.6739	0.6739
14 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	2.08 [1.65; 2.39]	1.43	2.57	0.7592	0.5528
12 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	2.37 [2.28; 2.55]	2.12	3.25	0.0277	1.0000
Примітка. Me – медіана, 25 % – перший квантиль, 75 % – третій квантиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(6т) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 6 тижня.					

Показник *протромбінового часу* крові щурів у підгрупах на 6 тижні залишався в межах значення протромбінового часу загальної групи і незначно коливався в межах від 13.41 сек% у групі «пентоксифілін+налбуфін» до максимального 15.00 сек% у підгрупі «відміна+пентоксифілін». Всі показники у підгрупах були достовірно меншими за його значення у контрольній групі та не були достовірно відмінними від значення у загальній групі (рис. 5.84, табл. 5.6).

Значення показника *гемоглобіну* у підгрупах «відміна» та «пентоксифілін+налбуфін» було значущо менше показника контрольної групи і наближеним до рівня загальної групи і становило 130.50 г/л та 111.59 г/л відповідно. В той же час рівень гемоглобіну підгрупи «відміна+пентоксифілін» на цьому терміні дослідження був максимально

наближеним до значення контрольної групи і становив 144.23 г /л (рис. 5.85, табл. 5.7).

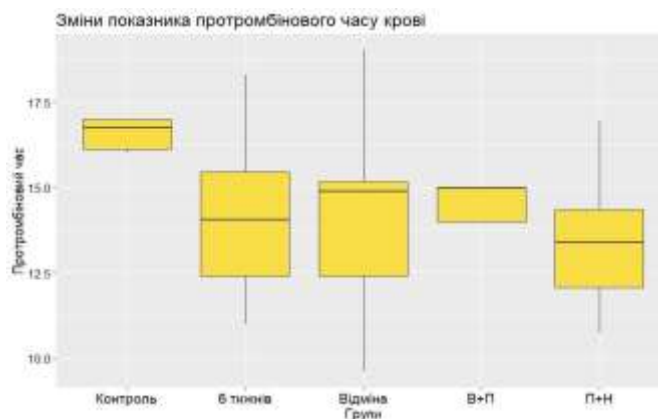


Рисунок 5.84 – Показник зміни протромбінового часу при корекції впродовж 3, 4, 5 та 6-ти тижнів опіоїдного впливу

Таблиця 5.6 – Показники протромбінового часу крові щурів на 6-му тижні експерименту

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(6т)
Контроль	16.76 [16.12; 17.00]	16.00	17.00		
5 (6 тижнів введення налбуфіну)	14.07 [12.40; 15.46]	11.02	18.32	0.0101	
10 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	14.90 [12.40; 15.18]	9.62	19.04	0.0145	1.0000
14 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	15.00 [14.00; 15.00]	14.00	15.00	0.0271	1.0000
12 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	13.41 [12.08; 14.34]	10.74	16.96	0.0015	1.0000

Примітка. Me – медіана, 25 % – перший кватиль, 75 % – третій кватиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(6т) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 6 тижня.

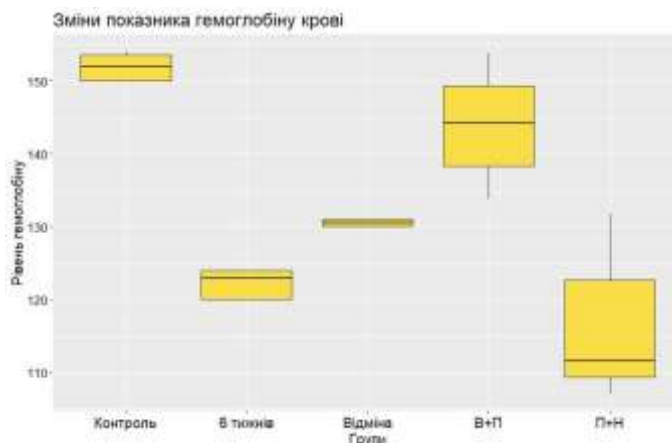


Рисунок 5.85 – Показник зміни гемоглобіну при корекції впродовж 3, 4, 5 та 6-ти тижнів опіїдного впливу

Таблиця 5.7 – Показники гемоглобіну крові щурів на 6-му тижні експерименту

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(6т)
Контроль	151.89 [150.00; 153.53]	150.00	154.00		
5 (6 тижнів введення налбуфіну)	123.00 [120.00; 124.00]	120.00	124.00	0.0000	
10 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	130.50 [130.00; 131.00]	130.00	131.00	0.0095	0.3101
14 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	144.23 [138.28; 149.34]	133.74	153.71	0.5505	0.0015
12 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	111.59 [109.38; 122.66]	107.07	131.76	0.0000	0.6670

Примітка. Me – медіана, 25 % – перший квантиль, 75 % – третій квантиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(6т) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 6 тижня.

Показник кількість *тромбоцитів* крові у підгрупах «відміна+ пентоксифілін» та «пентоксифілін + налбуфін» була наближена до показника контрольної групи і становила 158.00 % та 159.50 % відповідно (контрольна група 153.05 %, $p = 1$). Однак кількість тромбоцитів у підгрупі «відміна» становила 187.50 %, що було достовірно вище показника контрольної групи ($p < 0,001$) та дещо більше за показник загальної групи 6 тижня – 178.00 % ($p = 0,56$) (рис. 5.86, табл. 5.8).

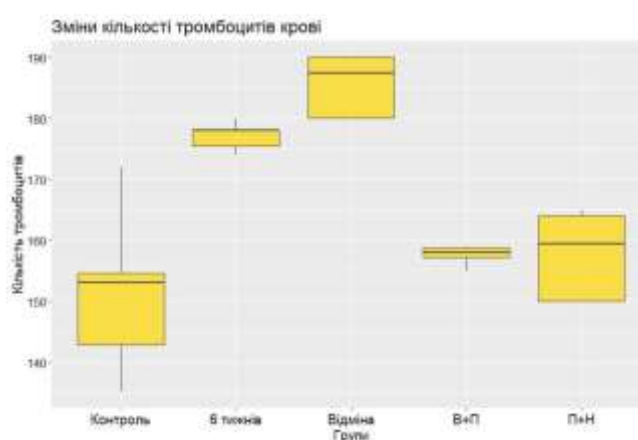


Рисунок 5.86 – Показник зміни тромбоцитів при корекції впродовж 3, 4, 5 та 6-ти тижнів опіоїдного впливу

Таблиця 5.8 – Показники кількості тромбоцитів крові щурів на 6-му тижні експерименту

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(6т)
1	2	3	4	5	6
Контроль	153.05 [142.91; 154.64]	135.25	172.07		
5 (6 тижнів введення налбуфіну)	178.00 [175.50; 178.00]	174.00	180.00	0.0014	
10 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	187.50 [180.00; 190.00]	180.00	190.00	0.0000	0.5607

Продовження таблиці 5.8

1	2	3	4	5	6
14 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	158.00 [157.25; 158.75]	155.00	159.00	1.0000	0.0288
12 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	159.50 [150.00; 164.00]	150.00	165.00	1.0000	0.0288

Примітка. Me – медіана, 25 % – перший квартиль, 75 % – третій квартиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(бт) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 6 тижня.

Значення *гематокриту* щурів у підгрупах «відміна+пентоксифілін» та «пентоксифілін+налбуфін» становило 38.00 % та 38.00 % відповідно і було близьким як до показника контрольної групи – 42.07 %, так і до показника загальної групи 6 тижня – 34.00 %. Значення гематокриту крові у щурів підгрупи «відміна» на цьому терміні було мінімальним серед підгруп, що порівнювалися і становило 27.50 %, що було достовірно менше показника контрольної групи ($p < 0,001$) (рис. 5.87, табл. 5.9).

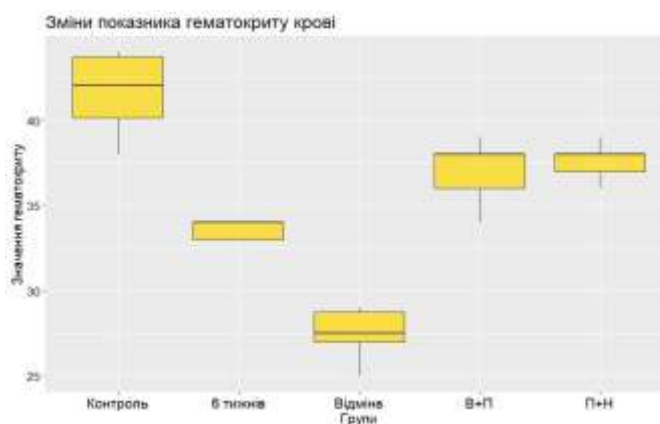


Рисунок 5.87 – Показник зміни гематокриту при корекції впродовж 3, 4, 5 та 6-ти тижнів опіоїдного впливу

Таблиця 5.9 – Показники гематокриту крові щурів на 6-му тижні експерименту

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(6т)
Контроль	42.07 [40.13; 43.75]	38.00	44.00		
5 (6 тижнів введення налбуфіну)	34.00 [33.00; 34.00]	33.00	34.00	0.0001	
10 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з подаль- шою відміною на 4 тижні)	27.50 [27.00; 28.75]	25.00	29.00	0.0000	0.2237
14 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	38.00 [36.00; 38.00]	34.00	39.00	0.1260	0.1260
12 підгрупа 6 тижнів (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	38.00 [37.00; 38.00]	36.00	39.00	0.1260	0.1004
Примітка. Me – медіана, 25% - перший квантиль, 75% - третій квантиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(6т) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 6 тижня.					

З метою порівняння в динаміці експерименту зміни всіх показників крові піддослідних тварин, ми побудували лінійний графік значення десятичних логарифмів медіан показників (рис. 5.88).

На підставі даних, отриманих в результаті проведених гематологічних досліджень показників коагуляційного гемостазу крові щурів на *пізніх* термінах корекції експериментального опіоїдного впливу встановлено динаміку зміни показників рівня протромбінового індексу, часу рекальцифікації, загального фібриногену, протромбінового часу, гемоглобіну, тромбоцитів та гематокриту (рис. 5.89-5.96; табл. 5.10-5.16).

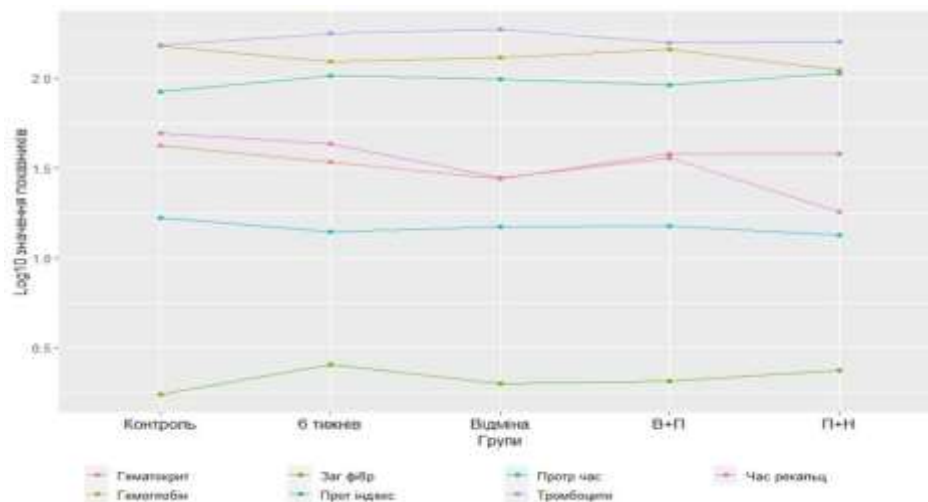


Рисунок 5.88 – Узагальнення динаміки зміни показників крові при корекції впродовж 3, 4, 5 та 6-ти тижнів опіоїдного впливу

В результаті проведеної корекції в проміжок 7, 8, 9 та 10 тижнів опіоїдного впливу показники *протромбінового індексу* крові щурів всіх підгруп на 10 тижні були достовірно більшими ніж значення контрольної групи і незначно коливалися від 97.38 % у підгрупі «пентоксифілін+налбуфін» до 99.50 % у підгрупі «відміна». Такі показники були максимально наближені до показника протромбінового індексу крові у тварин загальної підгрупи 10 тижня, яке становило 99.00 %, не маючи статистично достовірної різниці у порівнянні із ним (рис. 5.89, табл. 5.10).

Показники *часу рекальцифікації* у підгрупах тварин «відміна» та «пентоксифілін+налбуфін» на 10 тижні експерименту були максимально наближені до значення цього показника у тварин загальної підгрупи і становили 26.50 с. та 15.00 с відповідно. Значення часу рекальцифікації у підгрупі «відміна+пентоксифілін» становило 45.94 с, що було достовірно більше як значення цього показника у інших підгрупах, так і у загальній групі тварин на 10 тижні. При цьому цей показник був наближеним до значення часу рекальцифікації тварин контрольної групи (49.50 с., $p = 0,46$) (рис. 5.90, табл. 5.11).

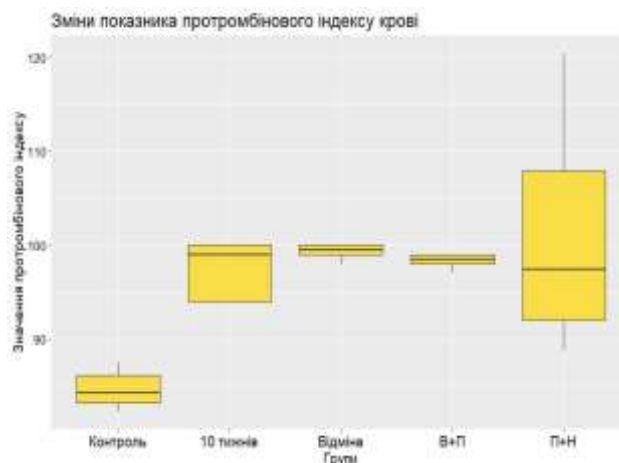


Рисунок 5.89. Показник зміни протромбінового індексу при корекції впродовж 7, 8, 9 та 10- ти тижнів опіоїдного впливу

Таблиця 5.10 – Показники протромбінового індексу крові щурів на 10-му тижні експерименту.

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(10г)
Контроль	84.25 [83.19; 86.10]	82.30	87.50		
7 (10 тижнів введення налбуфіну)	99.00 [94.00; 100.00]	94.00	100.00	0.0015	
11 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	99.50 [99.00; 100.00]	98.00	100.00	0.0000	1.0000
15 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	98.50 [98.00; 99.00]	97.00	99.00	0.0040	1.0000
13 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	97.38 [91.99; 107.93]	88.84	120.39	0.0027	1.0000
Примітка. Me – медіана, 25 % – перший кватиль, 75 % – третій кватиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(бт) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 10 тижня.					

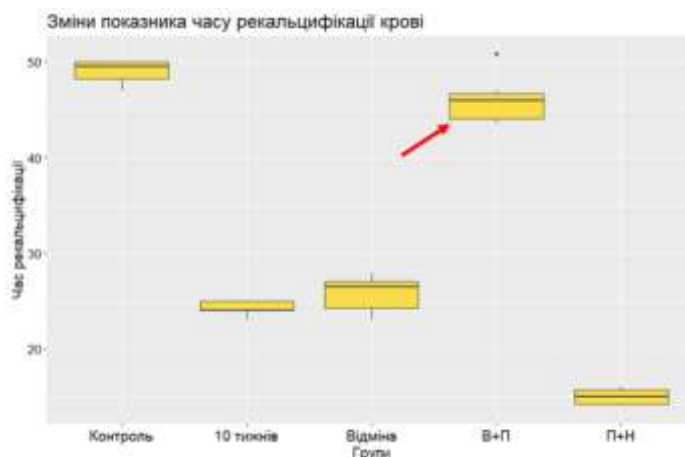


Рисунок 5.90 – Показник зміни часу рекальцифікації при корекції впродовж 7, 8, 9 та 10-ти тижнів опіодного впливу

Таблиця 5.11 – Показники часу рекальцифікації крові щурів на 10-му тижні експерименту.

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(6т)
Контроль	49.50 [48.25; 50.00]	47.00	50.00		
7 (10 тижнів введення налбуфіну)	24.00 [24.00; 25.00]	23.00	25.00	0.0005	
11 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	26.50 [24.25; 27.00]	23.00	28.00	0.0061	0.4889
15 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	45.94 [44.05; 46.70]	43.49	50.83	0.4607	0.0287
13 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	15.00 [14.25; 15.75]	14.00	16.00	0.0000	0.1498

Примітка. Me – медіана, 25 % – перший кватиль, 75 % – третій кватиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(6т) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 10 тижня.

Динаміка у підгрупах показника *загального фібриногену* на 10 тижні експерименту була подібною до такої у більшості біохімічних показників. У підгрупі «відміна+пентоксифілін» рівень загального фібриногену у крові тварин становив 2.00г /л, що було максимально наближено до показника контрольної групи 1.75 г/л і не мало статистичної значущості різниці ($p = 0,31$). У підгрупі «пентоксифілін + налбуфін » рівень загального фібриногену крові становив 2.23 г/л, а у підгрупі «відміна» він був найбільшим серед усіх підгруп цього терміну і становив 2.80г/л. Таке збільшення у порівнянні із контрольною групою було підтверджено статистично ($p < 0,01$) (рис. 5.91, табл. 5.12).

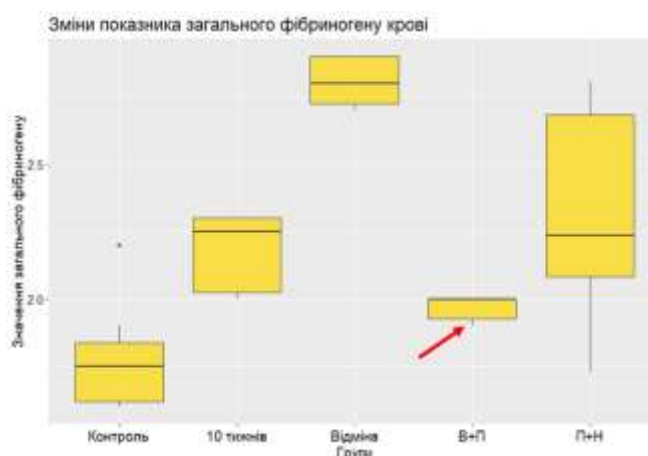


Рисунок 5.91 – Показник зміни загального фібриногену при корекції впродовж 7, 8, 9 та 10-ти тижнів опіоїдного впливу

Динаміка у підгрупах показника *протромбінового часу* на 10 тижні також була подібною до такої у більшості біохімічних показників. Так, у підгрупі «відміна+пентоксифілін» цей показник становив 14.50, що було найбільшим серед усіх підгруп на цьому терміні і статистично не відрізнялося від показника контрольної групи (16.76 сек.%). У той же час цей показник у підгрупах «пентоксифілін+налбуфін» та «відміна» становив 12.00 сек.% та 12.85 сек.% відповідно, що було достовірно менше показника контрольної групи (рис. 5.92, табл. 5.13).

Таблиця 5.12 – Показники загального фібриногену крові щурів на 10-му тижні експерименту

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(6т)
Контроль	1.75 [1.62; 1.84]	1.60	2.20		
7 (10 тижнів введення налбуфіну)	2.25 [2.03; 2.30]	2.00	2.30	0.0167	
11 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	2.80 [2.73; 2.90]	2.70	2.90	0.0000	0.0686
15 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	2.00 [1.93; 2.00]	1.90	2.00	0.3162	0.3162
13 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	2.23 [2.08; 2.68]	1.73	2.81	0.0073	0.7813

Примітка. Me – медіана, 25 % – перший квартиль, 75 % – третій квартиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(6т) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 10 тижня.

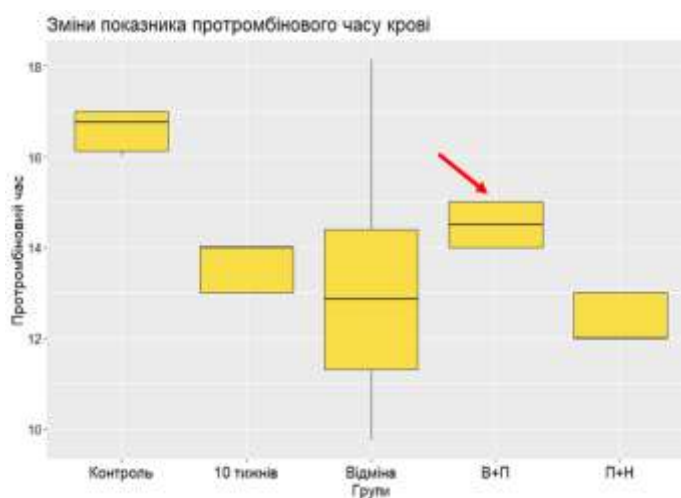


Рисунок 5.92 – Показник зміни протромбінового часу при корекції впродовж 7, 8, 9 та 10-ти тижнів опіодного впливу

Таблиця 5.13 – Показники протромбінового часу крові щурів на 10-му тижні експерименту

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(6т)
Контроль	16.76 [16.12; 17.00]	16.00	17.00		
7 (10 тижнів введення налбуфіну)	14.00 [13.00; 14.00]	13.00	14.00	0.0062	
11 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	12.85 [11.31; 14.39]	9.75	18.14	0.0002	0.7058
15 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	14.50 [14.00; 15.00]	14.00	15.00	0.2648	0.4630
13 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	12.00 [12.00; 13.00]	12.00	13.00	0.0000	0.2803
Примітка. Me – медіана, 25 % – перший квантиль, 75 % – третій квантиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(6т) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 10 тижня.					

Подібно до інших показників, значення *гемоглобіну* крові у підгрупах 10 тижня найближчим до значення контрольної групи було у підгрупі «відміна +пентоксифілін» – 130.50 г/л (контрольна група 151.89 г/л), різниця не достовірна, $p = 0,35$. У інших підгрупах показник гемоглобіну був достовірно нижчим і становив 119.00 г/л у підгрупі «пентоксифілін +налбуфін» та 124.00 г/л у підгрупі «відміна». Зауважимо, що показник гемоглобіну у цих підгрупах був наближеним до значення загальної групи 10 тижня, який становив 118.87 г/л (рис. 5.93, табл. 5.14).

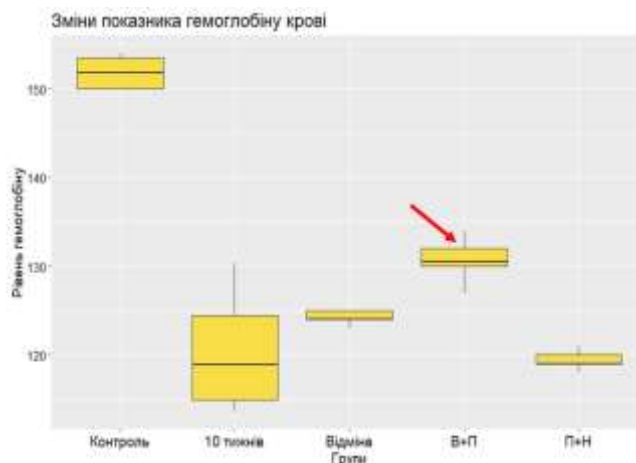


Рисунок 5.93 – Показник зміни гемоглобіну при корекції впродовж 7, 8, 9 та 10-ти тижнів опіоїдного впливу

Таблиця 5.14 – Показники гемоглобіну крові щурів на 10-му тижні експерименту

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(6т)
Контроль	151.89 [150.00; 153.53]	150.00	154.00		
7 (10 тижнів введення налбуфіну)	118.87 [114.94; 124.43]	113.64	130.34	0.0000	
11 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	124.00 [124.00; 125.00]	123.00	125.00	0.0042	0.4004
15 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	130.50 [130.00; 132.00]	127.00	134.00	0.3478	0.0088
13 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	119.00 [119.00; 120.00]	118.00	121.00	0.0000	0.6496

Примітка. Me – медіана, 25% – перший кuartиль, 75% – третій кuartиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(6т) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 10 тижня.

Серед підгруп 10 тижня експерименту найменшою кількістю *тромбоцитів* була у підгрупі «відміна+пентоксифілін» – 177.00 ‰. Як і інші показники крові, це значення було наближеним до контрольної групи і не мало достовірної різниці у порівнянні із нею (контрольна група 153.05 ‰, $p = 0,24$). У інших підгрупах кількість тромбоцитів була достовірно більшою за показник контрольної групи і становила 196.50‰ у підгрупі «пентоксифілін+ налбуфін» та 209.50‰ у підгрупі «відміна». Ці показники також були наближеними до кількості тромбоцитів загальної групи 10 тижня – 213.00 ‰ (рис. 5.94, табл. 5.15).

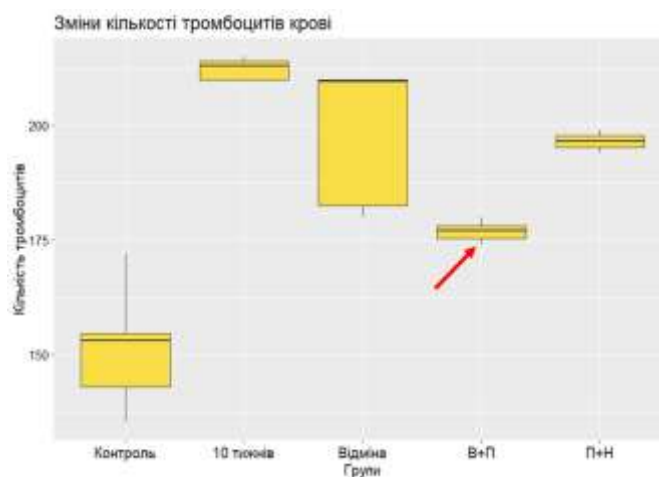


Рисунок 5.94 – Показник зміни тромбоцитів при корекції впродовж 7, 8, 9 та 10- ти тижнів опіюданого впливу

Таблиця 5.15 – Показники кількості тромбоцитів крові щурів на 10-му тижні експерименту

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(6т)
1	2	3	4	5	6
Контроль	153.05 [142.91; 154.64]	135.25	172.07		
7 (10 тижнів введення налбуфіну)	213.00 [210.00; 214.00]	210.00	215.00	0.0000	

Продовження таблиці 5.15

1	2	3	4	5	6
11 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	209.50 [182.50; 210.00]	180.00	210.00	0.0003	0.1844
15 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	177.00 [175.25; 178.00]	174.00	180.00	0.2365	0.0001
13 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	196.50 [195.25; 197.75]	194.00	199.00	0.0015	0.1048
Примітка. Ме – медіана, 25% – перший квартиль, 75% – третій квартиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(бт) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 10 тижня.					

Показник *гематокриту* крові у щурів підгрупи «відміна+пентоксифілін» був наближеним до показника контрольної групи і становив 44.00 (контрольна група 42.07 %, $p = 0,54$). При цьому рівень гематокриту у інших підгрупах були достовірно менше значення цього показника у контрольній групі – 25.00 % у підгрупі «пентоксифілін+налбуфін» та 33.50% у підгрупі «відміна» відповідно. У цих підгрупах рівень гематокриту був наближеним до значення цього показника у тварин загальної групи 10 тижня – 27.00 % (рис. 5.95, табл. 5.16).

Більшість показників на цьому терміні у підгрупі «відміна+пентоксифілін» мали тенденцію до наближення до значення контрольної групи. У решти підгруп значення були наближені до таких у тварин загальної групи 10 тижня. З метою порівняння в динаміці експерименту зміни всіх показників крові піддослідних тварин, ми побудували лінійний графік значення десятичних логарифмів медіан показників (рис. 5.96).

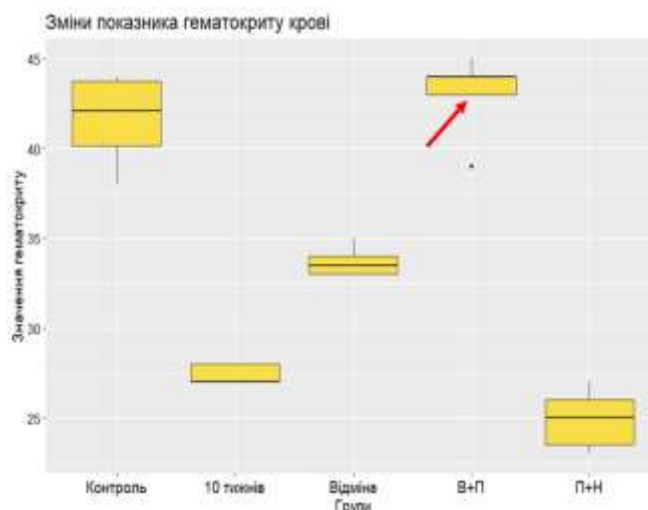


Рисунок 5.95 – Показник зміни гематокриту при корекції впродовж 7, 8, 9 та 10-ти тижнів опіїдного впливу

Таблиця 5.16 – Показники гематокриту крові щурів на 10-му тижні експерименту

Групи	Me [25%; 75%]	Min	Max	p(K)	p(6т)
Контроль	42.07 [40.13; 43.75]	38.00	44.00		
7 (10 тижнів введення налбуфіну)	27.00 [27.00; 28.00]	27.00	28.00	0.0019	
11 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні)	33.50 [33.00; 34.00]	33.00	35.00	0.1805	0.3071
15 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	44.00 [43.00; 44.00]	39.00	45.00	0.5376	0.0002
13 підгрупа 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну)	25.00 [23.50; 26.00]	23.00	27.00	0.0000	0.3501

Примітка. Me – медіана, 25% – перший квантиль, 75% – третій квантиль, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, p(K) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із контрольною групою, p(6т) – точне значення p за результатами апостеріорного тесту Дана при порівнянні із загальною групою 10 тижня.

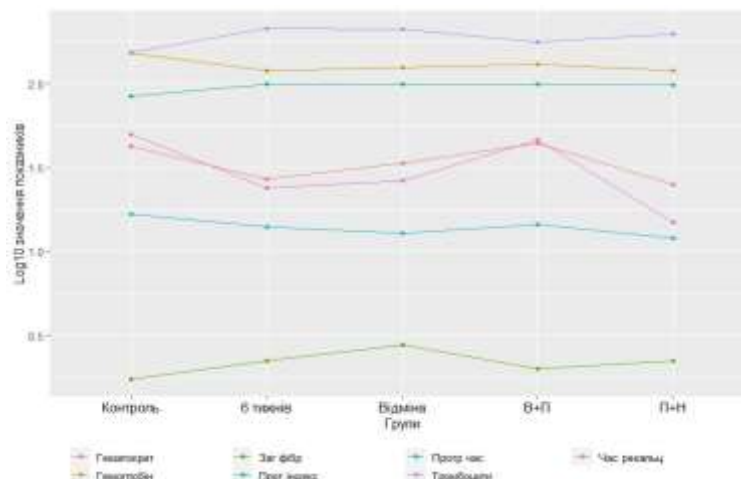


Рисунок 5.96 – Узагальнення динаміки зміни показників крові при корекції впродовж 7, 8, 9 та 10-ти тижнів опіїдного впливу

5.5 Зміни біохімічних показників крові у щура за умов впливу налбуфіну, після його відміни та за умов корекції пентоксифіліном

На підставі даних, отриманих в результаті проведених *біохімічних* досліджень показників оксидативного стресу крові щурів на ранніх термінах корекції експериментального опіїдного впливу встановлено динаміку зміни рівня показників МДА, ДК та ЦП.

В результаті корекції проведеної в проміжок 3, 4, 5 та 6 тижні опіїдного впливу значення показника крові МДА на 6 тижні було максимальним у підгрупі «налбуфін+пентоксифілін» і становило $(6,39 \pm 0,41)$ нмоль/*t*, що було на 35,33 % більше значення контрольної групи, наближаючись, таким чином, за відносною різницею до групи тварин, яким 10 тижнів вводили налбуфін. У підгрупі відміни показник не мав суттєвої різниці у порівнянні із групою 6 тижня, а у підгрупі «відміна+пентоксифілін» – мав позитивну динаміку лише в порівнянні із підгрупою «налбуфін+пентоксифілін».

Значення показника ДК підгрупи «відміна+ пентоксифілін» мали більші коливання у порівнянні із малоновим діальдегідом – середнє значення

становило $(41,52 \pm 1,36)$ нмоль/л, що було фактично на рівні значення контрольної групи – $(41,06 \pm 1,63)$ нмоль/л. У підгрупі «відміна» показник дієнових кон'югатів не мав значної різниці у порівнянні із групою 6 тижня, а у підгрупі «налбуфін+пентоксифілін» був більшим за значення цього показника у групі 6 тижня і становив $(46,46 \pm 1,59)$ нмоль/г (контроль – $(40,47 \pm 2,57)$ нмоль/л, $p < 0,05$). Найменше значення середнього показника у ЦП спостерігалось у підгрупі «налбуфін+пентоксифілін» – $(256,00 \pm 4,06)$ мг/л, це складало 14,02 % різниці у порівнянні із контрольною групою та 9,30 % орівняно із групою 6 тижня. В той же час у підгрупі «відміна+пентоксифілін» значення церулоплазміну зросло до $(287,50 \pm 8,05)$ мг/л, що наблизилося до такого у групі контрольних тварин – $(294,28 \pm 9,13)$ мг/л ($p = 0,61$) і не мало статистично достовірної різниці при порівнянні (табл. 5.16; рис. 5.97–5.99).

Таблиця 5.16 – Порівняння біохімічних показників крові після 6-х тижнів експерименту

Група	Показник		
	Малоновий діальдегід нмоль/г	Дієнові кон'югати нмоль/г	Церулоплазмін мг/л
Інтактні	$4,82 \pm 0,18$	$41,45 \pm 0,03$	$297,30 \pm 10,51$
6-й тиждень	$5,57 \pm 0,26$	$43,69 \pm 1,68$	$275,30 \pm 3,95$
6-й т. КВ	$5,80 \pm 0,31$	$44,28 \pm 2,98$	$275,70 \pm 5,64$
6-й т. КП	$6,39 \pm 0,41$	$46,46 \pm 1,59$	$256,00 \pm 4,06$
6-й т. КВП	$5,70 \pm 0,36$	$41,52 \pm 1,36$	$287,50 \pm 8,05$

Примітка. 6-й тиждень – група із 6-ти тижневим введенням налбуфіну, 6-й т. КВ – підгрупа із 2-тижневим введенням опіюїду з подальшою відміною на 4 тижні, 6-й т. КП – підгрупа із 2-тижневим введенням опіюїду з подальшим приєднанням пентоксифіліну на 4- тижні, 6-й т. КВП – підгрупа із 2-тижневим введенням опіюїду з подальшою відміною та приєднанням пентоксифіліну на 4 тижні.

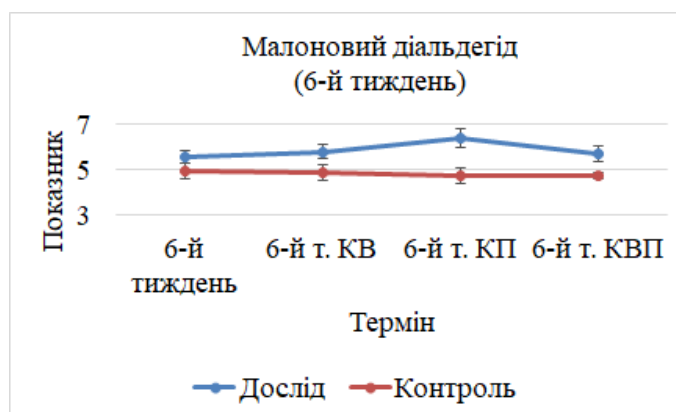


Рисунок 5.97 – Зміна показника малонового діальдегіду крові щурів дослідної та контрольної груп протягом експерименту при корекції. 6-й тиждень – група із 6-ти тижневим введенням налбуфіну, 6-й т. КВ – група із 2-тижневим введенням опіюду з подальшою відміною на 4 тижні, 6-й т. КП – група із 2-тижневим введенням опіюду з подальшим приєднанням пентоксифіліну на 4 тижні, 6-й т. КВП – група із 2-тижневим введенням опіюду з подальшою відміною та приєднанням пентоксифіліну на 4 тижні

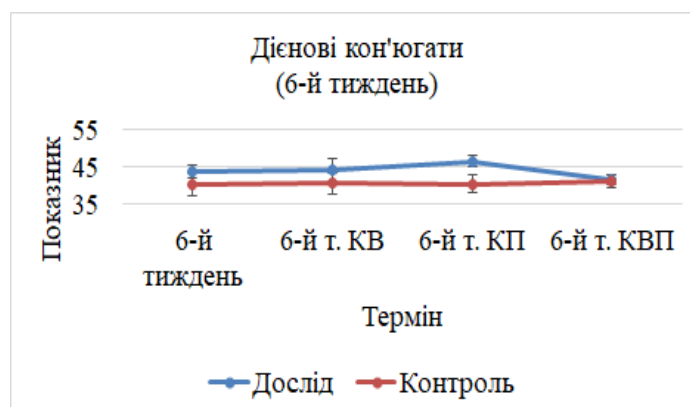


Рисунок 5.98 – Зміна показника дієнових кон'югатів крові щурів дослідної та контрольної груп протягом експерименту при корекції. 6-й тиждень – група із 6-ти тижневим введенням налбуфіну, 6-й т.КВ – група із 2-тижневим введенням опіюду з подальшою відміною на 4 тижні, 6-й т. КП – група із введенням опіюду з подальшим приєднанням пентоксифіліну на 4-му тижні, 6-й т. КВП – група із 2-тижневим введенням опіюду з подальшою відміною та приєднанням пентоксифіліну на 4 тижні

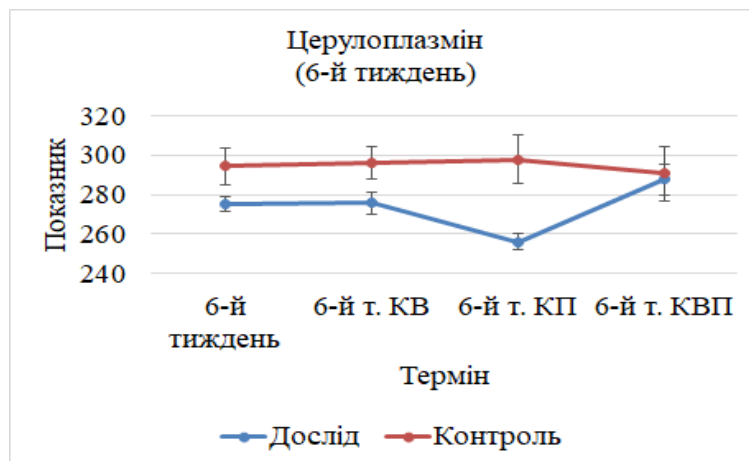


Рисунок 5.99 – Зміна показника церулоплазміну крові щурів дослідної та контрольної груп протягом експерименту при корекції. 6-й тиждень – група із 6-ти тижневим введенням налбуфіну, 6-й т.КВ – група із 2-тижневим введенням опіюїду з подальшою відміною на 4 тижні, 6-й т. КП – група із 2-тижневим введенням опіюїду з подальшим приєднанням пентоксифіліну на 4-му тижні, 6-й т. КВП – група із 2-тижневим введенням опіюїду з подальшою відміною та приєднанням пентоксифіліну на 4 тижні

На підставі результатів *біохімічних* досліджень показників оксидативного стресу крові щурів на пізніх термінах корекції експериментального опіюїдного впливу встановлено динаміку зміни рівня показників МДА, ДК та ЦП.

В результаті проведеної нами корекції в проміжок 7, 8, 9 та 10 тижнів опіюїдного впливу значення показника крові МДА на 10 тижні у всіх підгрупах корекції було менше за таке у групі 10 тижня, що становило $(6,24 \pm 0,45)$ нмоль/л. Найменшим у порівнянні із групою 10 тижня були показники малонового альдегіду у підгрупі «відміна+пентоксифілін». Однак, попри те що цей показник мав позитивну динаміку у порівнянні із групою 10 тижня та іншими підгрупами корекції, він лишався достовірно більшим за показник контрольної групи, що становив $(4,88 \pm 0,19)$ нмоль/л ($p < 0,05$). Ця різниця становила 13,74 %. Як і у підгрупах корекції на 10 тижні, значення

показника ДК підгрупи «відміна+пентоксифілін» мали більшу позитивну динаміку у порівнянні із малоновим діальдегідом – середнє значення становило $(44,07 \pm 0,70)$ нмоль/л, однак такої динаміки на цьому терміні було недостатньо, щоб зрівнятися із показником контрольної групи $(41,60 \pm 3,02)$ нмоль/л ($p < 0,05$) і різниця становила 5,93 %. У підгрупі «відміна» показник дієнових кон'югатів не мав значної різниці у порівнянні із групою 10 тижня, а у підгрупі «налбуфін+пентоксифілін» був більшим за значення цього показника у групі 10 тижня і становив $(46,80 \pm 1,12)$ нмоль/л, що було на 4,14 % більше за показник групи 10 тижня та на 12,49 % – за показник контрольної групи (контроль – $(41,60 \pm 3,02)$ нмоль/л, $p < 0,05$). Динаміка змін ЦП у підгрупах корекції 10 тижня була подібною до такої у показників дієнових кон'югатів. Так у підгрупі «відміна +пентоксифілін» значення церулоплазміну зросло до $(278,60 \pm 4,30)$ мг/л, однак, попри таку позитивну динаміку цей показник залишався на 4,43 % меншим за такий у контрольній групі – $(291,51 \pm 5,85)$ мг/л, і ця різниця залишалась статистично достовірною ($p < 0,05$) (табл. 5.17; рис. 5.100–5.102).

Таблиця 5.17 – Порівняння біохімічних показників крові після 10-х тижнів експерименту

Група	Показник		
	Малоновий діальдегід нмоль/л	Дієнові кон'югати нмоль/л	Церулоплазмін мг/л
Інтактні	$4,82 \pm 0,18$	$41,45 \pm 0,03$	$297,30 \pm 10,51$
10-й тиждень	$6,63 \pm 0,28$	$44,94 \pm 2,17$	$262,40 \pm 8,04$
10-й т. КВ	$6,24 \pm 0,45$	$45,57 \pm 1,53$	$269,80 \pm 4,44$
10-й т. КП	$5,61 \pm 0,56$	$46,80 \pm 1,12$	$276,00 \pm 5,44$
10-й т. КВП	$5,55 \pm 0,30$	$44,07 \pm 0,70$	$278,60 \pm 4,30$

Примітка. 10-й тиждень – група із 10-ти тижневим введенням налбуфіну, 10-й т. КВ – група із 6-тижневим введенням опіюду з подальшою відміною на 4 тижні, 10-й т. КП – група із 6-тижневим введенням опіюду з подальшим приєднанням пентоксифіліну на 4 тижні, 10-й т. КВП – група із 6-тижневим введенням опіюду з подальшою відміною та приєднанням пентоксифіліну на 4 тижні.

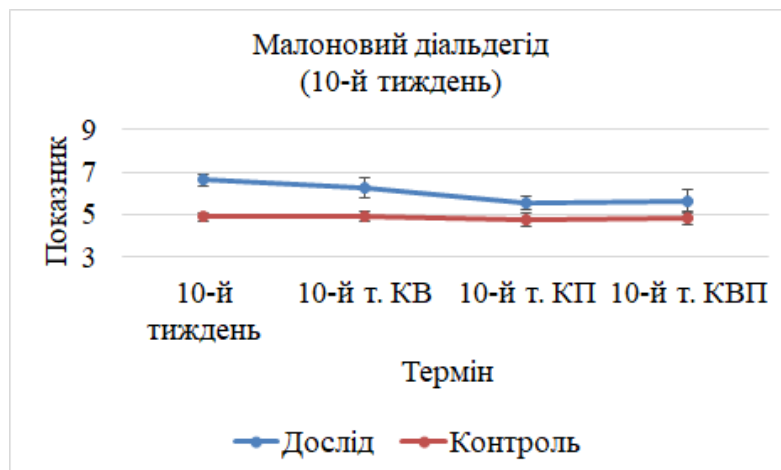


Рисунок 5.100 – Зміна показника малонового діальдегіду крові щурів дослідної та контрольної груп протягом експерименту при корекції. 10-й тиждень – група із 10-ти тижневим введенням налбуфіну, 10-й т. КВ – група із 6-тижневим введенням опіюду з подальшою відміною на 4 тижні, 10-й т. КП – група із 6-тижневим введенням опіюду з подальшим приєднанням пентоксифіліну на 4 тижні, 10-й т. КВП – група із 6-тижневим введенням опіюду з подальшою відміною та приєднанням пентоксифіліну на 4 тижні

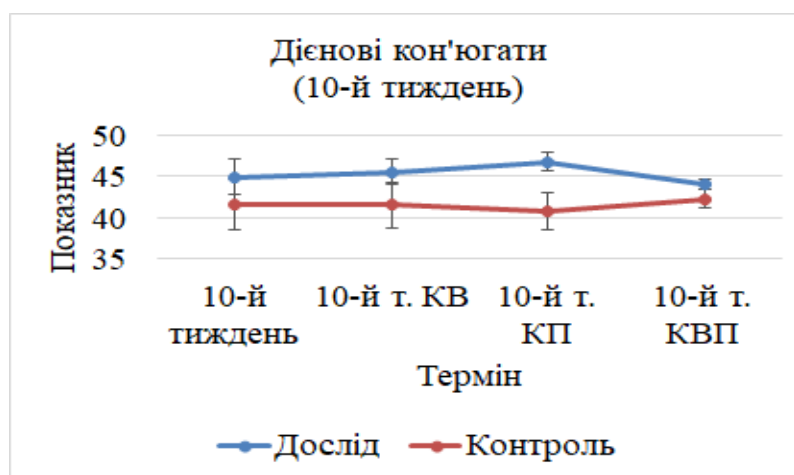


Рисунок 5.101 – Зміна показника дієнових кон'югатів крові щурів дослідної та контрольної груп протягом експерименту при корекції. 10-й тиждень – група із 10-ти тижневим введенням налбуфіну, 10-й т. КВ – група із 6-тижневим введенням опіюду з подальшою відміною на 4 тижні, 10-й т. КП – група із 6-тижневим введенням опіюду з подальшим приєднанням пентоксифіліну на 4 тижні, 10-й т. КВП – група із 6-тижневим введенням опіюду з подальшою відміною та приєднанням пентоксифіліну на 4 тижні

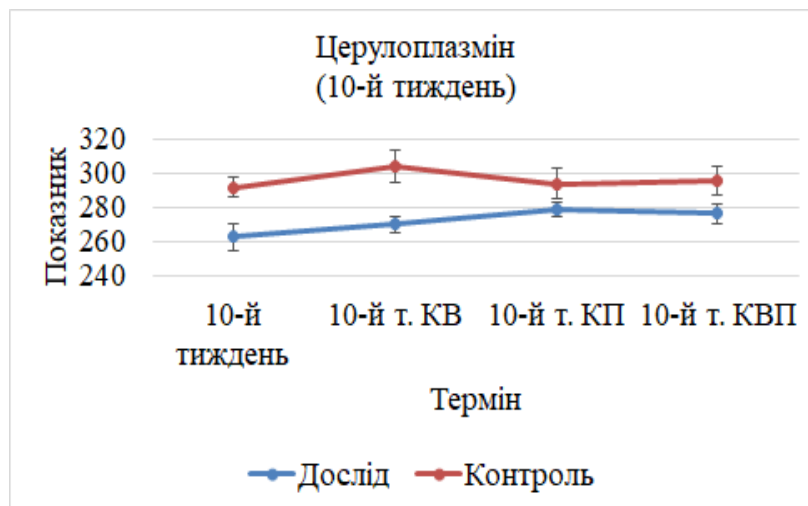


Рисунок 5.102 – Зміна показника церулоплазміну крові щурів дослідної та контрольної груп протягом експерименту при корекції. 10-й тиждень – група із 10-ти тижневим введенням налбуфіну, 10-й т. КВ – група із 6-тижневим введенням опіюду з подальшою відміною на 4 тижні, 10-й т. КП – група із 6-тижневим введенням опіюду з подальшим приєднанням пентоксифіліну на 4 тижні, 10-й т. КВП – група із 6-тижневим введенням опіюду з подальшою відміною та приєднанням пентоксифіліну на 4 тижні

Висновки до розділу 5:

1. На мікроструктурному рівні через два тижні експериментального опіюдного впливу з подальшою його відміною на чотири тижні глибоких, масових незворотніх структурних змін не виявлено. Проте спостерігаються поодинокі ділянки з ознаками зернистої дистрофії пігментного епітелію, некротичні зміни поодиноких фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару, транспозиція ядер фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару у зовнішній сітчастий шар, вакуолізація цитоплазми окремих клітин внутрішнього ядерного шару та окремих гангліонарних клітин. Виявлено ділянки вакуолізації цитоплазми клітин внутрішнього ядерного шару та мікрокістозну дегенерацію нейроглії нервоволокнистого та гангліонарного шарів.

2. У сітківці щура на тлі двотижневого введення опію з подальшою чотиритижневою його відміною та корекцією пентоксифіліном структура шарів сітківки збережена, лише незначно виражена вакуольна дистрофія пігментного епітелію, виявлено незначні 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.

3. На тлі двотижневого введення опію з подальшим чотиритижневим введенням опію та пентоксифіліну у сітківці щура, 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, посилену вакуолізацію 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 опію ретинопатичних змін з паралельним введенням опію. Така комбінація медикаментозного поєднання сприяла значному, прогресуючому погіршенню стратифікації клітин у шарах сітківки як наслідок прогресування дисциркуляторних змін у ланках судинних сіток (поверхнева та глибока) зі сторони ретинального джерела кровопостачання сітківки.

4. У щурів через шість тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на чотири тижні виявлено некротичні зміни фотосенсорних клітин, поодиноких клітин внутрішнього ядерного шару, транспозицію ядер фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару у зовнішній сітчастий шар, наростання прогресуючої вакуолізації цитоплазми клітин внутрішнього ядерного шару та некротичні зміни гангліонарних клітин.

5. У сітківці щурів через шість тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим чотиритижневим введенням пентоксифіліну мали місце явища вакуольної дистрофії пігментних епітеліоцитів, значні некротичні зміни зовнішніх ділянок фоторецепторів, розшарування внутрішніх ділянок фоторецепторів, некротичні зміни окремих фотосенсорних клітин без явищ наростаючого прогресування, клітин внутрішнього ядерного шару. Спостерігали вакуольну дистрофію фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару, виражену мікрокістозну дегенерацію зовнішнього сітчастого шару без ознак прогресування. Просвіти кровоносних судин розширені, переповнені кров'ю, ендотеліоцити набрякли, виступають у просвіт судин. Спостерігали явище транспозиції ядер фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару у зовнішній сітчастий шар, незначні некротичні зміни гангліонарних клітин.

6. При проведенні корекції змін у сітківці через шість тижнів введення налбуфіну з приєднанням на чотири тижні пентоксифіліну виявлено значне прогресування некротичних змін у фоторецепторному шарі та серед клітин внутрішнього ядерного шару з проявами вакуольної дистрофії. Прогресувала транспозиція ядер фоторецепторних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару у зовнішній сітчастий шар. Нейроглія гангліонарного шару та волокон нервововолокнистого шару була просвітленою. В загальному спостерігали наростання набрякових процесів, що торкаються усіх шарів сітківки. На підставі вищезазначених змін можна зробити висновок про недопустиме поєднання цих препаратів (налбуфін та пентоксифілін) при проведенні корекції опіоїдного впливу з метою стабілізації дисциркуляторних змін в сітківці. Така комбінація метикаментозного поєднання на пізніх термінах корекції спричиняла прогресивне наростання патологічних змін у шарах сітківки та сприяла більш вираженим процесам набряку внаслідок прогресування дисциркуляторних змін у ланках судинних сіток зі сторони ретинального басейну.

7. В результаті морфометричного дослідження діаметру капілярної ланки в шарах сітківки на раніх термінах корекції нами не було встановлено, істотної різниці між середніми показниками діаметрів капілярів ($p > 0,05$) у тварин контрольної групи та 14 підгрупи (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну). Було виявлено істотне збільшення середнього діаметру капілярів при порівнянні тварин 10 підгрупи (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) ($p < 0,05$), з 12 підгрупою (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) ($p < 0,001$), та з даними контрольної групи. Діаметри капілярів у 10 підгрупі (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) були збільшені на 18,7% ($p > 0,05$), у порівнянні з 5 підгрупою (6 тижнів введення налбуфіну). Виражено несприятливою була ситуація у порівнянні з попередніми результатами у підгрупі 12 (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) – на 32 %, порівняно з діаметрами капілярів у підгрупі 14 (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну).

8. В результаті морфометричного дослідження діаметру капілярної ланки в шарах сітківки на пізніх термінах корекції нами було встановлено, що порівняно з контрольною групою діаметр капілярів має мінімальне збільшення у 15 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну) (на 35 %). Значно більшими були діаметри капілярів у 11 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) 49 %, в той час як у групі з десятитижневим експериментальним опіоїдним впливом 57 %. Найбільш несприятливою була ситуація у 13 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) 63 %.

9. На ультраструктурному рівні у щурів через два тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на чотири тижні спостерігали

дегенеративні зміни в пігментному епітелії, зовнішніх та внутрішніх сегментах фоторецепторів, аксонах зовнішнього сітчастого шару, амакринних, біполярних та гангліонарних клітинах сітківки. Було присутнє явище гіперемії та помірний периваскулярний набряк у судинах внутрішнього сітчастого шару.

10. У щурів через два тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим чотирьохтижневим введенням пентоксифіліну ми спостерігали прояви загальної позитивної тенденції, що проявлялися незначними дегенеративними змінами пігментного епітелію та деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів. Мали місце поодинокі ділянки дегенерації та некротичних змін окремих фоторецепторів, дегенерація окремих біполярних та амакринних нейронів, помірна дегенерація окремих гангліонарних нейронів. В судинних шарах сітківки спостерігали незначні прояви дисциркуляторних змін, зокрема в судинах внутрішнього сітчастого шару а також помірні дегенеративні зміни синапсів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів.

11. У щурів через два тижні введення налбуфіну з приєднанням на чотири тижні пентоксифіліну нами було виявлено прогресування явищ гіперемії та периваскулярні набряки в хоріокапілярах. Наростала дегенерація та некрози пігментного епітелію, дегенерація та деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, відрив окремих зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенерацію внутрішніх їх сегментів, дегенерацію та некротичні зміни фоторецепторів, біполярних та амакринних нейронів, гангліонарних нейронів, гіперемію, стази та перивазальні набряки в судинах гангліонарного шару, нервововолокнистого шару, у внутрішньому сітчастому шарі, реактивні та місцями некротичні зміни клітин Мюлера.

12. На ультраструктурному рівні при експериментальному опіоїдному впливі наприкінці десятого тижня за умов шеститижневого введення опіоїду з подальшою чотиритижневою його відміною виявлено, дегенеративні зміни

в пігментному епітелії, зовнішніх та внутрішніх сегментах фоторецепторів, аксонах зовнішнього сітчастого шару, амакринних, біполярних та гангліонарних клітинах сітківки. Має місце явище гіперемії та помірний периваскулярний набряк у судинах внутрішнього сітчастого шару.

13. Через десять тижнів експерименту в щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опію, а згодом була проведена відміна з подальшою корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів, спостерігали прояви загальної тенденції до покращення, що проявлялися незначними дегенеративними змінами пігментного епітелію та деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів. Виявлено поодинокі ділянки дегенерації та некротичних змін окремих фоторецепторів, дегенерацію окремих біполярних та амакринних нейронів, помірну дегенерацію окремих гангліонарних нейронів. В судинних шарах сітківки мали місце незначні прояви дисциркуляторних змін, зокрема в судинах внутрішнього сітчастого шару а також помірні дегенеративні зміни синапсів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів (реактивні зміни гліальних елементів).

14. Через десять тижнів експерименту у щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опію, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опію з паралельним введенням пентоксифіліну, виявлено гіперемію та периваскулярні набряки в судинах хоріоїдеї. Мали місце дегенерація та некрози пігментного епітелію, дегенерація та деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, відрив окремих зовнішніх сегментів, дегенерація внутрішніх сегментів фоторецепторів, дегенерація та некротичні зміни фоторецепторів, дегенерація та некротичні зміни біполярних та амакринних нейронів, дегенерація гангліонарних нейронів, гіперемія, стази та перивазальні набряки в судинах гангліонарного шару, нервововолокнистого шару, у внутрішньому сітчастому шарі, реактивні та місцями некротичні зміни клітин Мюлера.

15. При дослідженні показників крові більш системними на 6 тижні були зміни показників у підгрупі «відміна+пентаксіфілін» - за значенням показники цієї підгрупи у більшості випадків були максимально наближеними до значень відповідних показників контрольної групи. Виключенням був тільки показник загального фібриногену крові – тут дещо меншим було значення у підгрупі «відміна». Для підгрупи «пентаксіфілін+налбуфін» була характерною найбільша різниця показників у порівнянні із контрольною групою відносно до значень показників підгруп «відміна» та «відміна+пентаксіфілін» за виключенням показників тромбоцитів та гематокриту крові – у цих показників значення підгрупи «пентаксіфілін+налбуфін» було наближене до значення відповідних показників підгрупи «відміна+пентаксіфілін». Коливання значення показників у підгрупі «відміна» не мало системного характеру. У більшості випадків коливання значень показників у підгрупах на 6 тижні не було доведено статистично, тому їх можна трактувати лише як тенденційні, але не підтвержені відповідними критеріями.

16. На 10 тижні більш системними були зміни показників у підгрупі «відміна+пентаксіфілін» - за значенням показники цієї підгрупи у більшості випадків були максимально наближеними до значень відповідних показників контрольної групи. Виключенням були значення показника протромбінового індексу – в усіх підгрупах його значення коливалося на рівні значення загальної групи 10 тижня, що було більше за значення контрольної групи. Решту показників на цьому терміні у підгрупах «відміна» та «пентаксіфілін-налбуфін» не мали суттєвої різниці у порівнянні із загальною групою 10 тижня як за абсолютними значеннями, так і за результатами перевірки із використанням статистичних критеріїв.

17. При дослідженні біохімічних показників найбільшу позитивну динаміку у підгрупах корекції 6 тижня спостерігали у підгрупі «відміна+пентоксіфілін», при чому за динамікою показники дієвих кон'югатів та

церулоплазміну прирівнялися до таких у контрольній групі. Найбільш позитивну динаміку у підгрупах корекції 10 тижня спостерігали у підгрупі «відміна+пентоксифілін», однак, попри позитивну динаміку, особливо у показників дієнових кон'югатів та церулоплазміну, досягти рівня таких показників у контрольній групі не вдалося.

Результати дослідження, викладені в розділі 5, опубліковано у наукових працях автора [443, 444, 445, 446, 449, 451, 452, 455, 457, 459, 469, 470, 471, 473, 474, 475].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сьогодні наркоманія є проблемою світового масштабу, що становить серйозну загрозу здоров'ю населення всієї планети [1-6]. За даними ВООЗ наркотичні засоби вийшли на перше місце у світі серед винуватців передчасної смерті людей, випередивши захворювання серцево – судинної системи і злоякісні пухлини [4].

За даними статистики, на даний час на земній кулі, налічується понад 180 млн. осіб, що мають проблеми з розладами зору, серед яких 45 млн – це сліпі [10]. За останніх 24 роки кількість людей, що повністю втратили зір, збільшилося на 12 млн. Що 5 секунд на земній кулі з'являється сліпа людина, хоча майже двом третинам зі всіх випадків сліпоти можна запобігти [11]. Зокрема, домінуючим підґрунтям невиліковної сліпоти у світовому масштабі залишається судинна патологія сітківки [12].

Загальновідомим є той факт, що первинними проявами генералізованої мікроангіопатії при ряді патологій є ознаки ураження судин очного яблука, переважно внутрішньої оболонки – сітківки, з подальшим розвитком явищ ретинопатії [13]. Проте, із доступних вітчизняних та зарубіжних джерел фахової літератури не було отримано відомостей, щодо динаміки змін морфологічних проявів у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла при хронічному впливі опіюду.

Перевагою експериментального моделювання патологічних станів є можливість проведення поетапного та динамічного вивчення механізмів впливу патогенетичної дії опіюду, що надає можливість не тільки проаналізувати значення етіологічного чинника, його тривалості та наслідків впливу, але й виявити можливі механізми нормалізації структури шарів сітківки внаслідок проведення корекції [14-19].

Як свідчать історичні процес зловживання лікарськими речовинами, вірогідно, виник одночасно з використанням людиною різноманітних природніх речовин з медичними цілями, а цей факт відомий зі стародавніх часів (George B, Griffenhagen BS., 1961; Theodore F., 1973) [20,21].

Важливою віхою в історії опійної наркоманії був синтез діацетилморфіна (героїн) Олдером Райтом у 1874 р. З початку ХХ ст. до моменту законодавчої заборони немедичного застосування опійних наркотичних речовин героїн використовували у медичній практиці. Нині це найнебезпечний препарат серед усіх розповсюджених наркотичних речовин. В останні роки з'явилися дослідження присвячені соматичній патології при наркоманії, розробляються можливості діагностики наркотичної інтоксикації у ситуації, що не пов'язана з гострим отруєнням зазначеними середниками. На підставі цього цікаво відмітити, що дію різних опіумних препаратів у середньовіччі лікарі пов'язували з їх здатністю впливати на функцію внутрішніх органів [28, 30]. Це перша згадка про те, що у стародавні часи був відмічений непсихотропний вплив наркотичних препаратів під час їхнього застосування.

З точки зору біонейрохімічного патогенезу наркотичні середники впливають на психічні та фізіологічні функції завдяки взаємодії зі специфічними рецепторам, які у нормі збуджуються та інгібуються нейромедіаторами та нейромодуляторами [31]. При впливі наркотичних речовин утворюється функціональна система поведінки, що скеровується на повторення ейфоризуючого ефекту [32]. Здатність наркотичних речовин взаємодіяти з тими чи іншими нейромедіаторними системами (НМС) головного мозку пов'язана з їх хімічною будовою. Відомо, що основними механізмами впливу наркотичних речовин на нервову систему є реакції з рецепторами нейронів, або вплив на ферменти, що регулюють процес синаптичної передачі [34-36].

Найбільша кількість ендорфінів сконцентрована у ядрах гіпоталамуса. Загальновідомо, що гіпоталамус – важливий центр головного мозку, який контролює здійснення емоційних реакцій [38]. Ці дані свідчать, що специфічна наркотична дія опійних препаратів пов'язана з НМС гіпоталамуса [39].

Вивчаючи історію дослідження та впливу на організм налбуфіну, можна відслідкувати, що з кінці 20-го століття пролунала перша згадка про налбуфін, в цей же період в США препарат з'являється в продажі, а в середині 80-тих виходять в світ публікації з даними щодо досвіду його практичного використання в медицині [116-121]. Errick J., Neel R. (1982) висвітлювали питання ефекту насичення, що є неоднозначним в експериментальних роботах, оскільки з самого початку досліджень була відзначена видова залежність даного ефекту, який по різному проявлявся у дослідгах на щурах та собаках [116-121]. Над синтетичним опіоїдним анальгетиком працює ціла плеяда науковців [118-121].

Занурюючись в наукові праці знайомимось з рядом побічних ефектів опіоїдів [123, 124, 127-129, 130]. Застереження відмічаються і стосовно використання препарату під час вагітності та пологів [122].

Ряд вчених [138-140] довели залежність рівня ефективної дози, а відповідно і ризику ускладнень. Назагал, андрогенна залежність ефективності дії опіоїдів неодноразово ставала предметом досліджень як клінічних, так і лабораторних [141-144]. Wines J. D. et al. та Williams H. et al. (1999, 2000), [146, 147] описували залежність метаболізму від андрогенного статусу, а саме випадки зловживання налбуфіном, що спостерігались у спортсменів, які вживали анаболічні стероїди. Chung H. (2007), [148] вперше згадує налбуфін як наркотичну речовину. McElrath K et al. (2006) [150] звернули увагу на необхідність підвищеного контролю за застосуванням даного препарату та моніторингу його можливого зловживання. Lam KK et al. (2016), [151] опублікували узагальнення даних аналізу 50-ти випадків

використання налбуфіну з немедичною метою. Незважаючи на певні застереження щодо використання, федеральною агенцією США по контролю за препаратами було проведено аналіз даних у відповідь на клопотання щодо заборони продажу препарату Nubain (налбуфіна гідрохлорид), виробник Endo Pharmaceuticals (Endo). Після проведеного аналізу існуючих даних літератури агенція не знайшла підстав для заборони препарату або внесення його в список наркотичних речовин [152], хоча все частіше з'являються рекомендації уникати його використання при лікуванні, зокрема хронічного болю [153], однак питання залишається відкритим.

Gear R. W. et. al. (2003) [158] опублікували дані щодо анальгетичної ефективності налбуфіну, вищої при одночасному використанні малих доз антагоніста налоксона, що поставило ще більше питань до механізму його впливу, а також [159] продовжили дослідження в даному напрямку та вивчали вплив поєднаного застосування налбуфіну та малих доз морфіну, виявивши, що малі дози морфіну потенціюють анальгетичну дію налбуфіну.

Виділяють чотири основні моделі з використанням морфіну в залежності від типу введення препарату [166]. При проведенні ін'єкцій – використовують усі типи введення препарату – підшкірно, дом'язово, внутрішньовенного та внутрішньоочеревинного. Слід однак відзначити, що іноді автори не вказують вид ін'єкції, що ускладнює порівняння результатів роботи із іншими подібними дослідженнями, адже, наприклад, для морфіну анальгетична ефективність, концентрація в плазмі крові та LD50 суттєво відрізняється при підшкірному та внутрішньоочеревинному шляхах введення [169]. I Flecknell P. A. у 1984 р. вперше глибинно вивчив питання щодо морфінової моделі, виділивши високу варіабельність дозування, шляхи введення, тривалість експерименту в різних авторів, видову залежність фізіологічних ефектів препарату та залежність від методики проведення експерименту [170].

Перші повідомлення про неоднорідність опіоїдних рецепторів з'явилося 1976 року [222], коли виділили три типи рецепторів – μ -тип, κ -тип та γ -тип, потім були виділені δ -рецептори [223]. Наступні дослідження довели, що γ -рецептори не є опіоїдними за природою, тому остаточно класифікували три типи – μ , κ та δ [224].

Khaled A. (2003), описує очне яблуко бика яке має три оболонки і подібне за будовою до очного яблука людини Окрім трьох оболонок людини до складу очного яблука входять передня та задня камери ока, що заповнені водянистою вологою, кришталик та склисте тіло. Кришталик утримується війковим пояском, який утворений колагеновими волокнами, що відходять від відростків війкового тіла та прикріплюються до капсули кришталика [77-80]. Ряд досліджень присвячені процесам регенерації рогівки [95-97]. Ряд робіт присвячено вивченню морфофункціонального стану сітківки під впливом цисплатину [103-105].

Проаналізувавши наукову літературу можемо засвідчити певні суперечності щодо морфології структурних компонентів очного яблука щура, а також у порівняльно-видовому аспекті. Є значна кількість наукових праць як в галузі експериментальної, так і клінічної офтальмології, які присвячені дослідженню структурних компонентів очного яблука при різних нозологічних формах патології, однак обмежена кількість повідомлень, присвячених вивченню проблематики, що стосується нейроретинопатій в наслідок впливу опіоїдів.

В результаті проведених досліджень на матеріалі статевозрілих безпородних щурів з використанням комплексу морфологічних методів, нами встановлено ряд нових даних про морфологічну організацію та кровопостачання шарів сітківки на макро – , мікро – та ультраструктурному рівнях в нормі [432-435, 454].

На основі посмертної рентгеновазографії нами встановлено, що система гілок внутрішньої сонної артерії щура є гілками двох топографічних частин

— шийної і мозкової. Такий розподіл притаманний артеріальній системі тварин даного класу. Враховуючи розподіл ділянок васкуляризації ока щурів в нормі, основним джерелом кровопостачання сітківки є гілки очної артерії (*a. ophthalmica*), яка відгалужується від клиновидно-піднебінної артерії (*a. sphenopalatina*) з басейну внутрішньої сонної артерії (*a. carotis interna*), що є гілкою загальної сонної артерії (*a. carotis communis*) [432, 435].

За допомогою серійних мікрорізів нами виявлено, що для макулярної ділянки характерним є косий напрямок волокон, потовщення гангліонарного шару та велика кількість паличок. Для ділянки, що називається зубчастою лінією характерним є різке витончення сенсорної частини сітківки, яка в подальшому переходить у непігментований шар ціліарного епітелію [433,434]. Периферичніше від зубчастої лінії шари сітківки не візуалізуються, глія та клітини Мюлера заміщують нейрони, внутрішня погранична мембрана потовщується та переходить у базальну мембрану пігментного епітелію, формуючи замикаючу ділянку. Другу перехідну зону сітківка має довкола зорового нерва, там теж формується замикаюча ділянка [433, 434].

Нами було встановлено, що серед шарів сітківки щура локалізуються дві капілярні сітки. Поверхнева капілярна сітка – локалізована у товщі нервоволокнистого шару і чітко прослідковується у всіх квандрантах поля сітківки. Глибока капілярна сітка залягає між зовнішнім сітчастим та внутрішнім ядерним шарами. Також нами було виявлено капілярну сітку в ділянці диска зорового нерва яка розміщена найповерхневіше в товщі нервоволокнистого шару [435].

В процесі дослідження особливостей мікроструктури шарів сітківки щурів у нормі нами встановлена кількісна морфологічна ідентичність у пошаровій структурній організації між шарами сітківки щура та людини в нормі [434]. Нами також ідентифіковано у сітківці щура морфологічні компоненти, сукупність яких бере участь в утворенні гематоретинального бар'єру, що запобігає транспорту крупномолекулярних білків з плазми крові.

Процес щільного сполучення між клітинами пігментного епітелію має також не тільки регуляторне, але і розмежувально– ізолююче значення [434].

При дослідженні особливостей сітківки на ультраструктурному рівні у інтактної групи тварин встановлено, що її шари зберігають чітку стратифікаційну архітекtonіку, що відповідає морфологічній нормі статевозрілих лабораторних щурів. Шар пігментного епітелію локалізується на чітко контурованій мембрані Бруха, судини хоріоїдеї містять поодинокі еритроцити та помірну кількість плазми крові. Ядра пігментного епітелію збережені, базальні складки плазмолемі чітко контуровані, поруч з ними локалізуються чисельні мітохондрії. Дрібні інтенсивноосміофільні фагосоми, які містять фагоцитовані фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів розташовуються в цитоплазмі пігментного епітелію в один або два ряди. Апікальні ворсинки пігментного епітелію збережені, розташовані впорядковано, міжфоторецепторний простір герметичний, містить помірну кількість дрібнозернистих мас середньої електронної щільності [454].

Мембранні диски зовнішніх сегментів паличок чітко контуровані, розміщені впорядковано. Сполучна війка між зовнішніми та внутрішніми сегментами фоторецепторів цілісний, структурні компоненти еліпсоїдної та міоїдної частини внутрішніх сегментів фоторецепторів збережені. Зовнішня погранична мембрана інтенсивноосміофільна, збережена. Ядра фоторецепторів у зовнішньому ядерному шарі розташовані впорядковано, чітко контуровані, не містять ознак пошкодження. Синаптична зона зовнішнього сітчастого шару містить чітко впорядковані інтенсивноосміофільні синаптичні мембрани та чисельні синаптичні везикули. У внутрішньому ядерному шарі впорядковано розташовуються ядра горизонтальних та біполярних клітин, видовжені ядра клітин Мюллера та ядра амакринових клітин. Просвіти судин внутрішнього сітчастого шару не розширені, містять поодинокі еритроцити. Ядра та перикаріони гангліонарних клітин розташовуються в один або два ряди. Цитоплазматичні

структури великих гангліонарних клітин серед яких домінує гранулярна ендоплазматична сітка збережені. Структура аксонів шару нервових волокон, гліальні елементи та судини без змін [454]. В результаті проведеного нами морфометричного дослідження діаметру капілярного компоненту гемомікроциркуляторного русла сітківки на гістологічних препаратах в нормі було встановлено, що діаметр капілярів сітківки становив 5,9 [5,6; 6,1] мкм. [459]. Результати проведеного нами морфометричного дослідження щодо варіантів діаметру капілярного компоненту ланки гемомікроциркуляторного русла сітківки співпадають з результатами діаметрального перепаду капілярів ряду органів, що висвітлені у працях інших авторів [405, 489-491].

При дослідженні показників коагуляційного гемостазу крові щурів в нормі нами було встановлено наступні їх значення: протромбіновий індекс – 84.25% [83.19; 86.10], час рекальцифікації – 49.50 с. [48.25; 50.00], загальний фібриноген – 1.75 г/л. [1.62; 1.84], протромбіновий час – 16.76 сек %. [16.12; 17.00], гемоглобін – 151.89 г/л. [150.00; 153.53], кількість тромбоцитів – 153.05 %. [142.91; 154.64], гематокрит – 42.07%. [40.13; 43.75] [447, 473, 476].

При дослідженні біохімічних показників оксидативного стресу крові щурів в нормі було встановлено, що середні значення малонового діальдегіду в межах 5,07 %, середні показники контрольних груп дієнових кон'югатів в межах 5,21 %, а середні значення церулоплазміну не перевищувало 4,47 % [450].

В результаті проведених досліджень на матеріалі статевозрілих, білих, безпородних щурів, з використанням комплексу морфологічних методів нами встановлено ряд нових даних про динаміку розвитку структурних змін шарів сітківки та ланок її гемомікроциркуляторного русла на мікро- та ультраструктурному рівнях у гострій, субхронічній та хронічній терміни впливу опію в експерименті.

Встановлено, що в результаті експериментального опіюдного впливу впродовж першого тижня на мікроскопічному рівні патоморфологічні зміни проявлялася як початкові явища вакуольної дистрофії пігментного епітелію, ознаки мікрокістозної дегенерації зовнішнього сітчастого та нервоволокнистого шару з проявами вакуольної дистрофії гангліонарних клітин сітківки [436, 448, 463, 477]. Наприкінці першого тижня експериментального опіюдного впливу на ультрамікроскопічному рівні нами було виявлено розширення судин хоріоїдеї, помірні реактивні зміни пігментного епітелію, окремих фоторецепторів, біполярних та гангліонарних клітин. Структурні зміни пігментного епітелію характеризувались набуханням та відшаруванням окремих апікальних мікрворсинок, незначним збільшенням кількості інтенсивноосміюфільних фагосом та розширенням каналців гладкої ендоплазматичної сітки. В окремих фоторецепторах відзначали звуження цитоплазматичного перешийку між внутрішніми та зовнішніми сегментами, розпад поодиноких мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів. Також виявили набухання та просвітлення цитоплазми перинуклеарної зони окремих фоторецепторів, цитоплазми окремих біполярних та гангліонарних клітин, реактивні зміни відростків клітин Мюллера [458]. Подібні зміни у шарах сітківки спостерігали при діабетичній ретинопатії, що висвітлені в ряді наукових праць [498-500].

В результаті проведеного нами експериментального опіюдного впливу на мікроскопічному рівні наприкінці другого тижня з'являються ознаки судинної реакції (гіперемія, стази, проліферація ендотелію, периваскулярні та перицелюлярні набряки) у внутрішніх шарах сітківки, проліферація та атипове розростання пігментного епітелію [437, 453, 464]. Через два тижня експериментального опіюдного впливу на ультрамікроскопічному рівні нами було виявлено поступове наростання патоморфологічних змін, що проявлялися гіперемію судин хоріоїдеї, появою початкових етапів

дегенерації пігментного епітелію (набухання апікальних мікроворсинок пігментного епітелію та збільшення кількості фагосом), деструкцією окремих мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, некробіотичними змінами ядер окремих фоторецепторів, початковими етапами дегенерації аксонів зовнішнього сітчастого шару та аксонів гангліонарних клітин, гіперемією та помірними периваскулярними набряками судин зовнішнього сітчастого шару [458].

Наприкінці четвертого тижня на мікроскопічному рівні місцями трапляються ділянки сітківки, у яких гангліонарні клітини розміщені на значних відстанях одні від одних. Деякі капіляри, що розміщені на межі гангліонарного шару та шару нервових волокон мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю. Ендотелій капілярів дещо ущільнений, набряклий, спостерігається проліферація ендотеліоцитів. Стінка виявлених артеріол нерівномірно потовщена, набрякла. Цитоплазма ендотеліоцитів нерівномірно зафарбована, зерниста. Просвіти судин, що локалізовані в товщі шару нервових волокон переповнені еритроцитами, ендотелій їх набряклий, стінка їх нерівномірно потовщена, набрякла, звивиста [438, 466]. Наприкінці четвертого тижня експериментального опіоїдного впливу на ультрамікроскопічному рівні нами було виявлено подальше прогресування патоморфологічних змін, що характеризувалися збільшенням ділянок з проявами гіперемії судин хоріоїдеї, прогресуванням дегенеративних змін у клітинах пігментного епітелію (набухання апікальних мікроворсинок пігментного епітелію та збільшення кількості фагосом), поглибленням деструкції мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, некробіотичними змінами ядер окремих фоторецепторів, дегенерацією аксонів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів, дегенеративними змінами горизонтальних нейронів, появою дегенеративних та некротичних змін у структурах біполярних та амакринових клітин, гіпертрофією відростків клітин Мюллера, дегенерацією гангліонарних клітин, подальше

прогресування явищ гіперемії та периваскулярні набряки судин зовнішнього сітчастого шару [458]. При порівнянні наших змін з результатами ряду дослідників, що вивчали вплив налбуфіну на орган зору можна зауважити, що швидкість розвитку змін і глибина залежить від дози препарату. Так в ряді праць [480, 483] відсоток незворотніх змін був більшим у порівнянні з результатами нашого дослідження на аналогічному терміні. В працях де висвітлені результати впливу опіюду на структури мозочка на даних термінах отримані нами данні також відрізняються по агресивності морфологічних проявів [496]. При порівнянні морфологічних змін сітківки викликаних дією опіюду та діабетичної ретинопатії присутні схожі патоморфологічні зміни, але важкість проведення порівняльної паралелі некоректна за рахунок того, що неможливо до кінця співставити терміни тривалості патологічного механізму в організмі тварини з експериментальними термінами при вивченні впливу патологічного чинника в організмі людини [502–504, 507].

Через шість тижнів експерименту на мікроскопічному рівні виявлено глибокі зміни шарів сітківки, зокрема мікрокістозну дегенерацію зовнішнього сітчастого шару, некротичні зміни окремих нейрокитів ядерних шарів, перицелюлярні набряки гангліонарних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару [439, 456, 462, 465]. Через шість тижнів експериментального опіюдного впливу на ультрамікроскопічному рівні нами було виявлено подальше наростання патоморфологічних змін, що проявлялося гіперемією судин хоріоїдеї, дегенеративними та некротичними змінами пігментного епітелію, дегенерацією зовнішніх сегментів фоторецепторів, вкороченням та фрагментацією крист мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів, некротичними змінами ядер окремих фоторецепторів, дегенерацією аксонів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів, дегенеративними та некротичними змінами біполярних та амакринних клітин, гіпертрофією відростків клітин Мюллера, дегенерацією гангліонарних клітин, гіперемією

та помірними периваскулярними набряками судин зовнішнього та внутрішнього сітчастих шарів [458].

Через вісім тижнів експериментального впливу на мікроскопічному рівні налбуфіну виявлено глибокі зміни шарів сітківки, зокрема – ознаки асептичного (серозного) ретиніту та ознаки некрозу нейроцитів [440, 456, 460]. Наприкінці восьмого тижня експериментального опіюючого впливу на ультрамікроскопічному рівні нами було виявлено явище стійкої гіперемії судин хоріоїдеї, дегенеративні та некротичні зміни пігментного епітелію, що співпадають зі змінами на мікроскопічному рівні [457, 461].

Десятитижневий експериментальний опіюючий вплив викликає вакуольну дистрофію та некротичні зміни пігментного епітелію, руйнування фотосенсорних клітин, мікрокістозну дегенерацію зовнішнього сітчастого шару, вогнищеві некротичні зміни гангліонарних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару, деструктуризацію гемомікроциркуляторного русла сітківки [441, 467]. Через десять тижнів експериментального опіюючого впливу на ультрамікроскопічному рівні нами було виявлено подальше прогресування патоморфологічних змін у шарах сітківки, що проявлялося явищами гіперемії судин власне судинної оболонки, дегенеративними та некротичними змінами пігментного епітелію. Прогресували явища деструкції мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, наростали дегенеративні зміни внутрішніх сегментів фоторецепторів, некротичні зміни ядер окремих фоторецепторів, дегенерації аксонів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів, дегенеративні та некротичні зміни біполярних та амакринових клітин, дегенеративні зміни горизонтальних клітин, гіпертрофія відростків клітин Мюллера. Також прогресували явища дегенерації гангліонарних клітин, що відбувалось на підставі стазу у гемокапілярах гангліонарного шару, гіперемія та помірні периваскулярні набряки судин зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів, дегенерація аксонів гангліонарних клітин [457]. В працях ряду авторів

висвітлюються зміни при впливі налбуфіну [481, 482, 484, 485] у структурах органу зору, що по морфологічним проявам співпадають як на мікроструктурному так і на ультрамікроскопічному рівнях зі змінами отриманим в ході наших досліджень.

Після дванадцятитижневого експериментального опіювального впливу на мікроскопічному рівні виявлено вакуольну дистрофію та некротичні зміни пігментного епітелію, з прогресуванням явища мікрокістозної дегенерації зовнішнього сітчастого шару, та посиленням змін у ланках гемомікроциркуляторного русла, що локалізуються у внутрішніх шарах сітківки [442, 468]. Наприкінці дванадцятого тижня експериментального опіювального впливу на ультрамікроскопічному рівні нами було виявлено початкові етапи розвитку склеротичних змін мембрани Бруха, реактивні зміни клітин Мюллера та протоплазматичних астроцитів [458]. У порівнянні з результатами ряду авторів [199–201] що вивчали структурні зміни ока в експерименті (райдужно–рогівковий кут, судина оболонка та ультраструктурні зміни війкових відростків) отримані нами данні співпадають з результатами інших досліджень.

Через чотирнадцять тижнів на мікроскопічному рівні спостерігаємо прогресування дистрофічних та некротичних змін у пігментному шарі. Результати наших досліджень також показали, що зовнішній пограничний шар найменш чутливий до довготривалого впливу опію [442, 456, 472]. Через чотирнадцять тижнів експериментального опіювального впливу на ультрамікроскопічному рівні нами було виявлено подальше наростання склеротичних змін мембрани Бруха, дегенеративні та некротичні зміни пігментного епітелію та деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів. Виникав відрив окремих зовнішніх сегментів фоторецепторів від перикаріону, наростали дегенеративні зміни аксонів зовнішнього, внутрішнього сітчастих шарів та шару нервових волокон. Були присутні явища дегенеративних та некротичних змін біполярних та

амакринових клітин, гіпертрофічні зміни відростків клітин Мюллера, гіперемія в судинах внутрішнього сітчастого шару, гангліонарного шару та шару нервових волокон, реактивні зміни клітин Мюллера та протоплазматичних астроцитів [457]. Проводячи аналіз наукової літератури де описуються ретинопатії різного генезу нами не було виявлено ознак склерозування мембрани Бруха [479, 484–488, 501, 505, 506, 508]. Це на нашу думку є патоморфологічною особливістю хронічного опіоїдного впливу на тлі введення терапевтичних доз налбуфіну.

В результаті проведеного морфометричного дослідження діаметру капілярів сітківки щура на різних термінах експериментального опіоїдного впливу було встановлено, що діаметр капілярів збільшувався впродовж всього експерименту. Зокрема наприкінці 2 тижня він збільшився на 13,7 %, наприкінці 4 тижня на 23,7 %, наприкінці 6 тижня на 37,6 %, наприкінці 8 тижня на 50,6 %, наприкінці 10 тижня на 60 %, наприкінці 12 тижня на 62,3 %, та наприкінці 14 тижня на 67,7 % порівняно з початковими даними [459]. Встановлено достовірну ($p < 0,05$) різницю між діаметрами капілярів, які вимірювались кожні два тижні експерименту. Найбільшу зміну діаметру капілярів спостерігали упродовж перших двох тижнів експерименту 13,7 % ($p < 0,005$), упродовж 2-4 тижнів збільшення діаметру становило – 8,82 % ($p < 0,001$), 4-6 тижнів – 11,3 % ($p < 0,001$), 6-8 тижнів – 9,41 % ($p < 0,001$), 8-10 тижнів – 4,22 % ($p < 0,001$), 10-12 тижнів – 3,43 % ($p < 0,05$), 12-14 тижнів – 3,31 % ($p < 0,05$). Починаючи з 8-го тижня ріст показників діаметру капілярів сітківки сповільнювався [459]. Результати проведеного нами дослідження щодо динаміки змін діаметру капілярного компоненту у гемомікроциркуляторному руслі сітківки, відрізняються від результатів морфометричного дослідження які отримані при експериментальному опіоїдному впливі на структури парадонтального комплексу, структури нервової системи, серцево-судинної системи та органа зору [382, 402, 489-491].

Ключовим для динаміки змін показників коагуляційного гемостазу крові експериментальних тварин був 6 тиждень експерименту, оскільки більшість показників мали найбільшу динаміку до 6 тижня включно із подальшим сталим рівнем, що був більше (фібриноген та протромбіновий індекс) або менше (протромбіновий час, час рекальцифікації та гемоглобін крові) відповідних показників контрольної групи. Показник гематокриту крові експериментальних тварин рівномірно знижувався на всіх термінах дослідження до мінімального значення на 14 тижні, а кількість тромбоцитів рівномірно підвищувалась на всіх термінах до максимального значення на останньому терміні експерименту. Така динаміка по всіх показниках була підтверджена статистично [447, 476]. Ми не мали можливості провести порівняльну характеристику показників коагуляційного гемостазу крові у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіоїдного впливу за відсутності аналогічних досліджень у джерелах сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури. При дослідженні показників оксидативного стресу крові експериментальної групи тварин нами було встановлено, що наприкінці другого тижня спостерігалось недостовірне зростання малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів та достовірне зниження церулоплазміну. В подальшому наприкінці шостого тижня спостерігалась стійка тенденція до зростання малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів зі зниженням показників церулоплазміну. Всі показники мали статистичну доведену різницю при порівнянні із контрольною групою. Після десяти тижнів експериментального опіоїдного впливу всі показники продовжили попередньо виявлену динаміку та досягли максимального значення різниці у порівнянні із контрольною групою [452]. Подібні зміни показників оксидативного стресу при вивченні наслідків експериментального опіоїдного впливу мали аналогічну тенденцію в працях інших дослідників при вивченні експериментального опіоїдного впливу [344, 358] і наближалися до результатів нашого дослідження.

Таким чином в результаті проведених досліджень було встановлено ряд нових даних про структурні зміни шарів сітківки та ланок її кровоносного русла на мікро- та ультраструктурному рівнях на тлі субхронічного та хронічного впливів опіюду при відміні та за умов корекції пентоксифіліном в експерименті.

На мікроструктурному рівні через два тижні експериментального опіюдного впливу з подальшою відміною опіюду на чотири тижні глибоких, масових незворотніх структурних змін не виявлено. Проте спостерігаються поодинокі ділянки з ознаками зернистої дистрофії пігментного епітелію, некротичні зміни поодиноких фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару, незначне звуження зовнішнього сітчастого шару, транспозиція ядер фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару у зовнішній сітчастий шар, вакуолізація цитоплазми окремих клітин внутрішнього ядерного шару та окремих гангліонарних клітин. Виявлено ділянки вакуолізації цитоплазми клітин внутрішнього ядерного шару та мікрокістозну дегенерацію основної речовини нервоволокнистого та гангліонарного шарів [443, 469, 478]. Подібну динаміку морфологічних проявів при експериментальному опіюдному впливі ми спостерігали в роботах де вивчалися зміни (судинної оболонки ока, структур пародонту, мозочка та слизової гортані) [492, 493, 496, 399, 395, 349,349].

За умов двотижневого введення опіюду з подальшою чотиритижневою його відміною та корекцією пентоксифіліном структура шарів сітківки збережена, лише незначно виражена вакуольна дистрофія пігментного епітелію, виявлено незначні 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 [444, 455, 470, 478]. Аналогічна позитивна динаміка при

корекції опіювального впливу спостерігалася в працях присвячених опіювальної парадонтопатії [387, 379, 380, 388].

За умов двотижневого введення опіювального з подальшим чотиритижневим введенням опіювального 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 опіювальних ретинопатичних змін з паралельним введенням опіювального. Така комбінація медикаментозного поєднання сприяла значному, прогресуючому погіршенню стратифікації клітин у шарах сітківки у наслідок прогресування дисциркуляторних змін у ланках судинних сіток (поверхнева та глибока) зі сторони ретинального та хоріоїдального джерел кровопостачання сітківки [445, 455, 471, 478].

Через шість тижнів експериментального опіювального впливу з подальшою відміною опіювального на чотири тижні виявлено некротичні зміни фотосенсорних клітин, поодиноких клітин внутрішнього ядерного шару, транспозицію ядер фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару у зовнішній сітчастий шар, прогресуюча вакуолізація цитоплазми клітин внутрішнього ядерного шару та некротичні зміни гангліонарних клітин [439, 475, 478].

Через шість тижнів експериментального опіювального впливу з подальшою чотиритижневою його відміною та корекцією пентоксифіліном виявлено явища вакуольної дистрофії пігментних епітеліоцитів, значні некротичні зміни зовнішніх ділянок фоторецепторів, розшарування внутрішніх ділянок фоторецепторів, некротичні зміни окремих фотосенсорних клітин без явищ наростаючого прогресування, клітин внутрішнього ядерного шару, вакуольна дистрофія фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару.

Виражена мікрокістозна дегенерація зовнішнього сітчастого шару без ознак прогресування. Просвіти кровоносних судин розширені, переповнені кров'ю, ендотеліоцити набряклі, виступають у просвіт судин. Спостерігали явище транспозиції ядер фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару у зовнішній сітчастий шар, незначні некротичні зміни гангліонарних клітин [474].

Через шість тижнів експериментального опіювання з подальшим чотиритижневим введенням опію та пентоксифіліну, виявлено прогресування некротичних змін у фоторецепторному шарі та серед клітин внутрішнього ядерного шару. Також наростала вакуольна дистрофія клітин внутрішнього ядерного шару. Прогресувала транспозиція ядер фоторецепторних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару у зовнішній сітчастий шар. Основна речовина гангліонарного шару та волокон нервово-волокнистого шарів була просвітленою. В загальному відбувалося наростання набрякових процесів, що торкаються усіх шарів сітківки. Враховуючи вищезазначені зміни можна зробити чіткий висновок про недопустиме поєднання цих препаратів (налбуфін та пентоксифілін) при проведенні корекції опіюваних змін з метою стабілізації дисциркуляторних змін в сітківці. Така комбінація медикаментозного поєднання на пізніх термінах корекції спричиняла прогресивне наростання патологічних змін у шарах сітківки та сприяла більш вираженим процесам набряку як наслідок прогресування дисциркуляторних змін у ланках судинних сіток зі сторони ретинального басейну [446]. Як і у випадку корекції на ранніх термінах комбінація налбуфіну з одночасним введенням пентоксифіліну сприяла поглибленню патоморфологічних змін у шарах сітківки [445, 455, 471, 478].

В результаті морфометричного дослідження діаметру капілярної ланки в шарах сітківки на ранніх термінах корекції нами не було встановлено, істотної різниці між середніми показниками діаметрів капілярів ($p > 0,05$) у тварин контрольної групи та 14 підгрупи (2 тижні введення налбуфіну з

відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну). Було виявлено істотне збільшення середнього діаметру капілярів при порівнянні тварин 10 підгрупи (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) ($p < 0,05$), з 12 підгрупою (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) ($p < 0,001$), та з даними контрольної групи. Діаметри капілярів у 10 підгрупі (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) були збільшені на 18,7% ($p > 0,05$), у порівнянні з 5 підгрупою (6 тижнів введення налбуфіну). Виражено несприятливою була ситуація у порівнянні з попередніми результатами у підгрупі 12 (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) – на 32 %, порівняно з діаметрами капілярів у підгрупі 14 (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну) [459]. В результаті морфометричного дослідження діаметру капілярної ланки в шарах сітківки на пізніх термінах корекції нами було встановлено, що порівняно з контрольною групою діаметр капілярів має мінімальне збільшення у 15 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну) (на 35 %). Значно більшими були діаметри капілярів у 11 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) 49 %, в той час як у групі з десятитижневим експериментальним опіоїдним впливом 57 %. Найбільш несприятливою була ситуація у 13 підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) 63 % [459]. Результати проведеного нами морфометричне дослідження діаметрального перепаду капілярного компонента гемомікроциркуляторного русла в шарах сітківки відрізняються від результатів ряду досліджень при аналогічному експериментальному дослідженні у структурах органу зору та центральної нервової системи [494-497], а також а також аналогічні результати присутні у ряді праць при дослідженні змін у різних ланках судинної системи при цукровому діабеті [511-522, 525-528].

На ультраструктурному рівні при експериментальному опіоїдному впливі через шість тижнів експерименту в щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, з подальшою чотиритижневою його відміною нами спостерігалися, дегенеративні зміни в пігментному епітелії, зовнішніх та внутрішніх сегментах фоторецепторів, аксонах зовнішнього сітчастого шару, амакринних, біполярних та гангліонарних клітинах сітківки. Спостерігали явище гіперемії та помірний периваскулярний набряк у судинах внутрішнього сітчастого шар [458].

Через шість тижнів експерименту в щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом було проведена його відміна з подальшою корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів спостерігали прояви загальної тенденції до покращення, що проявлялися незначними дегенеративними змінами пігментного епітелію та деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів. Були виявлені поодинокі ділянки дегенерації та некротичних змін окремих фоторецепторів, дегенерація окремих біполярних та амакринних нейронів, помірна дегенерація окремих гангліонарних нейронів. В судинних шарах сітківки були виявлені незначні прояви дисциркуляторних змін, зокрема в судинах внутрішнього сітчастого шару а також помірні дегенеративні зміни синапсів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів [458].

Через шість тижнів експерименту у щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з одночасним введенням пентоксифіліну було виявлено гіперемію та периваскулярні набряки в судинах хоріоїдеї, дегенерацію та некрози пігментного епітелію, дегенерацію та деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, відрив окремих зовнішніх сегментів, дегенерація внутрішніх сегментів фоторецепторів, дегенерація та некротичні зміни фоторецепторів, дегенерацію та некротичні зміни біполярних та амакринних нейронів, дегенерацію гангліонарних нейронів, гіперемія, стази

та перивазальні набряки в судинах гангліонарного шару, нервововолокнистого шару, у внутрішньому сітчастому шарі, реактивні та місцями некротичні зміни клітин Мюлера [458].

Через десять тижнів експерименту в щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опію, а згодом впродовж чотирьох тижнів введення опію була проведена його відміна, нами було виявлено явища дегенерації пігментного епітелію, деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенеративні зміни у внутрішніх сегментів фоторецепторів, були присутні ділянки сітківки де розвивались дегенеративні та некротичні зміни окремих фоторецепторів. Процеси дегенерації та некрозу нами були виявлені в окремих біполярних та амакринних нейронах. Розвивались явища дегенеративних змін окремих гангліонарних нейронів. Були присутні явища гіперемії та перивазальних набряків в судинах внутрішнього сітчастого шару та реактивні зміни у клітинах Мюлера [458].

Через десять тижнів експерименту у щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опію, а згодом впродовж чотирьох тижнів введення опію була проведена його відміна з подальшою чотирьохтижневою корекцією пентоксифіліном, нами було виявлено деструктивні зміни окремих апікальних ворсинок пігментного епітелію, деструкція поодиноких мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенерацію окремих біполярних та амакринних нейронів, помірно виражені дисциркуляторні зміни, реактивні процеси гліальних елементів [458].

Через десять тижнів експерименту у щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опію, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опію з паралельним введенням пентоксифіліну, нами було встановлено гіперемію, стази та периваскулярні набряки в судинах хоріоїдеї. Дегенерація та некрози пігментного епітелію, дегенерація та деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, відрив окремих зовнішніх сегментів, дегенерація внутрішніх сегментів фоторецепторів,

дегенерація та некротичні зміни фоторецепторів, дегенерація та некротичні зміни біполярних та амакринових нейронів, окремих клітин Мюлера, дегенерація гангліонарних нейронів, гіперемія, стази та перивазальні набряки в судинах гангліонарного шару, нервововолокнистого шару, у внутрішньому сітчастому шарі, дегенерація аксонів гангліонарних клітин, реактивні зміни клітин Мюлера [458].

При дослідженні показників крові більш системними на 6 тижні були зміни показників у підгрупі «відміна+пентоксифілін» - за значенням показники цієї підгрупи у більшості випадків були максимально наближеними до значень відповідних показників контрольної групи. Виключенням був тільки показник загального фібриногену крові – тут дещо меншим було значення у підгрупі «відміна». Для підгрупи «пентоксифілін+налбуфін» було характерним найбільша різниця показників у порівнянні із контрольною групою відносно до значень показників підгруп «відміна» та «відміна+пентоксифілін» за виключенням показників тромбоцитів та гематокриту крові – у цих показників значення підгрупи «пентоксифілін+налбуфін» було наближене до значення відповідних показників підгрупи «відміна+пентоксифілін». Коливання значення показників у підгрупі «відміна» не мало системного характеру. Слід відмітити, що у більшості випадків коливання значень показників у підгрупах на 6 тижні не було доведено статистично, тому їх можна трактувати лише як тенденційні, але не доведені відповідними критеріями [447, 449, 473, 476].

Як і на шостому тижні дослідження, більш системними на 10 тижні були зміни показників у підгрупі «відміна+пентоксифілін» - за значенням показники цієї підгрупи у більшості випадках були максимально наближеними до значень відповідних показників контрольної групи. Виключенням були значення показника протромбінового індексу – в усіх підгрупах його значення коливалося на рівні значення загальної групи 10

тижня і було більше за значення контрольної групи. Решту показників на цьому терміні у підгрупах «відміна» та «пентоксифілін+налбуфін» не мали суттєвої різниці у порівнянні із загальною групою 10 тижня як за абсолютними значеннями, так і за результатами перевірки із використанням статистичних критеріїв [447, 451, 473, 476].

При дослідженні біохімічних показників найбільша позитивна динаміка у підгрупах корекції 6 тижня спостерігалася у підгрупі « відміна + пентоксифілін », при чому за динамікою показники дієнових кон'югатів та церулоплазміну прирівнялися до таких у контрольній групі [452].

Найбільш позитивна динаміка у підгрупах корекції 10 тижня спостерігалася у підгрупі « відміна + пентоксифілін », однак, попри позитивну динаміку, особливо у показників дієнових кон'югатів та церулоплазміну, досягти рівня таких показників у контрольній групі не вдалося [452]. При порівнянні результатів нашого дослідження було встановлено часткове співпадіння з результатами динаміки змін показників оксидативного стресу при вивченні їх впливу на патоморфологічні зміни слизової гортані при експериментальному опіоїдному впливі [344, 358] а також а також відмінності при вивченні динаміки поведінки біохімічних показників при цукровому діабеті [509, 510, 523, 524].

Таким чином, за результатами проведених досліджень з використанням сучасних морфологічних, гематологічних та біохімічних методів комплексно нами було вивчено, детально проаналізовано та вирішено проблему експериментальної опіоїдної ретинопатії. Отримані данні засвідчили, що опіоїдна ретинопатія характеризується поступово наростаючим прогресуючим перебігом, супроводжується порушенням гематологічних та біохімічних процесів з послідовними структурними змінами у шарах сітківки.

Було встановлено особливості якісних та кількісних морфологічних змін у шарах сітківки на мікро- та ультраструктурному рівнях через 1, 2, 4, 6, 8,

10, 11 і 14 тижнів експериментального опіюданого впливу. Нами наведено порівняльну характеристику морфологічних проявів у шарах сітківки, встановлено зміну динаміки морфометричних показників капілярного компонента шарів сітківки, показників коагуляційного гемостазу, ступеня оксигенації та показників оксидативного стресу у нормі та на різних етапах експериментального опіюданого впливу, а також при корекції цих змін у субхронічний та хронічний періоди експерименту препаратом пентоксифілін.

Уперше виявлено особливості зміни показників коагуляційного гемостазу, ступеня оксигенації крові та біохімічних показників оксидативного стресу упродовж 14-тижневого експериментального опіюданого впливу терапевтичних доз налбуфіну та їх значення у розвитку патоморфологічних змін у шарах сітківки. Надано статистичну порівняльну характеристику зміни показників коагуляційного гемостазу, ступеня оксигенації крові та біохімічних показників оксидативного стресу і проведено порівняльну паралель з динамікою морфологічних змін у субхронічний та хронічний періоди корекції експериментального опіюданого впливу препаратом пентоксифілін.

Уперше виявлено на ультраструктурному рівні, що в результаті хронічного експериментального опіюданого впливу терапевтичних доз опіюданого анальгетика на віддалених термінах відбувався розвиток з поступовим прогресуванням склеротичних змін мембрани Бруха.

Виявлено закономірності змін у структурній реорганізації шарів сітківки у різних підгрупах корекції: «відміна», «відміна+пентоксифілін» та «пентоксифілін+налбуфін» у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіюданого впливу.

Уперше встановлено, що при проведенні корекції явищ опіюданого ретинопатії у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіюданого впливу у підгрупах «пентоксифілін+налбуфін» відбувається наростання набрякових процесів, що торкаються усіх шарів сітківки. Така

комбінація медикаментозного поєднання сприяла значному, прогресуючому погіршенню стратифікації клітин у шарах сітківки як наслідок прогресування дисциркуляторних змін у ланках судинних сіток зі сторони ретинального джерела кровопостачання сітківки. Враховуючи вищезазначені зміни можна зробити чіткий висновок про недопустиме поєднання цих препаратів (налбуфін та пентоксифілін) при проведенні корекції опіїдного впливу з метою стабілізації дисциркуляторних змін в сітківці.

Уперше в нашій роботі з'ясовано, що застосування препарату антибрадикінінової групи (пентоксифілін) забезпечує позитивний вплив та нормалізує процеси деформації еритроцитів, сприяє зменшенню в'язкості крові, пригнічує адгезію тромбоцитів і, як наслідок, нормалізує реологічні властивості крові нормалізуючи кровоплинну, оксигенативну та трофічну функцію тканин сітківки.

Вперше показано, що введення упродовж 4 тижнів пентоксифіліну щурам на ранніх (субхронічна) та пізніх (хронічна) стадіях опіїдної ангіоретинопатії (через 2 та 6 тижнів опіїдного впливу) приводило до порушення двостадійного морфогенезу опіїдної дисциркуляторної ангіоретинопатії, яке можна охарактеризувати як прояв терапевтичного патоморфозу ангіоретинопатії під дією пентоксифіліну. Пентоксифілін унеможлиблює виникнення стадії некротичних змін та нормалізує метаболічні зрушення у клітинному представництві шарів сітківки.

Також практичне значення мають вперше отримані результати корегуючого впливу пентоксифіліну на опіїдну ретинопатію, що проявляється процесами пригнічення показників перикисного окислення ліпідів і як наслідок підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі викладене теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми, яка полягає у встановленні особливості морфологічної організації шарів сітківки та ланок її гемомікроциркуляторного русла в нормі, визначити їх порушення на ранніх та пізніх етапах розвитку опіїдної ретинопатії та з'ясувати можливості фармакологічної корекції цих порушень у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіїдного впливу.

1. Встановлено, що система гілок внутрішньої сонної артерії щура належить до двох топографічних ділянок — шийної і мозкової. Поверхнева капілярна сітка локалізована у товщі нервововолокнистого шару, глибока капілярна сітка залягає між зовнішнім сітчастим та внутрішнім ядерним шаром, окрема капілярна сітка локалізована в ділянці диска зорового нерва.

2. Встановлено кількісну морфологічну ідентичність у пошаровій структурній організації між шарами сітківки щура та людини на мікроструктурному рівні в нормі. На ультраструктурному рівні шари сітківки зберігають чітку стратифікаційну архітектоніку, що відповідає морфологічній нормі статевозрілих лабораторних щурів. В результаті проведеного нами морфометричного дослідження діаметру капілярного компоненту гемомікроциркуляторного русла сітківки в нормі було встановлено, що діаметр капілярів сітківки становив 5,9 мкм.

3. При дослідженні показників коагуляційного гемостазу крові інтактних щурів встановлено: протромбіновий індекс 84.25%, час рекальцифікації 49.50с., загальний фібриноген 1.75 г/л., протромбіновий час 16.76 сек %, гемоглобін 151.89 г/л., кількість тромбоцитів 153.05%., гематокрит 42.07%. При дослідженні біохімічних показників крові щурів в нормі встановлено значення малонового діальдегіду 5,07%, дієнових кон'югатів 5,21% та церулоплазміну 4,47 %.

4. На ранніх термінах опіювального впливу (1–6 тижні) на мікроструктурному рівні виявлено явища вакуольної дистрофії пігментного шару, ознаки мікрокістозної дегенерації зовнішнього сітчастого шару та нервововолокнистого шару, проліферація пігментного шару. Капіляри, що розміщені на межі гангліонарного шару та нервововолокнистого шару мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю. Виявлено мікрокістозну дегенерацію зовнішнього сітчастого шару, некротичні зміни окремих нейронів ядерних шарів, перицелюлярні набряки гангліонарних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару. У віддалені терміни опіювального впливу (8–10 тижні) з'являються ознаки асептичного (серозного) ретиніту та прогресують ознаки некрозу нейронів. У внутрішній пограничній мембрані спостерігаються поодинокі крововиливи. Спостерігали вакуольну дистрофію та некротичні зміни пігментного шару, гангліонарних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару. У хронічному періоді опіювального впливу (12–14 тижні) прогресує мікрокістозна дегенерація зовнішнього сітчастого шару, посилюються зміни у капілярній ланці гемомікроциркуляторного русла внутрішніх шарів сітківки. Найменш чутливою до довготривалого впливу опіювального є зовнішня погранична мембрана. Проведене морфометричне дослідження діаметру капілярів сітківки щура засвідчило його зростання до 8-го тижня з наступним сповільненням.

5. При проведенні корекції змін на мікроструктурному рівні після 2-х тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4-ри тижні незворотніх структурних змін не виявлено. Після 2-х тижнів введення опіювального з відміною та з подальшим 4-вим введенням пентоксифіліну структура шарів сітківки збережена, помірно виражена вакуольна дистрофія пігментного шару, незначні некротичні зміни поодиноких фотосенсорних клітин, ознаки залишкових проявів периваскулярного набряку. Після 2-х тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4-ри тижні пентоксифіліну виявлено

прогресування некротичних змін поодиноких фотосенсорних клітин, клітин внутрішнього ядерного шару, явища стазу крові у судинах, транспозицію ядер фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару у зовнішній сітчастий шар, посилену вакуолізацію цитоплазми клітин внутрішнього ядерного шару.

6. Після 6-ти тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4-ри тижні виявлено некротичні зміни фотосенсорних клітин, наростання прогресуючої вакуолізації цитоплазми клітин внутрішнього ядерного шару та некротичні зміни гангліонарних клітин. Після 6-ти тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-вим введенням пентоксифіліну мала місце вакуольна дистрофія пігментних епітеліоцитів, значні некротичні зміни фотосенсорних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару, виражена мікрокістозна дегенерація зовнішнього сітчастого шару без ознак прогресування. Просвіти капілярів збільшені, переповнені кров'ю. Після 6-ти тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4-ри тижні пентоксифіліну, виявлено значне прогресування некротичних змін у фоторецепторному шарі та внутрішньому ядерному шарі з проявами вакуольної дистрофії. Прогресувала транспозиція ядер фоторецепторних клітин та клітин внутрішнього ядерного шару у зовнішній сітчастий шар. Морфометрично підтверджено істотну різницю між середніми показниками діаметрів капілярів тварин контрольної та експериментальних груп.

7. За даними електронномікроскопічного дослідження на ранніх термінах опіоїдного впливу збільшені просвіти судин *Choroidea*, помірні реактивні зміни пігментного шару, окремих фоторецепторів, біполярних та гангліонарних клітин. В окремих фоторецепторах спостерігали розпад поодиноких мембранних дисків зовнішніх сегментів, набухання та просвітлення цитоплазми перинуклеарної зони, реактивні зміни відростків клітин Мюлера, початкові етапи дегенерації аксонів зовнішнього сітчастого шару та аксонів гангліонарних клітин, периваскулярні набряки судин

зовнішнього сітчастого шару. У віддаленні терміни опіювального впливу спостерігали стійку гіперемію хоріокапілярів, дегенеративні та некротичні зміни пігментного шару, аксонів зовнішнього сітчастого шару, внутрішнього сітчастого шару та гангліонарних клітин на тлі стази у гемокапілярах гангліонарного шару. У хронічному періоді опіювального впливу встановлено початкові етапи розвитку склеротичних змін мембрани Бруха, наростання явищ дегенеративних та некротичних змін, гіперемію в судинах внутрішнього сітчастого шару, гангліонарного шару та нервововолокнистого шару.

8. На ультраструктурному рівні після 2-х тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4-ри тижні спостерігали дегенеративні зміни в пігментному шарі, зовнішніх та внутрішніх сегментах фоторецепторів, аксонах зовнішнього сітчастого шару, амакринних, біполярних та гангліонарних клітинах сітківки, явище гіперемії та помірний периваскулярний набряк у судинах внутрішнього сітчастого шару. Після 2-х тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-вим введенням пентоксифіліну спостерігали незначні дегенеративні зміни пігментного шару та деструкцію мембранних дисків, прояви дисциркуляторних змін в судинах внутрішнього сітчастого шару, помірні дегенеративні зміни синапсів зовнішнього сітчастого шару та внутрішнього сітчастого шару. Після 2-х тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4-ри тижні пентоксифіліну виявлено прогресування явищ гіперемії та периваскулярні набряки в хоріокапілярах, дегенерацію та некрози пігментного шару, дегенерацію та деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенерацію та некротичні зміни біполярних, амакринних та гангліонарних нейронів, гіперемію, стази та перивазальні набряки в судинах гангліонарного шару, нервововолокнистого шару, внутрішнього сітчастого шару, реактивні та некротичні зміни клітин Мюлера.

9. Після 6-ти тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4-ри тижні прогресували явища дегенерації та некрозу пігментного шару, деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенеративні зміни у внутрішніх сегментах фоторецепторів. Процеси дегенерації та некрозу були виявлені в окремих біполярних, амакринних та гангліонарних нейронах. Після 6-ти тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-вим введенням пентоксифіліну виявлено деструктивні зміни окремих апікальних ворсинок пігментного епітелію, поодиноких мембранних дисків, окремих біполярних та амакринних нейронів, помірно виражені дисциркуляторні зміни, реактивні процеси гліальних елементів без ознак прогресування. Після 6-ти тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4-ри тижні пентоксифіліну виявлено прогресування процесів гіперемії, стази та периваскулярні набряки в хоріокапілярах. Дегенерацію та некрози пігментного шару, зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів, біполярних, амакринних нейронів та окремих клітин Мюлера, дегенерацію аксонів гангліонарних нейронів, гіперемію, стази та перивазальні набряки в судинах гангліонарного шару, нервововолокнистого шару та внутрішнього сітчастого шару.

10. Ключовим для динаміки показників коагуляційного гемостазу крові був (6 тиждень) експерименту, оскільки більшість показників мали в цей період найбільш виражену динаміку із подальшим сталим рівнем. При дослідженні показників оксидативного стресу крові наприкінці (2 тижня) встановлено недостовірне зростання малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів та достовірне зниження церулоплазміну, з подальшою стійкою тенденцією до зростання малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів зі зниженням показників церулоплазміну.

При дослідженні показників крові у підгрупі «відміна+пентоксифілін» вони у більшості випадків були максимально наближеними до значень відповідних показників контрольної групи на (6 тижні) (виключення –

показник загального фібриногену крові). На (10 тижні) у підгрупі «відміна+пентоксифілін» (виключення – показник протромбінового індексу). При дослідженні біохімічних показників найбільшу позитивну динаміку до (6 тижня) спостерігали у підгрупі «відміна+ пентоксифілін», до (10 тижня) – у підгрупі «відміна+пентоксифілін».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Трещинський ІС, Харченко ЛА, Усенко ВА. Деякі питання наркоманії і токсикоманії в Україні. Провизор. 1998;4:15-17.
2. Стан боротьби з незаконним обігом наркотиків за даними МВС України за 2002–2006 рр.: МВС України, Департамент боротьби з незаконним обігом наркотиків. К. 2006.
3. Раєцька ЛВ. Тенденції поширення наркоманії в Україні. Боротьба з організованою злочинністю і корупцією. 2008. 318 с.
4. Вієвський АМ, Жданова МП, Сидяк СВ, Безногих ВС, Грищенко АІ, Лепеха КІ, та ін. Зріз наркотичної ситуації в Україні 2012 (дані 2011 року). Київ; 2012. 25 с.
5. Вієвський АМ, Жданова МП, Сидяк СВ, Безногих ВС, Грищенко АІ, Лепеха КІ, та ін. Зріз наркотичної ситуації в Україні 2020 (дані 2019 року). Київ; 2020. Доступно на: <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/13559/Zvit-shhodo-narkotyktiv-ta-alkogolyu-za-2020-rik.pdf>.
6. GRIDS. INCB. 24.06.2023. URL: <https://www.incb.org/incb/en/grids.html>
7. UNODC World Drug Report 2022 highlights trends on cannabis post-legalization, environmental impacts of illicit drugs, and drug use among women and youth. Vienna (Austria). UN. 27.06.2022. URL:
8. Sosin ІК, Chuev YuF, ArtemchukAP, Shapovalova VO. Shapovalov Valentyn. V et al. Narcology: national textbook. Kharkiv: Kolegium; 2014. 948 p.
9. Артемчук АФ, Слюсаренко ІТ. Нейрофізіологічні та морфологічні кореляції при дослідженні серцево-судинної системи при опіоїдній наркоманії. Міжнародний медичний журнал. 2001;7(3):35-39.

10. Чугунок ВВ, Пірогов ІФ. Сучасні уявлення про диференційну діагностику серцево-судинних розладів внаслідок уживання психоактивних речовин. Запоріжський медичний журнал. 2000;4:77-81.
11. Симівська РР. Структурні зміни двостулкового клапана серця при тривалому введенні опію в експерименті. Збірник матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч.; 2019 Кві 19-20; Одеса. Одеса: ГО Південна фундація медицини; 2019. с. 112-116.
12. Symivska RR. Changes in the ultrastructure of a bicuspid valve at different times of chronic opioid exposure. Abstracts of the 3rd International scientific and practical conference. Eurasian scientific congress; 2020 Mar 22-24; Barcelona, Spain. Barcelona: Barca Academy Publishing; 2020. p. 73-76.
13. Дакал АВ. Особливості клінічного перебігу і лікування одонтогенних гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих, що вживають наркотики [автореф. дисертації]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти ім. ПЛ. Шупика; 2011. 20 с.
14. Fortin M. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ*. 2012;9:203-215.
15. Кузьминов ВН, Абросимов АС. Лекарственные средства в наркопсихофармакологии. под ред. Шаповаловой ВА, Шаповалова ВВ. Наркомании, токсикомании: фармакотерапия наркологических заболеваний. Харьков: Прапор; 2002. с. 68-107.
16. An 8,000-year History of Use and Abuse of Opium and Opioids: How That Matters For A Successful Control Of The Epidemic? Sankar Bandyopadhyay *Neurology*. 2019;92:P4.9-055.
17. Bali A, Randhawa PK, Jaggi AS. Interplay between RAS and opioids: opening the Pandora of complexities. *Neuropeptides*. 2014;48(4):249-256. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2014.05.002>.

18. Rabkin SW. Endogenous kappa opioids mediate the action of brain angiotensin II to increase blood pressure. *Neuropeptides*. 2007;41(6):411-419. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2007.09.003>.
19. Fukuhara M, Matsumura K, Abe I, Fujishima M. Interaction of opioids and vasopressin in central action of angiotensin II in conscious rabbits. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 1998;21(2):89-95. <https://doi.org/10.1291/hypres.21.89>.
20. George B, Griffenhagen BS. History of Drug Abuse. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 1961;8(1):16-27. [https://doi.org/10.1016/S0003-0465\(16\)30465-7](https://doi.org/10.1016/S0003-0465(16)30465-7).
21. Theodore F. Brunner. Marijuana in ancient greece and rome? The literary evidence. *Bulletin of the History of Medicine*. 1973;47(4):344-355.
22. Kritikos PG, Papadaki SP. The history of the poppy and of opium and their expansion in antiquity in the eastern Mediterranean area. *Bulletin on Narcotics*. 1967;3(17):38.
23. Svend Norn, Poul R Kruse, Edith Kruse History of opium poppy and morphine. *Dan Medicinhist Arbog*. 2005;33:171-184.
24. Mojtaba Heydari, Mohammad Hashem Hashempur, Arman Zargaran. Medicinal aspects of opium as described in avicenna's canon of medicine. *Acta med-hist Adriat* 2013;11(1);101-112.
25. Ranin Kazemi. Doctoring the Body and Exciting the Soul: Drugs and consumer culture in medieval and early modern Iran. *Modern Asian Studies*. Published online by Cambridge University Press: 05 August 2019. *Modern Asian Studies* 2020;54(2):554-617.
26. Baasher Taha The Use of Drugs in the Islamic World. *British Journal of Addiction*. 1981;76(3):233-243.
27. Ryan Gingeras Poppy Politics: American Agents, Iranian Addicts and Afghan Opium, 1945–80. *Iranian Studies*. 2022;45(3):pp.315–331. <https://doi.org/10.1080/00210862.2011.637-773>.

28. Clark RL, Pessolano AA, Weijlard J, Pfister K. 3rd N-Substituted Epoxymorphinan. *J. Am. Chem. Soc.* 1953;75:4963-4967. doi: 10.1021/ja01116a024.
29. Katherine Z Isoardi , Geoffrey K Isbister. Opioid poisoning in Newcastle over the last three decades: From heroin to prescription opioids. *Emerg Med Australas.* 2023 Jul 6. doi: 10.1111/1742-6723.14272.
30. Mohammad Javad Zarei, Maral Ramezani, Zahra Sahraie, Shahin Shadnia, Peyman Erfan Talab Evini , Babak Mostafazadeh, Mitra Rahimi.. Comparing Two Naloxone Tapering Methods in Management of Methadone Intoxication; a Quasi-experimental Study. *Archives of Academic Emergency Medicine.* 2023;11(1):37-48. [https://doi.org/ 10.22037/ aaem.v11i1.2047](https://doi.org/10.22037/aaem.v11i1.2047).
31. Menninger EL. *Fantastic trees.* New York: The Viking press, 1967. P.293.
32. Thiago Wendt Viola, Saulo Gantes Tractenberg, Luis Eduardo Wearick-Silva, Caroline Silva de Oliveira Rosa, Júlio Carlos Pezzi, Rodrigo Grassi-Oliveira Long-term cannabis abuse and early-onset cannabis use increase the severity of cocaine withdrawal during detoxification and rehospitalization rates due to cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Nov 1;144:153- doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.09.003. Epub 2014 Sep 16.
33. Francisco López-Muñoz and Cecilio Alamo. Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Current Pharmaceutical Design.* 2009;15:1563-1586. DOI:10.2174/138161209788168001.
34. Christine L. Duvauchelle, Tova Sapoznika, Conan Kornetsky. The Synergistic Effects of Combining Cocaine and Heroin (“Speedball”) Using a Progressive-Ratio Schedule of Drug Reinforcement. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 1998;61(3):297-302. [https:// doi. org/10.1016/S0091-3057\(98\)00098-7](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(98)00098-7).
35. Samuels J, Schwalbe SS, Marx GF. Speedballs: A new cause for intraoperative tachycardia and hypertension. *Anesth Analg* 1991;72:397-398.

36. Sheree Cairney, Paul Maruff, Chris Burns, Bart Currie The neurobehavioural consequences of petrol (gasoline) sniffing. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2002;26(1):81-89. [https://doi.org/ 10. 1016/S0149-7634\(01\)00040-9](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(01)00040-9).
37. Qin Du, Hongxi Chen, Ziyang Shi and Hongyu Zhou. Case Report: Long segmental lesions of the spinal cord caused by exposure to xylene. 2023. *Front. Neurol.* 14:1121421. doi: 10.3389/fneur.2023.1121421.
38. Ting-Ying Laio, Chih-Chun Chen, Han-Hsing Tsou, Tsung-Yun Liu & Hsiang-Tsui Wang. Acute and Chronic Exposure of Toluene Induces Genotoxicity in Different Regions of the Brain in Normal and Allergic Mouse Models. *Neurotox Res.* 2019 Nov;36(4):669-678. doi: 10.1007/s12640-019-00024-y. Epub 2019 Mar 19.
39. Marcell Valandro Soares, Juliana Mesadri, Débora Farina Gonçalves, Larissa Marafiga Cordeiro, Aline Franzen da Silva, Fabiane Bicca Obetine Baptista, Roger Wagner, Cristiane Lenz Dalla Corte, Félix Alexandre Antunes Soares, Daiana Silva Ávila. Neurotoxicity induced by toluene: *In silico* and *in vivo* evidences of mitochondrial dysfunction and dopaminergic neurodegeneration. *Environmental Pollution.* 2022;298:118856. [https://doi.org/ 10.1016/j.envpol.2022.118856](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.118856).
40. Basile Coutens and Susan L. Ingram. Key differences in regulation of opioid receptors localized to presynaptic terminals compared to somas: relevance for novel therapeutics. *Neuropharmacology.* 2023 Mar 15;226:109408. doi:10.1016/j.neuropharm.2022.109408.
41. Samson Duresso. Psychopharmacological Perspectives and Diagnosis of Substance Use Disorder. *Addictions - Diagnosis and Treatment*. Edited by William M. Meil and John A. Mills. Submitted: October 26th, 2020 Reviewed: July 17th, 2021 Published: October 13th, 2021. DOI: 10.5772/intechopen.99531

42. Volkow ND, Koob G, Baler R. Biomarkers in substance use disorders. *ACS Chem Neurosci.* 2015;6(4):522-5. DOI: 10.1021/acschemneuro.5b00067.
43. Thomas R. Kosten, Tony P. George The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. *Sci Pract Perspect.* 2002 Jul;1(1):13-20. doi:10.1151/spp021113.
44. Kristin Elfers, Laura Menne, Luca Colnaghi, Susanne Hoppe, Gemma Mazzuoli-Weber, Short- and Long-Term Effects of Cocaine on Enteric Neuronal Functions. *Cells.* 2023 Feb;12(4):577. Published online 2023 Feb10. doi:10.3390/cells12040577.
45. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill Linda A, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature.* 1975 Dec 18;258(5536):577-80. doi: 10.1038/258577a0.
46. Hannah M Harris, Shainnel O Eans, Michelle L Ganno, Jennifer C Davis, Colette T Dooley, Jay P McLaughlin and Adel Nefzi Antinociceptive activity of thiazole-containing cyclized DAMGO and Leu-(Met) enkephalin analogs. *Org. Biomol. Chem.* 2019;17:5305-5315. <https://doi.org/10.1039/C9OB00882A>.
47. Miana Gabriela Pop, Carmen Crivii and Iulian Opincariu. Anatomy and Function of the Hypothalamus. *Hypothalamus in Health and Diseases.* 2018;(6):5. DOI: 10.5772/intechopen.80728.
48. Jiann Wei Yeoh, Morgan H James, Phillip Jobling, Jaideep S Bains, Brett A Graham and Christopher V Dayas Author information Article notes Copyright and License information PMC Disclaimer. Cocaine potentiates excitatory drive in the perifornical/lateral hypothalamus. *J Physiol.* 2012 Aug 15;590(Pt 16):3677–3689. Published online 2012 May 28. doi: 10.1113/jphysiol.n 2012. 230268.

49. George F Koob and Nora D Volkow Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016 Aug;3(8):760-773. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
50. Yue Wang, Youwen Zhuang, Jeffrey F. DiBerto, X. Edward Zhou, Gavin P. Schmitz, Qingning Yuan, Manish K. Jain, Weiyi Liu, Karsten Melcher, Yi Jiang, Bryan L. Roth, H. Eric Xu Structures of the entire human opioid receptor famil. *Cell*. 2023;186(2):413-427.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.026>
51. Eric Erbs, Lauren Faget, Gregory Scherrer, Audrey Matifas, Dominique Filliol, Jean-Luc Vonesch, Marc Koch, Pascal Kessler, Didier Hentsch, Marie-Christine Birling, Manoussos Koutsourakis, Laurent Vasseur, Pierre Veinante, Brigitte L. Kieffer, and Dominique Massotte A mu–delta opioid receptor brain atlas reveals neuronal co-occurrence in subcortical networks. *Brain Struct Funct*. 2015; 220(2):677-702. Published online 2014 Mar 13. doi: 10.1007/s00429-014-0717-9.
52. Fabien Decaillet, Jose Moron, Noura S. Abul-Husn, Lakshmi Devi Kappa Opioid Receptor. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. 2007. p. 1-7. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.60072-8>.
53. Nicholas F. Hug, Nicole Mercer Lindsay, William M. McCallum, Justin Bryan, Karen Huang, Nicole Ochandarena, Adrien Tassou, and Grégory Scherrer Opioid receptor architecture for the modulation of brainstem functions. *Biorxiv*. Posted December 24, 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.24.521865>.
54. Christina Gianoulakis. Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *J Psychiatry Neurosci*. 2001 Sep;26(4):304-318.
55. Isabel Pérez-Santos, Nicola Palomero-Gallagher, Karl Zilles and Carmen Cavada Distribution of the Noradrenaline Innervation and Adrenoceptors in

- the Macaque Monkey Thalamus. *Cereb Cortex*. 2021 Sep;31(9):4115–4139. doi: 10.1093/cercor/bhab073.
56. Wakamori M, Kaneda M, Oyama Y, Akaike N. Effects of chlordiazepoxide, chlorpromazine, diazepam, diphenylhydantoin, flunitrazepam and haloperidol on the voltage-dependent sodium current of isolated mammalian brain neurons. *Brain Research*. Volume 494, Issue 2, 14 August 1989, Pages 374-378. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90607-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90607-0).
57. David Sulzer. How Addictive Drugs Disrupt Presynaptic Dopamine Neurotransmission. *Neuron*. Volume 69, Issue 4, 24 February 2011, Pages 628-649. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.010>.
58. Neelam Upadhyay, Manjari Tripathi, Rakesh Kumar Chaddha, Rashmi Ramachandran, Arunmozhimaran Elavarasi, Gururao Hariprasad, Ravikrishnan Elangovan. Development of sensitive magnetic nanoparticle assisted rapid sandwich assay(s-MARSA) to monitor Parkinson's disease and Schizophrenia pharmacotherapy. *Anal Biochem*. 2023 Apr 15;667:115082. doi:10.1016/j.ab.2023.115082. Epub 2023 Feb 15.
59. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol. Neurobiol*. 2019, 39, 31-59.
60. James E Monckton, David A McCormick. Neuromodulatory role of serotonin in the ferret thalamus. *J Neurophysiol*. 2002 Apr;87(4):2124-36. doi: 10.1152/jn.00650.2001.
61. Yuki Koizumi, Michiaki Higashitani, Sayato Fukui, Taisuke Kodama, Hiroshi Ito, and Daiki Kobayashi A Case of Barbiturate Poisoning From Pentobarbital in a Young Japanese Patient. *Cureus*. 2023 Mar;15(3):e36498. Published online 2023 Mar 21. doi: 10.7759/cureus.36498.
62. Marina R. Picciotto, Michael J. Higley, and Yann S. Mineur Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and

- behavior. *Neuron*. Author manuscript; available in PMC 2013 Oct 4. *Neuron*. 2012 Oct 4;76(1):116–129. doi: 10.1016/j.neuron.2012.08.036.
63. Camila Fabiani, Ana Paula Murray, Jeremías Corradi, Silvia Susana Antollini. A novel pharmacological activity of caffeine in the cholinergic system. *Neuropharmacology*. Volume 135, June 2018, Pages 464-473. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.041>.
64. Stephen G. Holtzman Robert E. Jewett Interactions of morphine and nalorphine with physostigmine on operant behavior in the rat. *Psychopharmacologia* volume 22, pages384–395 (1971).
65. Fikret Türkan, Mehmet Harbi Calimli, Gülşah Saydan Kanberoğlu, Muhammet Karaman. Inhibition effects of isoproterenol, chlorpromazine, carbamazepine, tamoxifen drugs on glutathione S-transferase, cholinesterases enzymes and molecular docking studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2021;39(9):3277-3284. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1763200>.
66. International Conference on Drug Abuse and Illicit Trafficking: report of the Secretary-General. UN. Secretary-General; 1987.
67. Концепція розвитку охорони психічного здоров'я в Україні на період до 2030 року. ISSN 2079-0325. Український вісник психоневрології. 2018;26(1(94)):127-130.
68. Khalid Tinasti The Neo-Patrimonial ‘Use’ of Drug Policy in Electoral Processes. *Drug Policies and Development*. PART 2 Human Development and Drug Policies. 12 | 2020. Available from: <https://doi.org/10.4000/poldev.3842>.
69. Aliza Cohen, Sheila P. Vakharia, Julie Netherland, and Cassandra Frederique How the war on drugs impacts social determinants of health beyond the criminal legal system. *Ann Med*. 2022;54(1):2024-2038. Published online 2022 Jul 19. doi: 10.1080/07853890.2022.2100926.
70. Пінчук ІЯ, Петриченко ОО, Колодежний ОВ. Захворюваність і поширеність розладів психіки та поведінки внаслідок вживання

психоактивних речовин серед учасників антитерористичної операції в Україні за перше півріччя 2016 року. Архів психіатрії. 2016;22(4(87)):11-14.

71. Балакірева ОМ, Бондар ТВ, Приймак ЮЮ. Куріння, вживання алкоголю та наркотичних речовин серед підлітків, які навчаються: поширення й тенденції в Україні : За результатами дослідження 2015 року в рамках міжнародного проекту: Європейське опитування учнів щодо вживання алкоголю та інших наркотичних речовин – ESPAD. К.: Поліграфічний центр Фоліант; 2015. 200 с. <https://www.unicef.org/ukraine/ukr/ESPAD-ForWEB.pdf>.
72. Маркозова ЛМ, Лінський ІВ, Бараненко ОВ. Аналіз динаміки поширеності та захворюваності на розлади психіки і поведінки внаслідок уживання психоактивних речовин в Україні за період 1990–2014 років. Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2017;4(1(7)):52-58.
73. Пінчук ІЯ, Колодежний ОВ, Петриченко ОО, Здорик ІФ. Аналіз статистичних показників розладів психіки та поведінки внаслідок вживання психоактивних речовин у 2015–2016 рр. Психіатрія. 2017;23(4):58-62.
74. Щур МБ, Жураківська ОЮ. Морфологічні зміни нейронів ганглію сітківки при віддаленому перебігу експериментального цукрового діабету при супутніх захворюваннях. Publishing House Baltija. 2022;12(25):3456-3460.
75. Харковенко РВ, Пушкар МС, Король АП, Артемчук МА, Артемчук НМ, Оныщук ВМ. Морфологія та морфометрія сітківки щурів у нормі за умов гіпергомоцистеїнемії та її корекції. Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина. 2009;37:51-56.
76. Харковенко РВ, Пушкар МС, Яценко АМ. Лектинова гістохімія сітківки та зорового нерва щурів в нормі та при гіпергомоцистеїнемії. Світ

медицини і біології. 2009;3:173-179.

77. Khaled A. Glycohistochemical, Immunohistochemical and Electron Microscopic Examination of the Bovine Eyeball. Munich; 2003. 206 p.
78. Krinke GJ. The laboratory rat. Netherlands, Amsterdam: Elsevier-Academic Press; 2000. p. 289-291.
79. Parker GA, Catherine A. Picut-Atlas of Histology of the Juvenile. Rat Academic Press; 2016. 439 p.
80. Parker GA, Picut CA. Atlas of histology of the juvenile rat. Amsterdam: Elsevier-Academic Press; 2016. p. 373-377.
81. Салдан ЙР, Маєвський ОЄ, Салдан ЮЙ, Артемов АВ, Король АП. Шостий шар рогівки: вигадка чи реальний факт? Вісник морфології. 2016;2(22):395-399.
82. Салдан ЮЙ. Діагностична значимість спектральної когерентної томографії при захворюваннях рогівки. Вісник Морфології. 2013;1(19):115-118.
83. Пархоменко ОГ. Оптимізація діагностики діабетичної макулопатії: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.18 Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ; 2016. 20 с.
84. Савчук ЗЛ, Кліщ ІМ, Герасим'юк ІЄ. Особливості реорганізації структур рогівки кролів з її хімічним опіком на тлі мерказоліл-індукованого гіпотирозу. Journal of Health Sciences. 2014;4(14):190-200.
85. Герасем'юк ІЄ, Романюк ТІ. Характер та особливості динаміки морфологічних змін у тканинах ока кроля при опіках рогівки лугом. Вісник наукових досліджень. 2013;4:84-87.
86. Иванченко МВ, Галайда НА. Морфологічна оцінка стану рубцевої тканини і різних шарів рогівки після проникаючого поранення ока. Морфологія. 2015;9(4):31-36.

87. Якимів НЯ, Кривко ЮЯ. Ультраструктурна характеристика структур райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів після опіоїдного впливу. *Світ медицини та біології*. 2014;2(44):185-188.
88. West-Mays JA, Dwivedi DJ. The keratocyte: Corneal stromal cell with variable repair phenotypes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(10):1625-1631.
89. Wilson SE, Chaurasia SS, Medeiros FW. Apoptosis in the initiation, modulation and termination of the corneal wound healing response. *Exp. Eye Res*. 2007;85(3):305-311. doi:10.1016/j.exer.2007.06.009.
90. Müller LJ, Pels L, Vrensen GF. Novel aspects of the ultrastructural organization of human corneal keratocytes. *Invest. Ophthalmol. Vis.Sci*. 1995;36(13):2557-2567.
91. Jester JV. Corneal crystallins and the development of cellular transparency. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2008;19(2):82-93.
92. Lassen N, Black WJ, Estey T, Vasiliou V. The role of corneal crystallins in the cellular defense mechanisms against oxidative stress. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2008;19(2):100-112.
93. Lassen N, Pappa A, Black WJ, Jester JV, Day BJ, Min E, Vasiliou V. Antioxidant function of corneal ALDH3A1 in cultured stromal fibroblasts. *Free Radic. Biol. Med*. 2006;41(9):1459-1469.
94. Funderburgh JL. Keratan sulfate: structure, biosynthesis, and function. *Glycobiology*. 2000;10(10):951-958.
95. Чайковський ЮБ, Дельцова ОІ, Геращенко СБ. Стовбурові клітини органа зору та їх участь у регенерації тканин очного яблука. *Офтальмологічний журнал*. 2013;3:83-91.
96. Tsai CL, Wu PC, Fini ME, Shi S. Identification of multipotent stem/progenitor cells in murine sclera. *Invest. Ophthalmol*. 2011;52(8):5481-5487.
97. Du Y, Roh DS, Mann MM, Funderburgh ML, Funderburgh JL, Schuman JS. Multipotent stem cells from trabecular meshwork become phagocytic TM cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012;53(3):1566-1575.

98. Kolb H, Nelson R, Ahnelt P, Cuenca N. Cellular organization of the vertebrate retina. In: Kolb H, Ripps H, Wu S, editors. Prog. Brain Res. Concepts and challenges in retinal biology. Atribute to John E. Dowling. Amsterdam: Elsevier; 2001. p. 23-26.
99. Zhang Y, Cho CH, Atchaneeyasakul LO, McFariand T, Appukttan B, Stout JT. Activation of the mitochondrial apoptotic pathway in a rat model of central retinal artery occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(6):2133-2139.
100. Lucas RJ. Mammalian inner retinal photoreception. Curr. Biology. 2013;23:125-133.
101. Kanjhan R, Sivyer B. Two types of ON direction-selective ganglion cells in rabbit retina. Neurosci. Lett. 2010;483(2):105-109.
102. Coimbra JP, Collin SP, Heart NS. Topographic specializations in the retinal ganglion cell layer of Australian passerines. J. Comp. Neurol. 2014;552(16):3609-3628.
103. Дельцова ОІ, Вадюк РЛ. Морфофункціональний стан сітківки під впливом цисплатину в експерименті. Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина. 2010;38:27-32.
104. Довга НЗ. Електронномікроскопічне дослідження впливу паклітакселу на сітківку ока в експерименті. Світ медицини та біології. 2016;4(58):98-101.
105. Жмурик ДВ, Думброва НЕ, Молчанюк НИ, Мищенко МВ. Електронно-мікроскопічне дослідження сітківки при тампонаді вітреальної порожнини перфторорганічними сполуками. Офтальмологічний журнал. 2014;5:46-52.
106. Максимук ОЮ, Воскресенська ЛК, Ряднова ВВ, Ляховська АВ. Гістологічні та ультраструктурні зміни кровоносних судин сітківки за умов експериментального тромбозу. Вісник проблем біології і медицини. 2011;2(2):176-178.

107. Підвальна УЄ. Морфологічне підґрунтя безпечного застосування налбуфіну на прикладі судинної оболонки очного яблука. Експериментальна і клінічна медицина. 2014;3(64):117-120.
108. Ульянова, НА, Думброва НЕ, Молчанюк НИ. Морфологічні зміни склери при моделюванні міопії. Морфологія. 2014;8(2):72-76.
109. Ульянова НА, Венгер ЛВ, Думброва НЕ, Молчанюк НИ. Ультраструктурні зміни сітківки при моделюванні деприваційної міопії. Вісник морфології. 2014;2(20):293-296.
110. Leung CK, Ye C, Weinreb RN, Cheung CY, Qiu Q, Liu S, Xu G, Lam DS. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. Ophthalmology. 2010;117(2):267-274.
111. Faghihi H, Hajizadeh F, Riazi-Esfahani M. Optical coherence tomographic findings in highly myopic eyes. Ophthalmic and vision research. 2010;5(2):110-121.
112. Полякова СИ, Бушуєва НН, Каяли А. Романенко ДВ, Шишкіна ВГ. Визначення ступеня рухомості ока у хворих ендокринною офтальмопатією методом автоматизованого аналізу двухмірних зображень очних яблук. Офтальмологічний журнал. 2014;6:53-59.
113. Baillios B.G., van der Kooy, Can. J. Biology and therapeutic potential of adult retinal stem cells. Ophthalmol. 2010;45(4):342-351.
114. Fisher SK, Lewis GP, Linberg KA, Barawid E, Verardo MR. Cellular remodeling in mammalian retina induced by retinal detachment. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System. Salt Lake City, UT: University of Utah Health Sciences Center; 2007. p. 1882-1886.
115. Щур МБ. Морфофункціональна та лектиногістохімічна характеристика функціональних апаратів очного яблука в нормі та за умов дисфункції щитоподібної залози (експериментальне дослідження): автореф. дис.

канд. мед. наук: 14.03.09 Держ. ВНЗ Івано-Франків. нац. мед. ун-т. Івано-Франківськ; 2018. 20 с.

116. Gal TJ, DiFazio CA, Moscicki J. Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine. *Anesthesiology*. 1982;57(5):367-374.
117. Errick J, Heel R. Nalbuphine. *Drugs*. 1983;26(3):191-211.
118. Schmidt WK, Tam SW, Shotzberger GS, Smith DH, Clark R, Vernier VG. Nalbuphine. *Drug Alcohol Depend*. 1985;14(3):339-362.
119. Pallasch TJ, Gill CJ. Butorphanol and nalbuphine: a pharmacologic comparison. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;59(1):15–20.
120. Bahar M, Rosen M, Vickers M. Self-administered nalbuphine, morphine and pethidine. *Anaesthesia*. 1985;40(6):529-532.
121. Kantor TG, Hopper M. Oral naluphine in postpartum pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35(1):46-49.
122. Sherer DM, Cooper EM, Spoor C, Serletti BL, Woods JR. Resolution of marked intrapartum fetal tachycardia following intravenous nalbuphine hydrochloride. *Am J Perinatol*. 1994;11(05):367-368.
123. Григоренко С, Григоренко А, Витюк Н. Опыт применения Налбуфина Rusan Pharma LTD при метастатическом поражении костей. *Мистецтво Лікування*. 2013;9:13-14.
124. Радомский В, Серёгина Н, Остапенко И. Досвід застосування Налбуфіна при променевому лікуванню метастазів у кістці. *Український Медичний Альманах*. 2014;17(3):82-84.
125. Trissel LA. *Handbook on injectable drugs*. 2009. 222 p.
126. Kshirsagar S, Gear R, Levine J, Verotta D. A mechanistic model for the sex-specific response to nalbuphine and naloxone in postoperative pain. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2008;35(1):69-83.
127. Baichwal AR, Goliber PA, Carpanzano AE, Sciascia T, Donald DI, Vogler B. Sustained release formulations of nalbuphine. *Google Patents*; 2014. 244 p.

128. Hawi A, Alcorn H, Berg J, Hines C, Hait H, Sciascia T. Pharmacokinetics of nalbuphine hydrochloride extended release tablets in hemodialysis patients with exploratory effect on pruritus. *BMC Nephrol.* 2015;16(1):1345p.
129. Holmquist GL. Opioid metabolism and effects of cytochrome P450. *Pain Med.* 2009;10(s1):S20-S29.
130. Stringer RA, Strain-Damerell C, Nicklin P, Houston JB. Evaluation of recombinant cytochrome P450 enzymes as an in vitro system for metabolic clearance predictions. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(5):1025-1034.
131. Wang H-J, Hsiong C-H, Pao L-H, Chang W-L, Zhang L-J, Lin M-J, et al. New finding of nalbuphine metabolites in men: NMR spectroscopy and UPLC–MS/MS spectrometry assays in a pilot human study. *Metabolomics.* 2014;10(4):709-718.
132. Preston KL, Bigelow GE, Liebson IA. Antagonist effects of nalbuphine in opioid-dependent human volunteers. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;248(3):929-937.
133. Jannuzzi RG. Nalbuphine for Treatment of Opioid-induced Pruritus: A Systematic Review of Literature. *Clin J Pain.* 2016;32(1):87-93.
134. Zacny JP, Conley K, Marks S. Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous nalbuphine and morphine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;280(3):1159-1169.
135. Woods JH, Gmerek DE. Substitution and primary dependence studies in animals. *Drug Alcohol Depend.* 1985;14(3):233-247.
136. Jaillon P, Gardin M, Lecocq B, Richard M, Meignan S, Blondel Y, et al. Pharmacokinetics of nalbuphine in infants, young healthy volunteers, and elderly patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(2):226-233.
137. Bressolle F, Khier S, Rochette A, Kinowski J, Dadure C, Capdevila X. Population pharmacokinetics of nalbuphine after surgery in children. *Br J Anaesth.* 2011;106(4):558-565.
138. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD.

- Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med*. 1996;2(11):1248-1250.
139. Gear RW, Gordon NC, Miaskowski C, Paul SM, Heller PH, Levine JD. Sexual dimorphism in very low dose nalbuphine postoperative analgesia. *Neurosci Lett*. 2003;339(1):1-4.
140. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. The kappa opioid nalbuphine produces gender-and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain*. 1999;83(2):339-345.
141. Дичаковська ОВ. Дослідження ролі статевих гормонів у розвитку морфінового абстинентного синдрому: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.05 [Internet]. Київ: Ін-т фармакології та токсикології АМН України; 2005. <http://www.lib.ua-ru.net/diss/cont/41230.html>.
142. Ahlström FH, Viisanen H, Karhinen L, Mätlik K, Blomqvist KJ, Lilius TO, Sidorova YA, Palada V, Rauhala PV, Kalso EA. The effects of chronic high-dose morphine on microgliosis and the microglial transcriptome in rat spinal cord. *Mol Pain*. 2023 Jan-Dec;19:17448069231183902. doi: 10.1177/17448069231183902.
143. Пішель ВЯ. Андрогензалежні механізми розвитку та експериментальна терапія опіоїдної наркоманії: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.03.05 [Internet]. Київ: Нац. акад. мед. наук України, ДУ -Ін-т фармакології та токсикології НАМН України; 2013. <http://catalog.odnb.odessa.ua/opac/index.php?url=/notices/index/IdNotice:304923/ Source:default>.
144. Funk RD, Hilliard P, Ramachandran SK. Perioperative opioid usage: avoiding adverse effects. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(4 Suppl 2):32S-39S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000680.
145. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *BioMed Res Int*; 2011. 164 p.
146. Wines JD, Gruber AJ, Pope HG, Lukas SE. Nalbuphine hydrochloride dependence in anabolic steroid users. *Am J Addict*. 1999;8(2):161-164.

147. Williams H, Remedios A, Rooney J, Hanstock R. Nalbuphine dependence: a brief report from the UK. *Ir J Psychol Med.* 2000;17(01):20-21.
148. Chung H. Role of drug testing as an early warning programme. *Bull Narc Sci Drug Control Role Lab Sci Expert.* 2007;57(1):231-48.
149. Yoo Y, Chung H, Kim I, Jin W, Kim M. Determination of nalbuphine in drug abusers' urine. *J Anal Toxicol.* 1995;19(2):120-123.
150. McElrath K, Connolly D. Nalbuphine (Nubain): non-prescribed use, injecting, and risk behaviors for blood-borne viruses. *Contemp Drug Probl.* 2006;33(2):321-340.
151. Lam KK, Kunder S, Wong J, Doufas AG, Chung F. Obstructive sleep apnea, pain, and opioids: is the riddle solved?. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(1):134-140. doi:10.1097/ACO.0000000000000265.
152. Determination That NUBAIN (Nalbuphine Hydrochloride) Injection, 10 and 20 Milligrams/Milliliter, Was Not Withdrawn From Sale for Reasons of Safety or Effectiveness [Internet]. *Federal Register.* 2008 [cited 2016 Nov 30]. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2008/11/21/E8-27714/determination-that-nubain-nalbuphine-hydrochloride-injection-10-and-20-milligrams-milliliter-was-not>.
153. Hughes PA, Costello SP, Bryant RV, Andrews JM. Opioidergic effects on enteric and sensory nerves in the lower GI tract: basic mechanisms and clinical implications. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;311(3):G501-G513. doi:10.1152/ajpgi.00442.2015.
154. Siemianowski LA, Rosenheck JP, Whitman CB. Nalbuphine-induced psychosis treated with naloxone. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(9).
155. Voronkov M, Ocheret D, Bondarenko S, Ivanov Y. Administration of nalbuphine to heroin addicts. Feasibility and short-term effects. *Eroin Ddiction Elated Linical Roblems.* 2008;19.
156. Abdel-Ghany R, Nabil M, Abdel-Aal M, Barakat W. Nalbuphine could decrease the rewarding effect induced by tramadol in mice while enhancing

- its antinociceptive activity. *Eur J Pharmacol.* 2015;758:11-15.
157. Andryushchenko VV, Kalish NM, Kurdil NV. The features of the course of combined poisonings with μ -streetll methadone. *Emerg Med.* 2018;0(1.88):136-41.
158. Gear RW, Gordon NC, Miaskowski C, Paul SM, Heller PH, Levine JD. Dose ratio is important in maximizing naloxone enhancement of nalbuphine analgesia in humans. *Neurosci Lett.* 2003;351(1):5-8.
159. Gear RW, Gordon NC, Hossaini-Zadeh M, Lee JS, Miaskowski C, Paul SM, et al. A subanalgesic dose of morphine eliminates nalbuphine anti-analgesia in postoperative pain. *J Pain.* 2008;9(4):337-341.
160. Gear R, Becerra L, Upadhyay J, Bishop J, Wallin D, Pendse G, et al. Pain facilitation brain regions activated by nalbuphine are revealed by pharmacological fMRI. *PloS One.* 2013;8(1):e50169.
161. Leppert W. The place of oxycodone/naloxone in chronic pain management. *Contemp Oncol Pozn.* 2013;17(2):128-133.
162. Kuusniemi K, Zöllner J, Sjövall S, Huhtala J, Karjalainen P, Kokki M, et al. Prolonged-release oxycodone/naloxone in postoperative pain management: from a randomized clinical trial to usual clinical practice. *J Int Med Res.* 2012;40(5):1775-1793.
163. Gatti A, Casali M, Lazzari M, Tufaro G, Gafforio P, Silvestri C, et al. Prolonged-release oxycodone/naloxone in nonmalignant pain: single-center study in patients with constipation. *Adv Ther.* 2013;30(1):41-59.
164. Peng X, Knapp BI, Bidlack JM, Neumeyer JL. Pharmacological properties of bivalent ligands containing butorphan linked to nalbuphine, naltrexone, and naloxone at μ , δ , and κ opioid receptors. *J Med Chem.* 2007;50(9):2254-2258.
165. Thapa N, Kappus M, Hurt R, Diamond S. Implications of the Opioid Epidemic for the Clinical Gastroenterology Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(9):44. Published 2019 Jul 25. doi:10.1007/s11894-019-0712-7.
166. Thomas J. Opioid-induced bowel dysfunction. *J Pain Symptom Manage.*

2008;35:103-113.

167. Teresa Cunha-Oliveira, Lisbeth Silva, Ana Maria Silva, António J. Moreno, Catarina R. Oliveira, Maria S. Santos. Acute effects of cocaine, morphine and their combination on bioenergetic function and susceptibility to oxidative stress of rat liver mitochondria. *Life Sciences* 92;2013:1157–1164. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2013.04.016>
168. Bekheet S, Saker S, Abdel-Kader A, Younis A. Histopathological and biochemical changes of morphine sulphate administration on the cerebellum of albino rats. *Tissue Cell*. 2010;42(3):165-175.
169. Bekheet SH. Morphine sulphate induced histopathological and histochemical changes in the rat liver. *Tissue Cell*. 2010;42(4):266-272.152.
170. Flecknell P. The relief of pain in laboratory animals. *Lab Anim*. 1984;18(2):147-160.
171. Martin W, Wikler A, Eades C, Pescor F. Tolerance to and physical dependence on morphine in rats. *Psychopharmacologia*. 1963;4(4):247-260.
172. Atici S, Cinel L, Cinel I, Doruk N, Aktekin M, Akca A, et al. Opioid neurotoxicity: comparison of morphine and tramadol in an experimental rat model. *Int J Neurosci*. 2004;114(8):1001-1011.
173. Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. *J Biosci*. 2005;30(2):245-252.
174. Roeckel LA, Utard V, Reiss D, et al. Morphine-induced hyperalgesia involves mu opioid receptors and the metabolite morphine-3-glucuronide. *Sci Rep*. 2017;7(1):10406. Published 2017 Sep 4. doi:10.1038/s41598-017-11120-4.
175. Zhang Y-T, Zheng Q-S, Pan J, Zheng R-L. Oxidative damage of biomolecules in mouse liver induced by morphine and protected by antioxidants. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2004;95(2):53-58.
176. Luo F-C, Qi L, Lv T, Wang S-D, Liu H, Nakamura H, et al. Geranylgeranylacetone protects mice against morphine-induced

- hyperlocomotion, rewarding effect, and withdrawal syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(7):1218-1227.
177. Luo F-C, Zhao L, Deng J, Liang M, Zeng X-S, Liu H, et al. Geranylgeranylacetone protects against morphine-induced hepatic and renal damage in mice. *Mol Med Rep*. 2013;7(2):694-700.
178. Habibey R, Pazoki-Toroudi H. Morphine dependence protects rat kidney against ischaemia–reperfusion injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(10):1209-1214.
179. Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M. Emetic effects of morphine and piritramide. *Br J Anaesth*. 2003;91(2):218-223. doi:10. 1093/bja/aeg165.
180. Erichsen HK, Hao J-X, Xu X-J, Blackburn-Munro G. Comparative actions of the opioid analgesics morphine, methadone and codeine in rat models of peripheral and central neuropathic pain. *Pain*. 2005;116(3):347-358.
181. Stafford D, LeSage MG, Glowa JR. Progressive-ratio schedules of drug delivery in the analysis of drug self-administration: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;139(3):169-184.
182. Panlilio LV, Goldberg SR. Self-administration of drugs in animals and humans as a model and an investigative tool. *Addiction*. 2007;102(12):1863-1870.
183. Errick J, Heel R. Nalbuphine. *Drugs*. 1983;26(3):191-211.
184. Bhargava HN. Rapid induction and quantitation of morphine dependence in the rat by pellet implantation. *Psychopharmacology. Berl*. 1977;52(1):55-62.
185. DiFazio CA, Moscicki JC, Magruder MR. Anesthetic potency of nalbuphine and interaction with morphine in rats. *Anesth Analg*. 1981;60(9):629-633.
186. Walker EA, Young AM. Discriminative-stimulus effects of the low efficacy mu agonist nalbuphine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;267(1):322-330.
187. Young AM, Masaki MA, Geula C. Discriminative stimulus effects of morphine: effects of training dose on agonist and antagonist effects of mu

- opioids. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;261(1):246-257.
188. Abdel-Ghany R, Nabil M, Abdel-Aal M, Barakat W. Nalbuphine could decrease the rewarding effect induced by tramadol in mice while enhancing its antinociceptive activity. *Eur J Pharmacol.* 2015;758:11-15.
189. Guzmán DC, Ruiz NL, García EH, Olgún HJ. Levels of 5-Hydroxyindol Acetic Acid and Lipid Peroxidation in Brain after Administration of Marijuana and Nalbuphine in Male and Female Rat. In: *Proc West Pharmacol Soc.* 2011. p. 20- 25.
190. Altarifi AA, Miller LL, Negus SS. Role of mu opioid receptor reserve and mu agonist efficacy as determinants of mu agonist effects on intracranial self-stimulation in rats. *Behav Pharmacol.* 2012;23(7):456-458.
191. Altarifi AA, Rice KC, Negus SS. Abuse-related effects of mu opioid analgesics in an assay of intracranial self-stimulation in rats: modulation by chronic morphine exposure. *Behav Pharmacol.* 2013;24p.
192. Woods JH, Gmerek DE. Substitution and primary dependence studies in animals. *Drug Alcohol Depend.* 1985;14(3):233-247.
193. Yoo Y, Chung H, Kim I, Jin W, Kim M. Determination of nalbuphine in drug abusers' urine. *J Anal Toxicol.* 1995;19(2):120-123.
194. Altarifi AA, Yuan Y, Zhang Y, Selley DE, Negus SS. Effects of the novel, selective and low-efficacy mu opioid receptor ligand NAQ on intracranial self-stimulation in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232(4):815-824.
195. Smith MA, Chisholm KA, Bryant PA, Greene JL, McClean JM, Stoops WW, et al. Social and environmental influences on opioid sensitivity in rats: importance of an opioid's relative efficacy at the mu-receptor. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;181(1):27-37.
196. Kick BL, Shu P, Wen B, Sun D, Taylor DK. Pharmacokinetic Profiles of Nalbuphine after Intraperitoneal and Subcutaneous Administration to C57BL/6 Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2017 Sep 1;56(5):534–538.
197. Онисько Р, Фік В, Фітькало О, Пальтов Є, Кривко Ю, Вільхова І. Спосіб

- моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів [Internet]. Львів; 76564, 2013 [cited 2016 Nov 30]. Available from: <http://uapatents.com/4-76564-sposib-modelyuvannya-fizichno-opiodno-zalezhnosti-u-shhuriv.html>.
198. Smith MA, Bryant PA, McClean JM. Social and environmental enrichment enhances sensitivity to the effects of kappa opioids: studies on antinociception, diuresis and conditioned place preference. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;76(1):93-101.
199. Якимів Н, Кривко Ю. Мікроструктурна характеристика райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів при опіоїдному впливі. *Світ Медицини та Біології.* 2013;9(4-2 (42)):117-120.
200. Підвальна У, Джура О, Матешук-Вацеба Л. Морфологічні зміни судинної оболонки очного яблука за умов тривалого впливу наркотичних анальгетиків. *Світ Медицини Та Біології.* 2017;13(3):142-145.
201. Матешук-Вацеба ЛР, Підвальна УЄ, Дмитрів ГМ, Кирик ХА. Вплив опіоїду на ультраструктурну організацію війкових відростків очного яблука в експерименті. *Науковий Вісник Ужгородського Університету.* 2017;2(56):34-37.
202. Попик П. Особливості мікроструктури підшлункової залози білого щура за умов впливу опіоїду. *Вісник Проблем Біології і Медицини.* 2014;(3 (2)):310-313.
203. Подолюк МВ, Гресько НІ, Бекесевич АМ, Кирик ХА, Михалевич ММ. Морфометричний аналіз змін слизової оболонки маткової труби самки щура за умов експериментального впливу опіоїду. *Вісник проблем біології і медицини.* 2023;4(171):360-366.
204. Зінько А. Особливості структури та гемомікроциркуляторного русла променистого вінця за умов двотижневого впливу опіоїду в експерименті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2015;14(3):44-47.

205. Зінько А, Костюк Г. Мікроструктурна організація мозолистого тіла кінцевого мозку за умов впливу опіюїду в експерименті. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(2):117-120.
206. Зінько А, Матешук-Вацеба Л. Вплив опіюїду на ультраструктуру променистого вінця кінцевого мозку в експерименті. Світ медицини та біології. 2014;4(47):127-130.
207. Вовк С, Логаш М, Кривко Ю. Дослідження зміни об'єму двоядерних гепатоцитів печінки щура під впливом опіюїдів в динаміці тритижневого експерименту. Acta Medica Leopoliensia. 2015;21(2):69-72.
208. Логаш М. Патоморфологічні зміни печінки щура під впливом опіюїду на мікроструктурному рівні. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(2):177-184.
209. Logash M. Estimation of the volume of the polynucleated hepatocytes of the rat liver under the opioid intoxication. In: RECOOP 5th TriNet Meeting. Wroclaw; 2014. p. 62-63.
210. Логаш М, Покотило П, Федевич Ю, Кривко Ю. Зміни біохімічних показників крові щура при інтоксикації опіюїдами в динаміці перебігу експерименту. Експериментальна і клінічна медицина. 2014;3(64):78–81.
211. Покотило П. Імуногістохімічне дослідження передсердь білого щура під дією опіюїдів. Світ медицини та біології. 2014;10(4-1 (46)).
212. Кривко Ю, Покотило П, Логаш М, Покотило В. Особливості будови міокарду та його судинного русла у білих щурів на ранніх термінах (7-14 доби) перебігу експериментальної опіюїдної інтоксикації. Галицький Лікарський Вісник. 2015;3(2):50-53.
213. Покотило П. Зміни мітохондріального апарату кардіоміоцитів щурів на ранніх термінах хронічної опіюїдної інтоксикації. Світ медицини та Біології. 2026:10(3 (45)):54-60.

214. Дісковський ІС. Морфологічні особливості шкіри та процесів репарації під впливом опіюду в експерименті. Авт. дис. Львів. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; 2016. 22с.
215. Дісковський І. Особливості ультраструктури шкіри в ділянці загоєння рани за умов введення опіюду (експериментальне дослідження). Вісник Морфології. 2015;21(1):12–15.
216. Головацький А, Гарапко Т. Структурні зміни тимуса при дії на організм опіюду. Науковий Вісник Ужгородського Університету Серія Медицина. 2017;(1):15-21.
217. Логаш М, Покотило П. Деякі аспекти історії опіатів в контексті сучасних проблем наркозалежності. Світ Медицини Та Біології. 2013;4(41):126–9.
218. Гарапко Т, Головацький А. Морфофункціональний стан тимуса щурів за умов тритижневого та п'ятижневого впливу на організм Налбуфіну. Вісник Морфології. 2016;22(1):75-79.
219. Logash M, Pokotylo P, Fedevych Y. Changes in antioxidant system and lipid peroxidation after administration of nalbuphine in rats. In: 7th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA). 2015. p. 77-78.
220. Cunha-Oliveira T, Silva L, Silva AM, Moreno AJ, Oliveira CR, Santos MS. Acute effects of cocaine, morphine and their combination on bioenergetic function and susceptibility to oxidative stress of rat liver mitochondria. Life Sci. 2013;92(24):1157-1164.
221. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. FASEB J. 2008;22(3):659-661.
222. Pick CG, Paul D, Pasternak GW. Nalbuphine, a mixed kappa 1 and kappa 3 analgesic in mice. J Pharmacol Exp Ther. 1992;262(3):1044-1050.
223. Martin W, Eades C, Thompson Ja, Huppler R, Gilbert P. The effects of morphine-and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. J Pharmacol Exp Ther. 1976;197(3):517-532.

224. Lord JA, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature*. 1977;267:495-499.
225. Manallack DT, Beart PM, Gundlach AL. Psychotomimetic σ -opiates and PCP. *Trends Pharmacol Sci*. 1986 Jan 1;7:448-451.
226. Taniguchi, H., Nagahuchi, M., Kamada, T. et al. Effect of scheduled intravenous acetaminophen on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *J Anesth* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02777-9>].
227. Singla NK, Parulan C, Samson R, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic parameters after single-dose administration of intravenous, oral, or rectal acetaminophen. *Pain Pract*. 2012;12(7):523-532. doi:10.1111/j.1533-2500.2012.00556.x.
228. Wee S, Koob GF. The role of the dynorphin- κ opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;210(2):121-135.
229. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S133-153.
230. Feng Y, He X, Yang Y, Chao D, H Lazarus L, Xia Y. Current research on opioid receptor function. *Curr Drug Targets*. 2012;13(2):230-246.
231. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept*. 2009;155(1):11-17.
232. Khawaja XZ, Green IC, Thorpe JR, Titheradge MA. The occurrence and receptor specificity of endogenous opioid peptides within the pancreas and liver of the rat. Comparison with brain. *Biochem J*. 1990 Apr 1;267(1):233-240.
233. Зінько АВ. Кровоносне русло променистого вінця щура в нормі та за умов довготривалого впливу опіюїду. *Запорожский Медицинский Журнал*. 2015;3 (90):78-81.

234. Зінько АВ. Морфофункціональний стан білої речовини кінцевого мозку в нормі та за умов патології. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;16(4(56)):328-332.
235. Mateshuk-Vatseba LR, Zinko AV. Ultrastructural organization of corpus callosum underv the effect of nalbufin in the experiment. Actual Issues Of Morphology. 2015;1:83-88.
236. MateshukVatseba L, Pidvalna U, Bekesevych A, Popyk P, Zinko A, Diskovskyi I. The effect of the prolonged injection of nalbuphine on the structural organization of angioarchitecture of organs (experimental study). Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Т. XLIII. Медичні науки. Лікарський збірник: Нова серія. Т. XXVII. Львів; 2015. с. 75-87.
237. Матешук-Вацеба ЛР, Бекесевич АМ, Дісковський ІС, Підвальна УЄ, Попик ПМ. Закономірності структурних змін ланок гемомікроциркуляторного русла органів за умов впливу опію в експерименті. Актуальні питання медичної науки та практики. Збірник Наукових Праць. 2015;82(2(1)):328-335.
238. Bekesevych A, Zinko A, Popyk P, Pidvalna U, Mateshuk-Vatseba L. The effect of nalbuphine on ultrastructural organisation of capillaries. Book of abstracts of the 7 th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy; September 17-20, 2015; Bratislava, Slovakia. Comenius University in Faculty of Medicine Institute of Histology & Embryology ISCAA; 2015. p. 111.
239. Bekesevych A, Lyaskovska A. Topographic characteristic of the microcirculatory bloodstream of the telencephalon and cerebellum in experiment. Abstracts of the XIII International Congress of Medical Sciences. Sofia; 2014. p. 75.
240. Лясковська АВ, Михалевич ММ, Гресько НІ, Бекесевич АМ. Рівень амілази в крові щура під впливом опію в динаміці експерименту. Тези

доповідей V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. Вінниця; 2014. с. 172-173.

241. Ляковська АВ, Матешук-Вацеба ЛР. Стереометричний аналіз кровоносних капілярів променистого вінця кінцевого мозку в нормі та за умов опіоїдного впливу в експерименті. Матеріали XV конгресу СФУЛТ Чернівці. 16-18 жовтня 2014 р. Українські Медичні Вісті. Науково-практичний часопис Всеукраїнського Лікарського Товариства. Чернівці. Київ, Чікаго; 2014. с. 412.
242. Zelenjak MV, Zinko AV. Changes in the ultrastructure of corpus callosum under the effect of opioid in the experiment. Матеріали VII Международной конференции Современные аспекты реабилитации в медицине. Ереван; 2015. с. 354.
243. Матешук-Вацеба ЛР, Бекесевич АМ, Зінько АВ. Ультраструктурні зміни нервових волокон кори мозочка за умов тривалого введення налбуфіну в експерименті. Abstracts of the International research and practict conference Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine; April 28-29, 2017. Lublin; 2017. p. 123-126.
244. Головацький АС, Валько ОО. Морфофункціональні зміни в лімфатичних вузлах при дії на організм хімічних і фізичних чинників. Науковий вісник Ужгородського університету. серія Медицина. 2016;1(53):131-36.
245. Валько ОО. Зміни паренхіми лімфатичних вузлів білих щурів при тривалому опіоїдному впливі та через один тиждень після його відміни. Науковий вісник Ужгородського університету. серія Медицина. 2017;1(55):5-10.
246. Валько ОО, Головацький АС. Динаміка мікроскопічних змін структурних компонентів клубових лімфатичних вузлів при довготривалому впливі опіоїда налбуфіну. Вісник Морфології. 2017;23(2):181-186.

247. Валько ОО, Головацький АС, Небесна ЗМ, Волков КС, Крамар СБ. Структурні зміни лімфатичних вузлів білих щурів при двотижневому та чотиритижневому опіюванню впливі. Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина. 2017;2(56):10-17.
248. Валько ОО, Головацький АС. Зміни відносних площ структурних компонентів клубових лімфатичних вузлів щурів через три та п'ять тижні опіюванню впливу. Вісник проблем біології і медицини. 2018;1(142):270-74.
249. Валько ОО, Головацький АС, Волков КС, Крамар СБ. Субмікроскопічні зміни лімфоїдних вузликів клубових лімфатичних вузлів в динаміці хронічного опіюванню впливу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;1:26-31
250. Valko O, Holovatsky A. Changes in the cell squad of iliac lymph nodes of white rats in case of longterm influence of nalbupin. Eureka: Health Sciences. 2018;2(14):8-16.
251. Валько ОО, Головацький АС. Ультраструктурні зміни судин гемомікроциркуляторного русла клубових лімфатичних вузлів білих щурів при тривалій дії опіюванню налбуфіну. Галицький лікарський вісник. 2018;25(1):10-14.
252. Валько ОО. Зміни відносних площ структурних компонентів соматичних лімфатичних вузлів при хронічному опіюванню впливі. Збірник матеріалів II наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Природничі читання; 2015 Трав 14–17; Чернівці. Медуніверситет; 2015. с. 93.
253. Валько ОО. Зміни щільності клітинних елементів структурних компонентів соматичних лімфатичних вузлів під впливом опіюванню – налбуфіну. Збірник тез доповідей VI конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України. Актуальні питання анатомії, гістології, ембріології, топографічної анатомії; 2015 Верес 16-18;

- Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України; 2015. с.16.
254. Валько ОО, Головацький АС. Структурні зміни поперекових лімфатичних вузлів білих щурів-самців при двотижневому опіоїдному впливі. Збірник матеріалів наук.-практ. конф. Прикладні аспекти морфології; 2016 Жовт 20– 21; Тернопіль. Тернопіль: ДЗ Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2016. с. 18-19.
255. Валько ОО. Субмікроскопічні зміни поперекових лімфатичних вузлів білих щурів при дії опіоїду налбуфіну. Збірник матеріалів XL наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2017 Черв 14; Тернопіль. ТДМУ Укрмедкнига; 2017. с. 271-272.
256. Покотило ВЮ, Шевчук ММ. Аналіз кількості смертельних випадків внаслідок вживання наркотичних речовин у Львівській області за період 2004-2013 років. Судово-медична експертиза. 2015;1:39-43.
257. Покотило ПБ, Логаш МВ, Кривко ЮЯ, Покотило ВЮ. Особливості будови міокарду та його судинного русла у білих щурів на ранніх термінах (7-14 доби) перебігу експериментальної опіоїдної інтоксикації. Галицький лікарський вісник. 2015;22-3(2):50-53.
258. Покотило ВЮ. Порівняльна анатомія серця людини і щура за умов фізіологічної норми та впливу опіоїдних наркотичних середників. Вісник проблем біології і медицини. 2016;3-1(131):27-32.
259. Покотило ВЮ. Ультроструктурні особливості міокарда щура та його гемомікроциркуляторного русла на ранніх термінах опіоїдної інтоксикації. Вісник проблем біології і медицини. 2017;1 (135):304-309.
260. Покотило ВЮ, Матешук-Вацеба ЛР, Шніцар П, Козлов СВ, Покотило ПБ. Скануюча електронна мікроскопія серця білих щурів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16-1(59):30-34.
261. Pokotylo VU. Peculiarities of myocardial ultrastructure of rats at the late terms of opioid intoxication. Deutscher Wissenschaftsherold. 2017;6:14-20.

262. Покотило ВЮ, Галюк УМ, Матешук-Вацеба ЛР. Морфологічні особливості міокарда та його гемомікроциркуляторного русла на світлооптичному рівні за умов перебігу експериментальної опіоїдної інтоксикації. Вісник проблем біології і медицини. 2017;4-2(140):123-128.
263. Покотило ВЮ. Ультраструктурні особливості міокарда щура та його гемомікроциркуляторного русла на ранніх термінах опіоїдної інтоксикації. Вісник проблем біології і медицини. 2017;1 (135):304-309.
264. Покотило ВЮ. Аналіз смертності наркозалежних осіб внаслідок вживання різних наркотичних речовин у Львівській області за 2012-2013. Матеріали V Міжн. наук.-практ. конференції молодих вчених; 2014 Трав 15-16; Вінниця. Вінницький нац. мед. ун-т; 2014. с. 57-58.
265. Pokotylo V, Shevchuk M, Shnitsar I. Immunohistochemical and confocal microscopy study of white rat heart after the effect of opioid intoxication. Abstracts of the International scientific conference; 29th of April 2nd of May, 2015. Uzhgorod; 2015. p. 29-30.
266. Покотило ВЮ. Особливості мікроструктури міокарда та його кровоносного русла на ранніх термінах експериментальної опіоїдної інтоксикації. Abstracts of the International research and practice conference Innovation technology in medicine: experience of Poland and Ukraine; 2017 April 28- 29; Lublin. Lublin; 2017. p. 19.
267. Pokotylo PB. Influence of nalbupin opioid analgesic on the heart of experimental animals at the ultrastructural levels study. Abstracts of the III International Scientific and Training Conference New trends in education and practice of health protection employees; 2017 Paźd 20-21; Ostrowiec Swietokrzyski; 2017.
268. Pokotylo V. Zmiany mitochondrialne jako początkowy mechanizm patomorfologicznego wpływu nalbupiny na komórki mięśnia sercowego i wątroby w eksperymencie. Abstracts of the IV Konferencja Naukowo-Szkoleniowa; 2016 czerwca 1-2; Lublin; 2016.

269. Логаш М, Покотило П. Деякі аспекти історії опіатів в контексті сучасних проблем наркозалежності. Світ медицини та біології. 2013;4(41):126-129.
270. Логаш М, Покотило П, Федевич Ю, Кривко Ю. Зміни біохімічних показників крові щура при інтоксикації опіоїдами в динаміці перебігу експерименту. Експериментальна і клінічна медицина. 2014;3(64):78-81.
271. Логаш М, Онисько Р, Согуйко Ю, Согуйко Р, Кривко Ю, Покотило П. Морфологічні особливості субкапсулярної ділянки печінки щура в нормі. Вісник Морфології / Reports of morphology. 2015;1(21):23-26.
272. Logash M, Pokotylo P, Zboina B, Stępień RB. Nalbuphine: some aspects of the research and applications. Medical Studies/Studia Medyczne. 2017 Jun 30;33(2):146-154.
273. Logash M. The effect of nalbuphine administration on the rat liver ultrastructure. Indian Journal of Basic and Applied Medical Research. 2017 Sep 1;6(4):305-312.
274. Logash M, Pokotylo P, Dzhililova E, Hnidyk J, Kefeli-Yanovska O. Morphological changes of the rat's liver in case of long administration of nalbuphine. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. 2017 Sep;5:61-67.
275. Логаш М. Зміни деяких біохімічних показників крові щура під впливом опіоїдів в динаміці шеститижневого експерименту. Матеріали міжнародної конференції Літні наукові читання. Частина II. Центр наукових публікацій. Київ; 2013. с. 50-51.
276. Логаш М. Використання різних методів визначення об'єму двохядерних гепатоцитів при морфометричному дослідженні печінки при експериментальному хронічному впливі опіоїда. Матеріали міжнародної конференції Наука та сучасність: виклики XXI століття. Частина IV. Центр наукових публікацій. Київ; 2014. с. 142.
277. Логаш М. Особливості морфометричного дослідження гепатоцитів. Українські Медичні Вісті. XV конгрес СФУЛТ. 2014;11(80-83):410.

278. Dzhalilova E, Logash M, Kefeli-Yanovska O, Kryvko Y. Level indicators of lipid peroxidation in rats after administration of nalbuphine. 8th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA). Budapest; 2016. p. 31.
279. Mateshuk-Vatseba L, Logash M, Pokotylo P. Nalbuphine: Some Aspects of the Research and Applications. Abstracts of the 7th TriNet Meeting Recoop, 6-9 October, Budapest, Hungary. Budapest; 2016. p. 93.
280. Logash M, Pokotylo P, Fedevych Y. Changes in antioxidant system and lipid peroxidation after administration of nalbuphine in rats. 7th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA). Bratislava; 2015. p. 77-78.
281. Согуйко РР, Масна ЗЗ, Масна-Чала ОЗ, Челпанова ІВ. Аналіз щільності і мінерального складу кісткової тканини нижньої щелепи щура та закономірностей їх посттравматичної динаміки. Морфологія. 2019;13(2):54-62.
282. Согуйко РР, Масна ЗЗ. Аналіз динаміки мінерального складу кісткової тканини на тлі опіюючого впливу. Медичні науки. Праці наукового товариства ім. Шевченка. 2019;55:40-56.
283. Согуйко РР. Порівняння посттравматичної динаміки щільності кісткової тканини нижньої щелепи у інтактного щура та на тлі тривалого вживання налбуфіну. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;18(1):27-35.
284. Согуйко РР, Масна ЗЗ, Павлів ХІ. Аналіз посттравматичної динаміки щільності та мінерального складу кісткової тканини нижньої щелепи щура на тлі тривалого вживання налбуфіну та після лікування лінкоміцином. Вісник проблем біології і медицини. 2019;4(153):231-237.
285. Sohuyko RR, Masna ZZ, Pavliv KhI. Posttraumatic density of the bone tissue of the rat's mandible without pathology, on the background of nalbuphine intake and after lincomycin treatment. World science. 2019;11(51):25-29.

286. Sohuyko R, Pavliv Kh, Masna-Chala O, Diskovskyi I, Masna Z. Density and mineral content dynamics of bone tissue of the lower jaw of the rat on the background of opioid influence and after its withdrawal. *Wiadomości Lekarskie*. 2019;LXXII (12):2300-2304.
287. Согуйко РР. Особливості динаміки щільності та мінерального складу кісткової тканини нижньої щелепи після кісткоруйнуючої травми та застосування лінкоміцину. *Морфологія*. 2019;2(154):320-325.
288. Согуйко РР, Масна ЗЗ, Билинь ГВ. Спосіб моделювання травми нижньої щелепи щура: патент на корисну модель No 118784 Україна, МПК G09B. No 23/28 (2006.01); заявл. 13. 03.2017; опубл. 28.08.2017, Бюл. No 16.
289. Sohuyko R, Kotsarenko M, Masna Z. Constructive improvements of the metallic holders for the osteosynthesis. *Abstracts of the International Congress of Medical Sciences*. 8-11 May. Sofia; 2014. p. 316.
290. Согуйко РР, Коцаренко МВ, Масна ЗЗ. Дослідження динаміки якості кісткової тканини при тривалому вживанні препаратів опіоїдної групи. *Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Теорія та практика сучасної морфології, присв. 100-річчю Дніпропетровської (Катеринославської) школи морфологів; 5-7 жовтня, 2016. Дніпро; 2016. с. 147-148.*
291. Согуйко РР, Коцаренко МВ, Масна ЗЗ. Аналіз динаміки якості кісткової тканини після травми. *Innovative Technology in Medicine: Experience of Poland and Ukraine : international research and practice conference, April 28-29, 2017. Lublin; 2017. p. 83-85.*
292. Taylor M, Cheng AB, Hodkinson DJ, Afacan O, Zurakowski D, Bajic D. Body size and brain volumetry in the rat following prolonged morphine administration in infancy and adulthood. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023 Feb 27;4:962783. doi: 10.3389/fpain.2023.962783..
293. Vasylyv MAI, Chervinska MY, Pavliv K, Sohujko R, Cherkes M, Kotsarenko M, Masna-Chala O. Comparative analysis of the mineral composition of bone

- tissue of the jaws in human and experimental animals. XXVI International Symposium of Morphological Sciences (ISMS). July 5-7. Prague; 2018. p. 80.
294. Согуйко РР, Масна ЗЗ, Павлів ХІ, Габа МЄ. Особливості посттравматичної динаміки щільності кісткової тканини нижньої щелепи щура. Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю Природничі читання 2019; 30-31 травня, 2019. Чернівці; 2019. с. 64-65.
295. Согуйко РР, Масна ЗЗ, Фік ВБ, Пальтов ЄВ. Аналіз посттравматичної динаміки щільності кісткової тканини нижньої щелепи, на тлі тривалого вживання налбуфіну та після лікування лінкоміцином. Зб. тез доп. VII Конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України. 2-4 жовтня, 2019. Одеса; 2019. с. 292-293.
296. Согуйко РР, Челпанова ІВ, Масна ЗЗ. Аналіз посттравматичної динаміки вмісту кальцію в кістковій тканині нижньої щелепи щура на тлі тривалого вживання налбуфіну та після лікування лінкоміцином. Теорія та практика сучасної морфології: матеріали третьої всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 9-11 жовтня 2019. Дніпро; 2019. с. 125-127.
297. Sohuyko RR, Masna ZZ, Pavliv KhI. Peculiarities of density and mineral content dynamics of mandible bone tissue after application of bone destructive trauma with the following correction with lincomycin. Natural science readings: abstracts book. May 28–30. Bratislava; 2020. p. 3-5.
298. Масна ЗЗ, Согуйко РР, Рудницька ХА, Пальтов ЄВ, Челпанова ІВ. Порівняльний аналіз структури та мінерального складу кісткової тканини нижньої щелепи в нормі, на різних термінах опіоїдного впливу та після травми. International scientific and practical conference; September 25-26, 2020. Lublin; 2020. p. 49-54.
299. Podolyuk MV. Comparative anatomy of the uterine tube of human and laboratory white rat females. Reports of Morphology. 2018;24.4:47-52 DOI: 10.31393/morphology-journal-2018-24(4)-07.
300. Podolyuk MV, Ivankiv YaT, Mateshuk-Vatseba LR. Microstructural changes

- of the mucous membrane of the fallopian tube during prolonged opioid exposure. *Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences*. 2020;VI(27):41-44.
301. Подолюк МВ. Морфофункціональна організація маткових труб за умов патології. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020;4(26):44-54.
302. Подолюк М, Вільхова І, Матешук-Вацеба Л. Морфометрична характеристика ангіоархітектоніки слизової оболонки маткової труби в нормі та за умов впливу опіюду в експерименті. *Праці НТШ Медичні науки*. 2020;62(2):69-79.
303. Подолюк МВ, Матешук-Вацеба ЛР. Ультраструктурні особливості слизової оболонки маткової труби за умов фізіологічної норми та шеститижневого введення опіюду. *Art of Medicine*. 2020;4(16):82-90.
304. Подолюк МВ. Морфологічні особливості будови маткової труби людини та самки лабораторного білого щура. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст. Одеса. 19-20 квітня 2019 р. Одеса. 2019:106-110.
305. Мота ОМ, Подолюк МВ. Особливості макроанатомії статевих органів людини та самки білого щура. Подібність та відмінність. *Problems and perspectives of modern science and practice Abstracts of I International Scientific and Practical Conference Graz, Austria 30-31 January 2020*:194-196.
306. Подолюк МВ, Матешук-Вацеба ЛР. Особливості мікроструктурних змін слизової оболонки маткової труби при дво- та чотиритижневому опіюдному впливі. *Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини*. Тернопіль ТНМУ 9-11 квітня 2020:161-163.

307. Подоліук МВ. Морфологічні зміни органів жіночої репродуктивної системи за умов впливу опіоїдів. NEW Challenges and threats in science Abstracts of XI International Scientific and Practical Conference. Canada, Vancouver 16–17 November 2020:146-151
308. Ivankiv YaT, Podoliuk MV. Structural organization of the links of hemomicrocircular channel of the rat's uterus in condition of 6-week long introduction of nalbuphine. International scientific conference. Medicine under the modern conditions of integration development of European countries; 2019 May 10-11; Lublin; 2019. p. 246-248.
309. Матешук-Вацеба ЛР, Іванків ЯТ, Подоліук МВ. Ультраструктурна організація м'язової оболонки шийки матки при тривалому впливі опіоїду в експерименті. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;1(23):62-66.
310. Kryvko Y, Voitsenko K. Morphology of bones in the posterior limbs of rats in the norm. Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald, Німеччина 2017;5:34-37.
311. Voytsenko KI. Microstructural characteristics of the knee joint cartilaginous surface in rats within the norm. Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald. Німеччина 2018;3:33-37
312. Войценко КІ. Ранні морфологічні зміни колінного суглоба щурів після опіоїдного впливу. Патологія. Україна. 2018;15(3(44)):386-389.
313. Voytsenko KI. Pathologic signs in the cartilaginous layer structures of the knee joint of rats at the end of the second week of experimental opioid effect. Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald. Німеччина. 2018;4:32-35.
314. Войценко КІ. Динаміка наростання патологічних змін у структурних компонентах хрящового покриття колінного суглоба щура наприкінці третього та четвертого тижнів експериментального опіоїдного впливу. Science Review, Польща 2018;9(16):11-18.

315. Войценко КІ, Кривко ЮЯ, Пальтов ЄВ. Патоморфологічні прояви у структурах хрящового покриття колінного суглоба наприкінці п'ятого та шостого тижнів експериментального опіоїдного впливу. *Science Review*, Польща. 2018;10(17):9-15.
316. Войценко КІ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Морфологічна характеристика структурних компонентів хрящового покриття колінного суглоба на ультраструктурному рівні в нормі. *World Science*. Польща. 2019;1((41)2):7-10.
317. Войценко КІ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ, Голейко МВ. Динаміка морфологічних змін структурних компонентів хрящового покриття колінного суглоба на ультраструктурному рівні наприкінці першого, другого та третього тижнів опіоїдного впливу. *Science*. Польща. 2019;1(18):3-10.
318. Войценко КІ, Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Кривко ЮЯ. Динаміка морфологічних змін структурних компонентів хрящового покриття колінного суглоба на ультраструктурному рівні на субхронічному та хронічному періодах експериментального опіоїдного впливу наприкінці четвертого, п'ятого та шостого тижнів. *Science Review*. Польща. 2019;2(19):15-24.
319. Войценко КІ, Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Кривко ЮЯ. Особливості морфологічних компонентів хрящового покриття колінного суглоба на мікроструктурному та ультраструктурному рівнях наприкінці двохтижневої відміни експериментального опіоїдного впливу. *World Science*. Польща 2019;2((42)1.2):10-14.
320. Войценко КІ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ, Фік ВБ. Морфометричні показники суглобового покриття компонентів колінного суглоба в нормі, на різних термінах опіоїдного впливу та при відміні. *World Science*. Польща. 2019;3((43)2):10-18.

321. Войценко КІ. Структурна дезорганізація компонентів хрящового покриття колінного суглоба щура наприкінці другого тижня експериментального опіоїдного впливу. Медична наука. Україна. 2018:44-45.
322. Войценко КІ. Особливості ультраструктурної організації компонентів хрящового покриття дистального кінця стегнової кістки та проксимального кінця великогомілкової кістки в нормі. Зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф. Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя. Київ: Київський медичний науковий центр; 2019. с. 12-16.
323. Войценко КІ. Патологічні прояви у структурних компонентах хрящового покриття дистального кінця стегнової кістки та проксимального кінця великогомілкової кістки наприкінці третього тижня експериментального опіоїдного впливу. Зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф. Сучасний рух науки. Дніпро; 2019. с. 327-332.
324. Войценко КІ. Структурна дезорганізація компонентів хрящового покриття дистального кінця стегнової кістки та проксимального кінця великогомілкової кістки щура наприкінці другого тижня експериментального опіоїдного впливу. Зб. матеріалів наук.-практ. конф. Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині. Чернівці; 2019. с. 40-41.
325. Паньків МВ. Мікроструктурна характеристика компонентів міжхребцевого диску щурів при відміні опію. Медичний форум. 2020;21(21):38-41.
326. Паньків МВ. Динаміка наростання морфологічних змін структурних компонентів міжхребцевого диску наприкінці двадцять першої та двадцять восьмої діб експериментального опіоїдного впливу. Південно-український медичний науковий журнал. 2020;27(27):50-55.

327. Pankiv MV, Paltov YV. Pathomorphological changes in the structure of intervertebral disc after seven and fourteen days of experimental opioid use. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(10):116-126. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.011>.
328. Паньків МВ. Динаміка наростання морфологічних змін структурних компонентів міжхребцевого диску наприкінці тридцять п'ятої та сорок другої діб експериментального опіоїдного впливу. *Морфологія*. 2020;14(4):42-48. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.4.42-48>.
329. Pankiv MV, Paltov YeV, Masna ZZ. Structural components of the normal thoracic and lumbar vertebrae in rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(1):163-169. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.1.016>.
330. Паньків МВ, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Морфометрична характеристика структурних компонентів міжхребцевого диску в нормі на різних термінах експериментального опіоїдного впливу та при відміні *Морфологія*. 2021;15(2):55-68. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.55-68>.
331. Паньків МВ, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Ультроструктурна характеристика хрящового компоненту міжхребцевого диску щура в нормі. *Science and education: problems, prospects and innovations*; 23-25 June, 2021. Kyoto; 2021. p. 358-363.
332. Pankiv MV, Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV, Kovalska MYe. Structural features of the intervertebral disc in rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(07):68-78. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.07.006>.
333. Pankiv MV, Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV, Kovalska MYe. Dynamics of pathomorphological changes in the structural organization of the intervertebral disc at the end of the seventh and fourteenth day of experimental opioid exposure at the ultrastructural level. *Journal of*

- Education, Health and Sport. 2021;11(08):427-437. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.08.048>.
334. Паньків МВ, Пальтов ЕВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ, Дудок О.В. Ковальська М.Є. Динаміка патоморфологічних змін ультраструктурної організації міжхребцевого диску на різних термінах експериментального опіюючого впливу та при його відміні. Морфологія. 2021;15(3):137-147. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.3.137-147>.
335. Паньків МВ, Пальтов ЕВ, Кривко ЮЯ. Структурна організація компонентів міжхребцевого диска щура в нормі. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції Медико-біологічні аспекти здоров'я людини в умовах екологічних і антропогенних змін. Тернопіль; 2020. с. 146-149.
336. Паньків МВ, Пальтов ЕВ. Динаміка морфологічних змін структурних компонентів міжхребцевого диску наприкінці сьомої та чотирнадцятої діб експериментального опіюючого впливу. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та всесвіті. Одеса; 2020. с. 38-44.
337. Паньків МВ. Динаміка наростання морфологічних змін структурних компонентів міжхребцевого диску наприкінці двадцять першої та двадцять восьмої діб експериментального опіюючого впливу. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції Медичні науки та практика: виклики і сьогодення. Львів; 2020. с. 72-77.
338. Паньків МВ. Динаміка наростання морфологічних змін структурних компонентів міжхребцевого диску наприкінці тридцять п'ятої та сорок другої діб експериментального опіюючого впливу. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції Пріоритетні напрямки вирішення актуальних проблем медицини. Дніпро; 2020. с. 78-82.

339. Паньків МВ. Відміна опію при мікроструктурному дослідженні компонентів міжхребцевого диску. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення. Київ; 2020. с. 32-35.
340. Паньків МВ, Пальтов ЕВ, Масна ЗЗ, Кривко ЮЯ. Структурні компоненти хребців грудного та поперекового відділів щура в нормі. *New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine*. Lublin; 2020. p. 146-149. <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-2.36>.
341. Паньків МВ, Пальтов ЕВ, Масна ЗЗ. Морфометрична характеристика структурних компонентів міжхребцевого диску в нормі на різних термінах експериментального опіювального впливу та при відміні. *Science and Education without Boundaries. 1st International Conference Advanced research in science and education*. Barcelona, Spain; 2021. p. 74-79.
342. Паньків МВ, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Ультроструктурна характеристика компонентів міжхребцевого диску щурів при опіювальному впливі на сьомому та чотирнадцятому тижнях. Збірник матеріалів II міжнародної науково-практичної конференції *Topical issues of modern science, society and education*. Харків; 2021. с. 76-80.
343. Паньків МВ, Пальтов ЕВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ, Панкевич ЛВ. Динаміка патоморфологічних змін структурної організації міжхребцевого диску на різних термінах експериментального опіювального впливу та при відміні на ультроструктурному рівні. Матеріали науково-практичної інтернет-конференція з міжнародною участю *Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини*. Полтава; 2021. с. 63-69.
344. Ivasivka Kh. Characteristics of biochemical indices changes in the blood of rats with opioid effect. *Deutscher Wissenschaftsverlag German Science Herald*. 2018;3:22-25.

345. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ, Вплив молекули опіоїдних препаратів на патоморфологічну дезорганізацію органів та систем. *RS Global World Science*. 2019;8((48)2):33-39.
346. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Вплив молекули опіоїдного анальгетика у спектрі дії на структуру органів. *RS Global World Science*. 2019;9((49)2):15-19.
347. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ. Характеристика структурних компонентів слизової та хрящів гортані щура у нормі. *RS Global World Science*. 2021;3(64):4-12.
348. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ. Патоморфологічна характеристика зміни структурних компонентів слизової та хрящів гортані щура наприкінці сьомої доби експериментального опіоїдного впливу. *RS Global Science Review*. 2021;2(37):10-15.
349. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ. Характеристика зміни структурних компонентів слизової та хрящів гортані щура наприкінці другого тижня експериментального опіоїдного впливу. *Вісник проблем біології і медицини Українська академія наук. Полтавський державний медичний університет*. 2021;2(160):217-222.
350. Ivasivka KP, Paltov EV, Masna ZZ. Characteristics of changes in the structural components of the mucosa and rat laryngeal cartilage at the end of the third week of experimental opioid exposure. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(04):58-71.
351. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Кривко ЮЯ, Черкес МБ. Динаміка зміни структурних компонентів слизової та хрящів гортані щура наприкінці 28-ї та 35-ї доби експериментального опіоїдного впливу. *Оториноларингологія*. 2021;4(4):79-88.
352. Ivasivka Kh. Dynamics of changes in the structural components of the mucosa and cartilage of the larynx of rats at the end of 42 days of

- experimental opioid exposure and after 56 days with opioid withdrawal. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(07):201-218.
353. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Морфометрична характеристика слизової оболонки та хрящового компоненту гортані в нормі на різних термінах перебігу експериментального опіоїдного впливу та при відміні. *Morphologia*. 2021;15(2):25-30.
354. Івасівка ХП. Ультраструктурна характеристика слизової та хрящів гортані щура в нормі. *RS Global World Science*.2021;7(68):18-24.
355. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ, Дудок ІВ. Ультраструктурна характеристика слизової та хрящів гортані щура на 7 та 14 добу експериментального опіоїдного впливу. *Morphologia*. 2021;15(3):89-95.
356. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ, Голейко МВ. Ультраструктурна характеристика слизової та хрящів гортані щура на 21 та 28 добу експериментального опіоїдного впливу. *Morphologia*. 2021;15(4):56-61.
357. Ivasivka KP, Paltov EV, Masna ZZ, Chelpanova IV. Dynamics of changes in the ultrastructural characteristics of the mucosa and cartilage of the larynx of rats at the end of 35 and 42 days of experimental opioid exposure and after 56 days with opioid withdrawal. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(09):841-851.
358. Івасівка Х. Динаміка зміни біохімічних показників крові щурів при експериментальному опіоїдному впливі. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених. Медична наука. Полтава 2018:47-48.*
359. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ. *Way Science 12th International Scientific and Practical Internet Conference*. Структурна організація слизової оболонки та хрящового корсету гортані щура в нормі. 2021:8-9.

360. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ. Патоморфологічна характеристика зміни структурних компонентів слизової та хрящів гортані щура наприкінці сьомої доби експериментального опіюючого впливу. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції. Сучасні наукові дослідження представників медичної науки-прогрес медицини майбутнього. Київ. 2021:41-44.
361. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Динаміка змін структурних компонентів слизової та хрящів гортані щура наприкінці другого та третього тижнів експериментального опіюючого впливу. Proceedings of X International scientific and practical conference Science and education: problems, prospects and innovations. Kyoto; 2021. p. 250-259.
362. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Характеристика змін структурних компонентів слизової та хрящів гортані щура наприкінці 28 та 35 діб експериментального опіюючого впливу. Proceedings of IV international scientific and practical conference Results of modern scientific research and development. Madrid; 2021. p. 65-71.
363. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Кривко ЮЯ. Характеристика зміни структурних компонентів слизової та хрящів гортані щура наприкінці 42 доби експериментального опіюючого впливу та через 56 діб при відміні опіюючого. Proceedings of International scientific innovations in human life. Manchester, United Kingdom: Cognum Publishing House; 2021. p.192-198.
364. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Кривко ЮЯ. Ультроструктурна характеристика слизової та хрящів гортані в нормі. Modern directions of scientific research development. Proceedings of III International Scientific and Practical Conference; 1-3 вересня; Chicago. Chicago; 2021. с. 65-75.
365. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Ультроструктурна характеристика слизової та хрящів гортані щура на 7 та 14 добу експериментального опіюючого впливу. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference European scientific

- discussions; 2021 September 12-14. Rome; Potere della ragione Editore; 2021. p. 42-48.
366. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Мота ОМ. Ультраструктурна характеристика слизової та хрящів гортані щура на 21 та 28 добу експериментального опіоїдного впливу. In: Proceedings of the 4 th International scientific and practical conference Modern directions of scientific research development; 28-30 вересня, 2021. Chicago, USA: BoScience Publisher; 2021. p. 37-42.
367. Івасівка ХП, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Динаміка зміни ультраструктурної характеристики слизової та хрящів гортані наприкінці 35 та 42 доби експериментального опіоїдного впливу та через 56 діб при відміні опіоїду. Proceedings of the 3 rd International scientific and practical conference. Innovations and prospects of world science. Vancouver: Perfect Publishing; 2021. p. 185-193.
368. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Онисько РМ, Кривко ЮЯ. Особливості морфологічної організації тканин пародонта щура в нормі. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014;4:34-39.
369. Fik VB, Paltov EV, 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 Wissenschaftsberold. German Science Herald. Berlin. 2017;2:54-58.
370. Фік ВБ, Кривко ЮЯ, Пальтов ЄВ. Мікроструктурні зміни тканин пародонта за умов дії опіоїдного анальгетика на ранніх термінах. Буковинський медичний вісник. 2018;221(85):141-148.
371. Fik VB, Paltov EV, Kryvko YY. Morphofunctional peculiarities of the periodontal tissue under conditions of simulated eight-week opioid effect. Deutscher Wissenschaftsberold. German Science Herald. 2018;1:14-17.
372. Фік ВБ. Морфологія тканин пародонта щурів при шеститижневій дії опіоїду. Світ медицини та біології. 2018;4(66):218-222.

373. Фік ВБ, Челпанова ІВ, Пальтов ЄВ, Ковалишин ОА. Електронно мікроскопічні дослідження тканин пародонта щура в нормі. Морфологія. 2019;2(13):76-80.
374. Fik V. Mikrostrukturální organizace tkání ozubice při desetidenním účinku opioidního analgetika. *Eniologie clovieka. Eniopsychologie*. 2019;11:3-5.
375. Фік ВБ, Ковалишин ОА, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Ультраструктура тканин пародонта наприкінці другого тижня експериментального опіоїдного впливу. *World science*. 2019;2(8(48)):51-53.
376. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Ультраструктурна організація пародонта при чотирьохтижневій дії опіоїдного анальгетика. *Science Review*. 2019;7(24):3-8.
377. Фік ВБ, Савка ІІ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Електронномікроскопічні дослідження пародонта при дії опіоїду впродовж шести тижнів. *Web of Scholar*. 2019;1(8(38)):18-22.
378. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Дмитрів ГМ, Кривко ЮЯ. Тканини пародонта на ультраструктурному рівні за умов восьмитижневого впливу опіоїду. *Вісник проблем біології та медицини*. 2019;3(152):311-314.
379. Fik VB, Paltov YeV, Kryvko YuYa. Ultrastructural condition of rats periodontal tissue in opioid influence during two weeks and after its four-week withdrawal on correction. *Reports of Morphology*. 2019;25(2):49-55.
380. Fik V, Kovalyshyn O, Paltov Ye, Kryvko Yu. Submicroscopic organization of the periodontium with experimental six-week opioid action and medical correction. *Georgian medical news*. 2019;11(296):107-111.
381. Fik VB, Paltov YeV, Kryvko YuYa. Electronic microscopic research on periodont in experimental two- weight opioid action and after its over for four weeks. *Reports of Morphology*. 2019;25(3):27-32.
382. Fik VB, Paltov YeV. Morphometric characteristics of gingival components at different terms of experimental opioid influence. *World Science*. 2020;7(59):13-17.

383. Fik VB. Dynamics of morphometric indicators of gingival mucous membrane components of rats in the late terms of chronic opioid influence. *Science review*. 2020;6(33):3-7.
384. Fik VB, Fedechko YM, Paltov YeV. The composition of the microbiotes of the neck part of the teeth in the gum edge of rats at the end of the second, fourth and sixth weeks of opioid influence. *World science*. 2020;9 (61):1-5.
385. Фік ВБ, Дмитрів ГМ, Пальтов ЄВ. Субмікроскопічні зміни пародонта при моделюванні хронічного опіоїдного впливу впродовж десяти тижнів та медикаментозній корекції. *Буковинський медичний вісник*. 2020;24.1(93):152-157.
386. Fik VB, Paltov YeV, Kryvko YuYa. Submicroscopic changes in periodontic tissues under experimental opioid action within ten weeks. *Світ медицини та біології*. 2020;2(72):212-215.
387. Фік ВБ, Пальтов ЄВ. Морфометрична характеристика компонентів слизової оболонки ясен щурів при дії опіоїда, його відміни та за умов медикаментозної корекції. *Буковинський медичний вісник*. 2020;24(3(95)):128-133.
388. Fik VB, Mota OM, Halyuk UM, Paltov YeV. Peculiarities of morphogenesis of changes in the periodontium at experimental action of opioid during two weeks and its subsequent four weeks cancellation and correction. *Science review*. 2020;5(32):3-8.
389. Fik VB, Paltov YeV, Kryvko YuYa. Ultrastructural organization features of periodontal tissues after twelve weeks of opioid influence. *Світ медицини та біології*. 2020;3(73):234-237.
390. Фік ВБ, Федечко ЙМ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Аналіз антибіотикочутливості ізолятів бактерій, виділених у ділянці пришийкової частини зубів та ясенного краю наприкінці шостого і десятого тижнів опіоїдного впливу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;3(157):213-216.

391. Fik VB, Fedechko YM, Paltov YeV. Characteristics of the microbiom of the neck region of the teeth in the experimental action of opioid, its cancellation and application of ceftriaxone as a composition of complex medical correction. *Science Review*. 2020;8(35):1-5.
392. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Кривко ЮЯ. винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб комплексної декальцинації твердих тканин зубного органа. Патент на корисну модель № 74952. 2012 лист 12.
393. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Фітькало ОС, Кривко ЮЯ, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу. Патент на корисну модель № 76565. 2013 січ 10.
394. Fik VB, Paltov YeV, Kryvko YuYa. Pathomorphological changes of periodontium at early terms of opioid effect. *Abstracts book Natural Science Readings; May 18-21. 2017. Bratislava: WP; 2017. p. 78-79.*
395. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Морфологічна картина тканин пародонтального комплексу при чотирьохтижневій дії опіоїдного анальгетика. *Abstracts of the International research and practice conference Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine; 28-29 april 2017; Lublin, Republic of Poland. Lublin; 2017. p. 136-139.*
396. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Кривко ЮЯ. Мікроскопічна картина епітелію ясен та мікробний склад ротової порожнини при короткотривалій дії опіоїду. *Abstracts of the international research and practical conference The development of medical sciences: problems and solutions; 27-28 april 2018; Brno, Czech Republic. Brno; 2018. p. 66-69.*
397. Fik VB, Paltov YeV, Masna ZZ, Kryvko YuYa. Periodontal microstructure ater six weeks of opioid effect. In: *Abstracts book Natural Science Reading;*

- 18 May 2018; Sosnoviets, Bratislava. Sosnoviets–Bratislava: WP; 2016. p. 19-20.
398. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Кривко ЮЯ. Мікроскопічні зміни тканин пародонтального комплексу через вісім тижнів дії опіоїдного анальгетика. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології; 20-21 вересня, 2018. Тернопіль; 2018. с. 148-150.
399. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Кривко ЮЯ. Морфологічна оцінка періодонту при дії опіоїду на ранніх термінах. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі, присвяченої 60-річчю від дня народження проф. Ю.Т. Ахтемійчука; 13-15 вересня, 2018; Чернівці. Чернівці; 2018. с. 121-123.
400. Фік ВБ, Ковалишин ОА, Пальтов ЄВ. Особливості субмікроскопічної організації епітелію слизової оболонки ясен при дії опіоїду на ранніх термінах. Abstracts of the international scientific and practical conference Medical sciences: history, the present time, the future, eu experience; 27-28 september, 2019. Wloclawek, Republic of Poland; 2019. p. 164-166.
401. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Кривко ЮЯ. Субмікроскопічні зміни епітелію слизової оболонки ясен при тривалому опіоїдному впливі. Матеріали науково-практичної конференції Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень; 10-11 жовтня, 2019; Тернопіль. Тернопіль; 2019. с. 180-181.
402. Fik VB, Chelpanova IV, Paltov EV. Morphometric studies of periodontal structures during opioid exposure at the end of six and eight weeks. матеріали третьої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 9-11 жовтня, 2019; Дніпро. Дніпро, 2019. с. 139-140.

403. Фік ВБ, Пальтов ЄВ. Електронномікроскопічні дослідження пародонту при шеститижневому опіоїдному впливі та його відміні упродовж чотирьох тижнів в експерименті. Abstracts of the III International Scientific and Practical Conference Scientific achievements of modern society; 6-8 november, 2019; Liverpool. Liverpool; 2019. p. 392-399.
404. Фік ВБ, Федечко ЙМ, Кривко ЮЯ, Пальтов ЄВ. Мікробний склад пришийкової ділянки зубів та ясенного краю білих щурів у нормі. Abstracts of the I International Scientific and Practical Conference Fundamental and applied research in the modern world; 26-28 august, 2020; Boston. Boston, 2020. p. 363-368.
405. Fik VB, Paltov YeV. Morphometric investigation of components of the mucous membrane of the gums of rats is normal. Abstracts of the VI International Scientific and Practical Conference The world of science and innovation; 14-16 january, 2021. London. London; 2021. p. 125-129.
406. Fik VB, Fedechko YM, Paltov EV. Bacterioscopic studies of the microflora in the neck part of the teeth during the experimental action of opioid, after its cancellation and medication correction. Abstracts of the VI International Scientific and Practical Conference Actual trends of modern scientific research; 17-19 january, 2021; Munich. Munich; 2021. p. 31-35.
407. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Онисько ІО, Кривко ЮЯ. Патент №74953 Україна. Спосіб препарування передньої черевної стінки для доступу до черевного відділу аорти в експериментальних тварин; заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. опубл. 12. 11. 2012, Бюл. №21.
408. Пальтов ЄВ. Пат. № 57420 А Україна, 7 А61К49/04. Контрастний засіб для заповнення судин. №2002107846; Заявл. 03.10.2002; Опубл.16.06.2003, Бюл. №6.
409. Онисько РМ, Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько ІО, Кривко ЮЯ. Пат. № 74951 Україна. Розчин для посмертної ін'єкції кровоносних

- судин. заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. опубл. 12. 11. 2012, Бюл. №21.
410. Mulish M, Welsh U. Romeis. Mikroskopische technic. Heidelberg. 2010;127-154.
411. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. За редакцією Горальський ЛП. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Навчальний посібник. Вид. III, виправлене і доповнене. Житомир: Полісся; 2015. 286 с.
412. Glauert AM. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens. In: Practical methods in electron microscopy. Ed. by Glauert A.M. North Holland. American Elsevier; 1975. 207 p.
413. Stempac JG, Ward RT. An improved staining method for electron microscopy. J.CellBiol. 1964;22:697-701.
414. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. J.Cell Biol.1963;17:208–212.
415. Makarov MS. Morphofunctional Properties of Spindle-Shaped Platelets. Bull Exp Biol Med. 2023 Mar;174(5):681-684. doi: 10.1007/s10517-023-05769-3.
416. Jussara Márcia do Carmo, Rubens Fazan Júnior, Helio Cesar Salgado, Valéria Paula Sassoli Fazan Methods for exploring the morpho-functional relations of the aortic depressor nerve in experimental diabetes. Journal of Neuroscience Methods. 2011;195(1):30-35. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.11.009>.
417. Луньова ГГ. Клінічна біохімія. Підручник. Київ: Атіка; 2013. 1156 с.
418. Лаповець ЛЄ. Клінічна біохімія. Практикум. Львів: Ліга-Прес; 2018. 174 с.
419. Проценко ВН. Основи забезпечення якості клінічних лабораторних досліджень. Посібник для лікарів. Харків; 2009. 119 с.

420. Diana Nicoll, Chuanyi Mark Lu, Stephen J. McPhee Guide to Diagnostic Test, 7 ed., Lange. 2017 <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?Bookid=2032>.
421. Howard Reisner Pathology: A modern Case Study, 2 ed. Lange; 2014. 624 p.
422. Nader Rifai Tietz: Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier; 2018. 1867 p.
423. Посібник з клінічної лабораторної діагностики. Під ред. Денисюка ВГ. Київ: Вища школа; 1994. 423 с.
424. Клінічна лабораторна діагностика в 2-х частинах: Нормативне виробничо-практичне видання. Частина I. Київ: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ Медінформ; 2007. 332 с.
425. Клінічна лабораторна діагностика в 2-х частинах: Нормативне виробничо-практичне видання. Частина II. Київ: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ Медінформ; 2007. 336 с.
426. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Фітькало ОС, Кривко ЮЯ. Пат. №76565 Україна. Спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу. Заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. опубл. 10.01. 2013, Бюл. №1.
427. Сердюк АМ, Антомонов МЮ, Бардов ВГ, Лехан ВМ, Прилуцький ОС. Подання результатів математичної та статистичної обробки даних медичних і біологічних досліджень у дисертаційних роботах. Бюлетень Вищої Атестаційної Комісії України. 2010;(6):31-33.
428. Spitzer M, Wildenhain J, Rappsilber J, Tyers M. BoxPlotR: a web tool for generation of box plots. Nat Methods. 2014;11(2):121-2.
429. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Available from: <https://www.R-project.org/>.

430. Van der Loo MP. Learning RStudio for R statistical computing [Internet]. Packt Publishing Ltd; 2012. 126 p. Available from: <https://www.packtpub.com/product/learning-rstudio-for-r-statistical-computing/9781782160601>.
431. R Studio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R [Internet]. Boston, MA: RStudio, PBC; 2021. Available from: <http://www.rstudio.com/>.
432. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Онисько РМ, Челпанова ІВ, Вільхова ІВ, Войценко КІ, Кривко ЮЯ. Морфологічна характеристика артеріальних магістралей, що беруть участь у кровопостачанні ока та сітківки щура в нормі. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014;4:29-34.
433. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Онисько РМ, Челпанова ІВ, Войценко КІ, Кривко ЮЯ. Особливості топографоанатомічної локалізації сітківки щура в нормі. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014;2:33-37.
434. Пальтов ЄВ, Матешук–Вацеба ЛР, Кривко ЮЯ. Співставлення мікроструктурної організації шарів сітківки щура та людини в нормі. Світ медицини та біології. 2015;49(2):112-115.
435. Пальтов ЄВ. Особливості кровопостачання сітківки щура зі сторони ретинального басейну в нормі. Морфологія. 2015;9(2):54-57.
436. Paltov Ye, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka H, 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.
437. Paltov Ye, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Soguyko Yu, Voitsenko K, Ivasivka H, Pankiv M. Dynamics of occurrence of pathomorphological changes in retina layers at the end of the second week of opioid effect. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. 2017;1:25-30.
438. Paltov YeV, Kryvko YuYa, Zhukovskyi VS, Fik VB, Vilkhova IV, Pankiv MV. Pathomorphologic changes in the retina layers at the end of the fourth

- week of effect. *Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald.* 2018;4:36-39.
439. Пальтов ЄВ, Челпанова ІВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Кирик ХА, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні зміни у шарах сітківки через шість тижнів опіоїдного впливу в експерименті. *Світ медицини та біології.* 2017;2(60):146-150.
440. Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні зміни у шарах сітківки через вісім тижнів опіоїдного впливу в експерименті. *Вісник проблем біології і медицини.* 2017;4(2(140)):118-122.
441. Пальтов ЄВ, Ковалишин ОА, Фік ВБ, Кривко ЮЯ, Панькевич ЛВ. Прояви патоморфологічних змін у шарах сітківки через десять тижнів опіоїдного впливу в експерименті. *Світ медицини та біології.* 2018;4(66):185–187. DOI 10.26724/2079-8334-2018-4-66-185-187.
442. Paltov YeV, Kovalyshyn OA, Fik VB, Kryvko YYa, Podoliuk MV, Holeyko MV. Pathomorphological changes in rats' retinal layers at the end of the twelfth week of experimental opioid influence. *International Academy Journal Web of Scholar.* 2019;4(34):19-22.
443. Пальтов ЄВ, Ковалишин ОА, Фік ВБ, Подолук МВ, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні прояви у шарах сітківки через двохтижневий опіоїдний вплив з подальшою чотирьохтижневою відміною в експерименті. *RS Global International Scientific and Practical Conference International Trends in Science and Technology. Warsaw, October 31, Poland.* 2019:45-50.
444. Пальтов ЄВ, Ковалишин ОА, Фік ВБ, Подолук МВ, Голейко МВ, Кривко ЮЯ. Динаміка патоморфологічних змін в шарах сітківки через двохтижневий опіоїдний вплив з подальшою відміною опіоїду та чотирьохтижневою корекцією в експерименті. *World Science.* 2019;11(51(2)):34-39.
445. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Подолук МВ, Криницький РП, Согуйко ЮР, Кривко ЮЯ. Морфологічна характеристика патоморфологічних проявів

- в шарах сітківки при шеститижневому вживанні опіоїдного анальгетика з паралельною чотирьохтижневою корекцією пентоксифіліном в експерименті. *International Academy Journal Web of Scholar*. 2020;6(48):25-30.
446. Paltov YeV, Soguyko YuR, Fik VB, Masna ZZ, Kowalska MYe, Krynytskyi RP, Kryvko YuYa. Changes in the retina with ten – week opioid exposure with a simultaneous four – week vasodilator correction. *World of Medicine and Biology*. 2021;2(76):243-247. DOI 10.26724/2079-8334-2021-2-76-243-247.
447. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Фік ВБ, Челпанова ІВ, Амбарова НО. Статистична характеристика компонентів коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові щурів в нормі та на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. *Морфологія*. 2021;15(3):125-136.
448. Пальтов ЄВ, Челпанова ІВ, Масна ЗЗ, Панкевич ЛВ, Юзич ОВ. Патоморфологічні зміни у шарах сітківки наприкінці сьомої доби експериментального опіоїдного впливу. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2022;21(1(77)):37-42.
449. Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV, Fik VB, Rudnytska KhI, Yuzuch OV. Statistical characteristics of the components of coagulation hemostasis and blood oxygenation of rats with experimental opioid influence on the early stages of correction. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2022;3(166):421-426.
450. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Горбова НО. Показники оксидативного стресу в нормі та динаміка їх змін на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2022;21(3(79)):22-28.
451. Paltov YeV, Masna ZZ, Kryvko YuYa, Voitsenko KI, Vergun AR. Indicators of coagulation hemostasis and degree of blood oxygenation in rats under

- opioid influence in the late terms of correction. *World of Medicine and Biology*.2022;4(82):226-230.
452. Пальтов ЄВ. Динаміка зміни показників оксидативного стресу на ранніх та пізніх термінах корекції експериментального опіоїдного впливу. *Морфологія*. 2023;17(1):42-48.
453. Пальтов ЄВ. Структурна перебудова шарів сітківки через два тижні експериментального опіоїдного впливу. *Морфологія*. 2023;17(2):36-42.
454. Пальтов ЄВ. Ультраструктурна організація клітинних елементів у шарах сітківки щура в нормі. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2023;22(1):42-49.
455. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ, Фік ВБ, Паньків МВ. Вплив корекції на динаміку патоморфологічних змін у шарах сітківки при опіоїдній ретинопатії на ранніх термінах експериментального опіоїдного впливу. *Морфологія*. 2023;17(3):92-104.
456. Paltov Ye, Chelpanova I, Masna Z, Fik V, Ivasivka Kh. Dynamics of morphological changes in the cellular layers of retina in the long – term experimental opioid exposure. *Буковинський медичний вісник*. 2023;27(3(107)):31-40.
457. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ, Войценко КІ. Зміни структурної організації клітинних компонентів у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла у хронічний період експериментального опіоїдного впливу та під час корекції цих змін на ультроструктурному рівні. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2023;22(3):32-47.
458. Пальтов Є, Масна З, Челпанова І, Дудок О, Струс Х, Щур М. Ультроструктурні зміни сітківки ока щура на тлі тривалого експериментального опіоїдного впливу. *Офтальмологічний журнал*. 2023;6:41-48.

459. Пальтов ЄВ. Показники діаметру капілярної ланки сітківки в нормі на різних термінах опіоїдного впливу та у субхронічний та хронічний періоди їх корекції. Буковинський медичний вісник. 2024;27(3(107)):31-40.
460. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Фітькало ОС, Кривко ЮЯ. Патент №71438 Україна. Спосіб моделювання поведінкових реакцій в експериментальних тварин при хронічному впливі опіоїду. Заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. опубл. 10. 07. 2012. Бюл. №13.
461. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Фітькало ОС, Кривко ЮЯ. Спосіб моделювання поведінкових реакцій в експериментальних тварин при хронічному впливі опіоїдів. Реєстр галузевих нововведень. 2014;38(39):164-165.
462. Фітькало О, Пальтов Є, Онисько Р. Експериментальна модель опіоїдної залежності. Довженківські читання: Реабілітація та ресоціалізація осіб зі станами залежності різного походження, присвячені 94-й річниці з дня народження Заслуженого лікаря України, Народного лікаря СРСР Олександра Романовича Довженка; 10-11 квітня, 2012. Харків; 2012. с. 192-193.
463. Paltov Ye, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka H, Pankiv M, Voitsenko K. Pathomorphological manifestations in the retina layers during one - week of opioid analgesic exposure. Abstracts book Natural Science Readings; 19-22 May, 2016. Bratislava; 2016. p. 25-27.
464. Paltov Ye V, Kryvko YuYa, Fik V, Soguyko YuR, Voitsenko K, Ivasivka H, Pankiv MK. Morphological changes on the retina layers during two week effect of an opioid analgesic. Natural Science Readings abstracts booc; 18-21 May, Bratislava; 2017. с. 79-80.
465. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Кривко ЮЯ. Динаміка морфологічних змін у шарах сітківки наприкінці шостого тижня опіоїдного впливу. Innovative

- technology in medicine: experience of Poland and Ukraine, 28-29 April, Lublin Republic of Poland; 2017. с. 120-123.
466. Paltov YeV, Fik VB, Kryvko YY. Pathomorphological changes in the retina layer at the end of the fourth week of opioid effect. Abstracts book Natural Science Readings; 18 May, 2018. Sosnowiec-Bratislava; 2018. p. 30-32.
467. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Кривко ЮЯ. Структурні зміни у шарах сітківки на тлі 70–ти добового експериментального впливу опіюїду. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі, присвяченої 60-річчю від дня народження професора Ахтемійчука ЮТ. 13-15 вересня, 2018. Чернівці; 2018. с. 113-116.
468. Пальтов ЄВ. Зміни структурної організації шарів сітківки наприкінці дванадцятого тижня експериментального опіюїдного впливу. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених Медична наука; 16 листопада, 2018. Полтава; 2018. с. 50-51.
469. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Кривко ЮЯ. Динаміка патоморфологічних змін у шарах сітківки через двохтижневий опіюїдний вплив з подальшою чотирьохтижневою відміною в експерименті. Матеріали третьої всеукраїнської науково–практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 9-11 жовтня, 2019. Дніпро; 2019. с. 94-6.
470. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Масна ЗЗ, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні зміни в шарах сітківки через двохтижневий опіюїдний вплив з подальшою відміною опіюїду та чотирьохтижневою корекцією. Матеріали науково-практичної конференції Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень; 10-11 жовтня, 2019. Тернопіль; 2019. с. 131-132.
471. Пальтов ЄВ. Характеристика патоморфологічних змін в шарах сітківки при шеститижневому вживанні опіюїдного анальгетика з паралельною

- чотирьохтижневою корекцією пентоксифіліном. Problems and perspectives of modern science and practice. Abstracts of I international scientific and practical conference; 30-31 January, 2020. Graz, Austria; 2020. p. 201-204.
472. Пальтов ЄВ. Дезорганізаційні зміни в шарах сітківки щура наприкінці чотирнадцятого тижня експериментального опіїдного впливу. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст. 19-20 квітня, 2019. Одеса; 2019. с. 99-103.
473. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Статистична характеристика показників коагуляційного гемостазу крові щурів в нормі, на різних термінах експериментального опіїдного впливу та на ранніх і пізніх термінах корекції. In: Abstracts of the International Conference on Advanced Research in Science and Education NGO Science and education without boundaries; 2021 June 18; Barcelona. Barcelona; 2021. с. 68-73.
474. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Патологічні зміни в шарах сітківки наприкінці десятого тижня після попередньої відміни з подальшою чотирьохтижневою корекцією. Proceedings of X International Scientific and Practical Conference; 23-25 June, Kyoto, Japan; 2021. с. 350-357.
475. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Динаміка патоморфологічних змін у шарах сітківки через шеститижневий опіїдний вплив з подальшою чотирьохтижневою відміною в експерименті. Proceedings of IV international scientific and practical conference; 28-30 June, Madrid; 2021. с. 79-82.
476. Paltov YeV, Masna ZZ, Fik VB, Chelpanova IV, Ambarova NO. Statistical characteristics of the components of coagulation hemostasis and the degree of oxygenation of rat blood in the normal and at different times of the experimental opioid effect. В: Матеріали науково-практичної конференції

- з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2021 жовт. 20-22; Дніпро. Дніпро; 2021. с. 111-112.
477. Paltov YeV, Chelpanova IV, Pankevych LV, Yuzuch OV. Reversible patomorphological changes in the retinal layers at end of the first week of experimental opioid exposure. Proceedings of x international scientific and practical conference; 2022 May 25- 27; Vancouver. Vancouver; 2022. p. 79-83.
478. Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV, Fik VB, Pankiv MV. The effect of correction on the dynamics of pathomorphological changes in the layers of the retina in opioid retinopathy in the early stages of experimental opioid exposure. В: Матеріали сьомої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2023 листоп. 1-3; Дніпро. Дніпро; 2023. с. 84-85.
479. Підвальна УЄ. Морфометрична характеристика перебудови судинної оболонки очного яблука під впливом налбуфіну. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2013;8(3): 94-97.
480. Підвальна УЄ. Морфологічні особливості органа зору за умов патології. Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина. 2013;3(48):244-248.
481. Підвальна УЄ. Структурна організація органів і систем під впливом опіоїдів. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014;1(65):71-78.
482. Підвальна УЄ. Структурні особливості судинної оболонки очного яблука за умов довготривалого опіоїдного впливу в експерименті. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2014;14(4 (48)):209-212.
483. Матешук-Вацеба ЛР, Підвальна УЄ, Ковалишин ВІ, Кирик ХА. Ультраструктурна організація війкових відростків очного яблука щура

- при застосуванні опіюїду впродовж різних термінів. Вісник морфології. 2015;21(1):30-34.
484. Mateshuk-Vatseba L, Pidvalna U, Kost A. Peculiarities of vascular tunic microstructure of the white rat eyeball under the effect of opioid. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2015;56(3):1057-1062.
485. Головацький АС, Підвальна УЄ. Структурна організація судинної оболонки очного яблука за умов впливу опіюїду в експерименті. Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина. 2015;2(52):8-12.
486. Матешук-Вацеба ЛР, Бекесевич АМ, Дісковський ІС, Зінько АВ, Підвальна УЄ, Попик ПМ. Закономірності структурних змін ланок гемомікроциркуляторного русла органів за умов впливу опіюїду в експерименті. Актуальні питання медичної науки та практики. 2015;82((16)1):328-335.
487. Diskovskyi I, Pidvalna U, Popyk P. The method of mathematical analysis of angioarchitectonics of organs in normal and pathological state. *Book of Abstracts of the XII International Congress of Medical Sciences; May 9-12, 2013; Sofia. Sofia; 2013. p. 67.*
488. Підвальна УЄ, Матешук-Вацеба ЛР. Топологічна характеристика гемомікроциркуляторного русла судинної оболонки очного яблука в експерименті. XII З'їзд Всеукраїнського Лікарського Товариства: матеріали з'їзду. Київ, 5–7 вересня 2013 р. Київ: Українські Медичні Вісті. 2013;10(1-4(76-79)):305.
489. Підвальна УЄ. Стереометричний аналіз капілярів судинної оболонки очного яблука щура. Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. Морфологічні аспекти ангіології; 24–25 жовтня, 2013; Тернопіль. Тернопіль; 2013. с. 137-138.
490. Підвальна УЄ, Дісковський ІС, Попик ПМ. Вплив налбуфіну на структуру ланок гемомікроциркуляторного русла щура. Тези доповідей

наук.-практ. конф. з міжнар. участю Морфофункціональні особливості нервової та серцево-судинної систем у нормі, експерименті та патології; 10–11 жовтня, 2013. Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2013. с. 137-139.

491. Підвальна УЄ. Артеріоло-венулярний коефіцієнт і коефіцієнт звивистості судин райдужки за впливу опіоїду в експерименті. Матеріали XV конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств: Чернівці–Київ–Чикаго, 16–18 жовтня, 2014; Чернівці. Українські Медичні Вісті. 2014;11(1-4(80-83)):41.
492. Pidvalna UY. Influence of opioid on the condition of the uvea in the course of the experiment. Book of Abstracts RECOOP 5 th TriNet Meeting Wroclaw; October 17–19, 2014; Wroclaw,. Wroclaw; 2014. p. 53.
493. Pidvalna U, Mateshuk-Vatseba L. Hemomicrocirculatory bloodstream of vascular tunic of the eyeball: peculiarities of the structure under the influence of opioid in the experiment. Book of Abstracts of the Third International Symposium on Hypertension. Translation Medicine in Hypertension and Young Investigator Conference; November 28–29, 2014; Osijek. Osijek; 2014. p. 13.
494. Pidvalna U. Changes in microstructural organization of ciliary body of the rat eyeball under the effect of opioid. Book of Abstracts of the XIV International Congress of Medical Sciences; May 7–10, 2015; Sofia. Sofia; 2015. p. 89.
495. Pidvalna U. Compensatory– adaptive peculiarities of vascular tunic of the rat eyeball under the effect of opioid. Folia Medica Cassoviensia. 2015;70(1):26-27.
496. Pidvalna U, Bekesevych A, Zelenyak M, Kost A, Mateshuk-Vatseba L. Opioid as a stress trigger: cerebellum and the eyeball. Book of Abstracts of the Summer School on Stress: From Hans Selye’s original concept to recent advances; June 29 – July 2, 2015; Grenoble, France. Grenoble; 2015. p. 40-41.

497. Bekesevych A, Zinko A, Popyk P, Pidvalna U, Mateshuk-Vatseba L. The effect of nalbuphine on ultrastructural organization of capillaries. Book of Abstracts of the 7th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy; September 17–20, 2015; Bratislava. Bratislava; 2015. p. 111.
498. Могілевський СЮ, Денисюк ЛІ, Бушуєва ОВ. Значення поліморфних варіантів гена AKR1B1 rs759853 та rs9640883 при діабетичній ретинопатії. Архів офтальмології України. 2015;3(1):32-35.
499. Могілевський СЮ, Бушуєва ОВ. Зв'язок поліморфізмів гена альдозоредуктази з виникненням діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. В: Матеріали науково-практичної конференції Шевальовські читання '19; 2019 Черв. 20–21; Запоріжжя. Запоріжжя; 2019. с. 30-31.
500. Могілевський СЮ., Бушуєва ОВ. Моделювання прогнозу діабетичної ретинопатії на основі визначення поліморфних локусів гена альдозоредуктази. В: Матеріали XIV з'їзду офтальмологів України; 2018 Трав. 23–25; Одеса. Одеса; 2018. с.175-176.
501. Гудзь АС, Захаревич ГЄ. Васкуло-ендотеліальний фактор росту (VEGFA) у внутрішньоочній рідині та прогресування діабетичної ретинопатії. В: Матеріали наук.-практ. конф. офтальмологів Чернівецької, Івано-Франківської, Тернопільської, Хмельницької областей України, Актуальні питання офтальмології, 2017 Вер 20-21; Чернівці, Одеса; 2017. с. 84-85.
502. Гудзь АС, Захаревич ГЄ. Математичне прогнозування діабетичної ретинопатії. В: Матеріали з'їзду. XIV з'їзд офтальмологів України; 2018 Трав 23-25; Одеса.; 2018. с. 167-168.
503. Панько ІВ. Патогенетичні аспекти механізмів розвитку діабетичної ретинопатії. Галиц. лікар. вісн. 2008;15(3):112-116.
504. Сидорова М. В. Діабетична ретинопатія. Патогенез, клініка, лікування. К.: СМП АВЕРС; 2006.156 с.

505. Скрипник Н. В. Особливості патогенезу та лікування діабетичної автономної нейропатії (огляд літератури). Ліки України. 2012;2:6-14.
506. Гайдаев ЮО, Моїсеєнко РО, Жданова МП. Стан ендокринологічної служби України та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2006;2(4):9-14.
507. Тронько МД. Епідеміологія цукрового діабету в Україні. Здоров'я України. 2005;18(127):15.
508. Пат. 87687 UA, МПК А61К 31/00 (2014.01). Спосіб профілактики та лікування діабетичної ретинопатії у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет Завгородня НГ, Михальчик СВ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. № и 2013 11774 ; заявл. 07.10.13 ; опубл. 10.02.14, Бюл. № 3.
509. Завгородня НГ, Михальчик СВ. Корекція метаболічних порушень у хворих цукровим діабетом. Тези доп. 13-ої наук.-практ. конф. ЗМАПО Актуальні питання діагностики та лікування хворих. Запоріжжя; 2012. 15 с.
510. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Прогресування початкової діабетичної ретинопатії: зв'язок зі станом вуглеводного обміну. Архів офтальмології України. 2020;8(3):8-14.
511. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2021;9(1):21-7.
512. Акімова І. В Україні цукровий діабет підтверджено у 1,3 млн. людей. [Інтернет]. Київ: Аналітичний центр Нова соціальна і економічна політика; 2019 [цитовано 2020 Лип 01]. Доступно на: [http:// newser.com.ua/new/1188](http://newser.com.ua/new/1188).
513. Будзинська МВ, Петрачков ДВ, Савочкіна ОА, Арджуханов ДД. Щодо питання про класифікацію діабетичної ретинопатії. Вісник

- офтальмології. 2019;5(2):272-7. doi: <http://doi.org/10.17116/oftalma.2019135052272>.
514. Global regional and national burden of diabetes from 1990 to 2021 with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402:203-234. <https://doi.org/10.1016/>
515. Демидова ТЮ, Трахтенберг ЮА, [Сучасні можливості терапії діабетичної ретинопатії]. *Офтальмологія. Цукровий діабет*. 2014;3:122-8.
516. Дєдов П, Смірнова ОМ. Діабетична ретинопатія: сучасні проблеми (погляд діабетолога). *Цукровий діабет. Офтальмологія*. 2008;3:4.
517. Камінський АВ. Цукровий діабет. Частина 1. Непрості питання діагностики.[Інтернет]. Київ: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2012;43(3). Доступно на: <http://www.mifua.com/archive/article/29684>.
518. Кирилюк МЛ, Іщенко ВА. Патогенез діабетичної ретинопатії: огляд літератури. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019;15(7):567-575.
519. Лук'янчук О. Всесвітньому дню боротьби з цукровим діабетом присвячується: цукровий діабет в світі і в Україні – які виклики стоять перед нами. *Аптека online* [Інтернет]. 14.12.2015 [цитовано 15.06.20]; 1019(48). Доступно на: www.apteka.ua/article/350970.
520. Паньків ВІ. Діабетична ретинопатія: новий підхід до медикаментозного лікування (огляд літератури). *Міжнародний Ендокринологічний Журнал*. 2014;59(3):93-95.
521. Паньків ВІ. Симпозіум № 156. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013;55(7):95-104.
522. Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією. Додаток до наказу МОЗ №117 від 15.03.2007.[Інтернет]. Доступно на: <https://zakononline.com.ua/documents/show/107241107241>.

523. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Прогресування початкової діабетичної ретинопатії: зв'язок зі станом вуглеводного обміну. Архів офтальмології України. 2020;8(3):8-14.
524. Рябіна МВ, Охоцимска ТД. Сучасні погляди на роль ренінангіотензинової системи в патогенезі діабетичної ретинопатії. РМЖ. «Клінічна Офтальмологія». 2012;2:52.
525. Савицький ІВ, Семенко ВВ, Сердюк ВМ. Метаболічна корекція експериментальної діабетичної ретинопатії. Офтальмологічний журнал. 2017;479(6):72-77.
526. Трахтенберг ЮА, Міленька ТМ, Аметов АС, Демідова ТЮ. Фактори ризику діабетичної ретинопатії. Цукровий діабет. Ускладнення. 2006;3:34.
527. Тронько МД. Пріоритетні питання діабетології в Україні на сучасному етапі та шляхи їх вирішення. 2020. [Інтернет]. Доступно на: http://iem.net.ua/endocrinology_task/.
528. Яніцька ЛВ, Гайова ЛВ, Осінська ЛФ, Прадій ТП. Патогенез і шляхи корекції діабетичної ретинопатії. Огляд. Медичні науки України. 2016(12)1-2:94-99.

ДОДАТОК А.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. В.В. М'ясодов
 « 4 » січня 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Структурні компоненти сітківки у нормі, при опіоїдному впливі та за умов корекції (експериментальне дослідження).
 2. Ким і коли запропонований: доцент Пальтов Євгеній Володимирович, кафедра нормальної анатомії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, (79010 м. Львів, вул. Пекарська,69), 2022р.
 3. Джерела інформації: наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях:
 - 3.1 Пальтов Е.В., Ковалишин О.А., Фік В.Б., Кривко Ю.Я., Панькевич Л.В. Прояви патоморфологічних змін у шарах сітківки через десять тижнів опіоїдного впливу в експерименті. Світ медицини та біології. - № 4 (66). – 2018. – С. 185 – 187.
 - 3.2 Ye. V. Paltov, Yu. R. Soguyko, V. B. Fik, Z.Z. Masna, M. Ye. Kowalska, R.P. Krynytskyi, Yu. Ya. Kryvko. CHANGES IN THE RETINA WITH TEN – WEEK OPIOID EXPOSURE WITH A SIMULTANEOUS FOUR – WEEK VASODILATOR CORRECTION. Світ медицини та біології. - № 2 (76). – 2021. – С. 243 – 247.
 - 3.3 Пальтов Е.В., Масна З.З., Фік В.Б., Челпанова І.В., Амбарова Н.О. Статистична характеристика компонентів коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові шурів в нормі та на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. MORPHOLOGIA. 2021, Том 15, Номер (3): 125 – 136.
 4. Де і коли впроваджено: кафедра анатомії людини Харківського національного медичного університету, завідувач кафедри д. мед. наук, проф. Вовк О.Ю., жовтень-грудень 2022 року.
 5. Результати застосування методу за період жовтень-грудень 2022 року. Впровадження у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри.
 6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Поглиблення знань студентів, аспірантів про структурні компоненти сітківки у нормі, при опіоїдному впливі та за умов корекції
 7. Зауваження, пропозиції – немає.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол 10 від «27» грудня 2022 р.)

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри анатомії людини
 Харківського національного
 медичного університету,
 д. мед. н., проф. Вовк О.Ю.

27.12.22р.
 (дата)


 (підпис)

ДОДАТОК А.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 професор Ігор ВАКАЛЮК
 21.12.2022 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Структурні компоненти сітківки у нормі, при опіоїдному впливі та за умов корекції (експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра нормальної анатомії (79010 м. Львів, вул. Пекарська,69), Пальтов Євгеній Володимирович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Пальтов Е.В., Ковалишин О.А., Фік В.Б., Кривко Ю.Я., Панькевич Л.В. Прояви патоморфологічних змін у шарах сітківки через десять тижнів опіоїдного впливу в експерименті. Світ медицини та біології. - № 4 (66). – 2018. – С. 185 – 187.
 - 3.2 Ye. V. Paltov, Yu. R. Soguyko, V. B. Fik, Z.Z. Masna, M. Ye. Kowalska, R.P. Krynytskyi, Yu. Ya. Kryvko. CHANGES IN THE RETINA WITH TEN – WEEK OPIOID EXPOSURE WITH A SIMULTANEOUS FOUR – WEEK VASODILATOR CORRECTION. Світ медицини та біології. - № 2 (76). – 2021. – С. 243 – 247.
 - 3.3 Пальтов Е.В., Масна З.З., Фік В.Б., Челпанова І.В., Амбарова Н.О. Статистична характеристика компонентів коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові щурів в нормі та на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. MORPHOLOGIA. 2021, Том 15, Номер (3): 125 – 136.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** в наукову роботу кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** не поступило.
8. **Протокол засідання кафедри № 7 від 21.12. 2022 р.**

Відповідальний за впровадження:
 д. мед. наук, професор
 завідувач кафедри
 анатомії людини



Оксана ПОПАДИНЕЦЬ

ДОДАТОК А.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

з науково-педагогічної роботи

Полтавського державного медичного університету

професор В.М. Дворник

08 вересня 2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** структурні компоненти сітківки у нормі, при опіоїдному впливі та за умов корекції.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра нормальної анатомії (79010 м. Львів, вул. Пекарська,69), Пальтов Євгеній Володимирович.
3. **Джерела інформації:**
 - Пальтов Е.В., Ковалшин О.А., Фік В.Б., Кривко Ю.Я., Панькевич Л.В. Прояви патоморфологічних змін у шарах сітківки через десять тижнів опіоїдного впливу в експерименті. Світ медицини та біології.- № 4 (66). – 2018. – С. 185 – 187.
 - Paltov Ye. V., Soguyko Yu. R., Fik V. B., Masna Z. Z., Kowalska M. Ye., Krynytskyi R.P., Kryvko Yu. Ya., Changes in the retina with ten – week opiorid exposure with a simultaneous four – week vasodilator correction. Світ медицини та біології. – № 2 (76). – 2021. – С. 243 – 247.
 - Пальтов Е.В., Масна З.З., Фік В.Б., Челманова І.В., Амбарова Н.О. Статистична характеристика компонентів коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові шурів в нормі та на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. Morphologia. – Т. 15, № 3. – 2021. – С. 125 – 136.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією, в матеріалі лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Клінічна анатомія голови і шиї». «Клінічна анатомія органу зору» у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення структурних компонентів сітківки у нормі, при опіоїдному впливі та за умов корекції.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри,** протокол № 2 від 08 вересня 2021 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією

Полтавського державного медичного університету

д. б. н., професор



ДОДАТОК А.4

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету
 доц. І.В. Геруш
 «13» _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Структурні компоненти сітківки у нормі, при опіоїдному впливі та за умов корекції (експериментальне дослідження).

Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра нормальної анатомії (79010 м. Львів, вул. Пекарська, 69), Пальтов Євгеній Володимирович.

Джерела інформації:

1. Пальтов Е.В., Ковалишин О.А., Фік В.Б., Кривко Ю.Я., Панькевич Л.В. Прояви патоморфологічних змін у шарах сітківки через десять тижнів опіоїдного впливу в експерименті. Світ медицини та біології. - № 4 (66). - 2018. - С. 185 - 187.

2. Ye. V. Paltov, Yu. R. Soguyko, V. B. Fik, Z.Z. Masna, M. Ye. Kowalska, R.P. Krynytskyi, Yu. Ya. Kryvko. CHANGES IN THE RETINA WITH TEN - WEEK OPIOID EXPOSURE WITH A SIMULTANEOUS FOUR - WEEK VASODILATOR CORRECTION. Світ медицини та біології. - № 2 (76). - 2021. - С. 243 - 247.

3. Пальтов Е.В., Масна З.З., Фік В.Б., Челпанова І.В., Амбарова Н.О. Статистична характеристика компонентів коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові щурів в нормі та на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. MORPHOLOGIA. 2021, Том 15, Номер (3): 125 - 136.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету.

Термін впровадження: вересень-жовтень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес - у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії. Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 4 від 14.09.2022 р.).

Завідувач кафедри анатомії,
 клінічної анатомії
 та оперативної хірургії
 Буковинського державного
 медичного університету МОЗ України,
 доктор медичних наук, професор



Олександр СЛОБОДЯН

ДОДАТОК А.5

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з науково-педагогічної
роботи Буковинського державного
медичного університету
доц. Геруш І.В.

« 19 » _____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Структурні компоненти сітківки у нормі, при опіоїдному впливі та за умов корекції. (експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра нормальної анатомії (79010 м. Львів, вул. Пекарська,69), Пальтов Євгеній Володимирович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Пальтов Е.В., Ковалишин О.А., Фік В.Б., Кривко Ю.Я., Панькевич Л.В. Прояви патоморфологічних змін у шарах сітківки через десять тижнів опіоїдного впливу в експерименті. Світ медицини та біології. - № 4 (66). – 2018. – С. 185 – 187.
 - 3.2 Ye. V. Paltov, Yu. R. Soguyko, V. B. Fik, Z.Z. Masna, M. Ye. Kowalska, R.P. Krynytskyi, Yu. Ya. Kryvko. CHANGES IN THE RETINA WITH TEN – WEEK OPIOID EXPOSURE WITH A SIMULTANEOUS FOUR – WEEK VASODILATOR CORRECTION. Світ медицини та біології. - № 2 (76). – 2021. – С. 243 – 247.
 - 3.3 Пальтов Е.В., Масна З.З., Фік В.Б., Челпанова І.В., Амбарова Н.О. Статистична характеристика компонентів коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові щурів в нормі та на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. MORPHOLOGIA. 2021, Том 15, Номер (3): 125 – 136.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Зауваження та пропозиції:** не поступило.

*Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини
ім. М.Г. Туркевича. Протокол № 5 від 12 вересня 2022 року.*

Завідувач кафедри анатомії людини
імені М.Г. Туркевича
Буковинського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор



В.В. Кривецький

ДОДАТОК А.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор ЗВО з науково-педагогічної та
навчальної роботи Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
професор

Оксана СЕРЕБРЕННИКОВА.

« 25 » 10 2022 року


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Структурні компоненти сітківки у нормі, при опіоїдному впливі та за умов корекції. (експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра нормальної анатомії (79010 м. Львів, вул. Пекарська,69), Пальтов Євгеній Володимирович.
3. **Джерела інформації:**
 - 3.1 Пальтов Е.В., Ковалишин О.А., Фік В.Б., Кривко Ю.Я., Панькевич Л.В. Прояви патоморфологічних змін у шарах сітківки через десять тижнів опіоїдного впливу в експерименті. Світ медицини та біології. - № 4 (66). – 2018. – С. 185 – 187.
 - 3.2 Ye. V. Paltov, Yu. R. Soguyko, V. B. Fik, Z.Z. Masna, M. Ye. Kowalska, R.P. Krynytskyi, Yu. Ya. Kryvko. CHANGES IN THE RETINA WITH TEN – WEEK OPIOID EXPOSURE WITH A SIMULTANEOUS FOUR – WEEK VASODILATOR CORRECTION. Світ медицини та біології. - № 2 (76). – 2021. – С. 243 – 247.
 - 3.3 Пальтов Е.В., Масна З.З., Фік В.Б., Челпанова І.В., Амбарова Н.О. Статистична характеристика компонентів коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові щурів в нормі та на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. MORPHOLOGIA. 2021, Том 15, Номер (3): 125 – 136.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
5. **Результати застосування пропозиції за період з квітня по жовтень 2022 р.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії на практичних заняттях.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо структурних компонентів сітківки у нормі, при опіоїдному впливі та за умов корекції.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
8. **Затверджено на засіданні кафедри 24 жовтня 2022 р. (протокол № 9)**

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри оперативної хірургії та
клінічної анатомії

д. мед. наук, професор



Володимир ПИВТОРАК

ДОДАТОК А.7

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Перший проректор з науково-педагогічної роботи
 Львівського національного медичного
 університету імені Данила Галицького
 доц. Солонинко І.Л.

І.Л. Солонинко
 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Структурні компоненти сітківки у нормі, при опіоїдному впливі та за умов корекції . (експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією, (79010 м. Львів, вул. Пекарська,69), Пальтов Євгеній Володимирович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Пальтов Е.В., Ковалишин О.А., Фік В.Б., Кривко Ю.Я., Панькевич Л.В. Прояви патоморфологічних змін у шарах сітківки через десять тижнів опіоїдного впливу в експерименті. Світ медицини та біології. - № 4 (66). – 2018. – С. 185 – 187.
 - 3.2 Ye. V. Paltov, Yu. R. Soguyko, V. B. Fik, Z.Z. Masna, M. Ye. Kowalska, R.P. Krynytskyi, Yu. Ya. Kryvko. CHANGES IN THE RETINA WITH TEN – WEEK OPIOID EXPOSURE WITH A SIMULTANEOUS FOUR – WEEK VASODILATOR CORRECTION. Світ медицини та біології. - № 2 (76). – 2021. – С. 243 – 247.
 - 3.3 Пальтов Е.В., Масна З.З., Фік В.Б., Челпанова І.В., Амбарова Н.О. Статистична характеристика компонентів коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові щурів в нормі та на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. MORPHOLOGIA. 2021, Том 15, Номер (3): 125 – 136.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** в наукову роботу кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** не поступило.
8. **Протокол засідання кафедри № 5** від 11.10 2022 р.

Відповідальний за впровадження:
 д. мед. н., професор, завідувач кафедри
 оперативної хірургії з топографічною анатомією



Масна З.З.

ДОДАТОК А.8

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
доц. Солонинко І.Л.

[Signature]
«20» жовтня 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Структурні компоненти сітківки у нормі, при опіодному впливі та за умов корекції . (експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра нормальної анатомії (79010 м. Львів, вул. Пекарська,69), Пальтов Євгеній Володимирович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Пальтов Е.В., Ковалишин О.А., Фік В.Б., Кривко Ю.Я., Панькевич Л.В. Прояви патоморфологічних змін у шарах сітківки через десять тижнів опіодного впливу в експерименті. Світ медицини та біології. - № 4 (66). – 2018. – С. 185 – 187.
 - 3.2 Ye. V. Paltov, Yu. R. Soguyko, V. B. Fik, Z.Z. Masna, M. Ye. Kowalska, R.P. Krynytskyi, Yu. Ya. Kryvko. CHANGES IN THE RETINA WITH TEN – WEEK OPIOID EXPOSURE WITH A SIMULTANEOUS FOUR – WEEK VASODILATOR CORRECTION. Світ медицини та біології. - № 2 (76). – 2021. – С. 243 – 247.
 - 3.3 Пальтов Е.В., Масна З.З., Фік В.Б., Челпанова І.В., Амбарова Н.О. Статистична характеристика компонентів коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові щурів в нормі та на різних термінах експериментального опіодного впливу. MORPHOLOGIA. 2021, Том 15, Номер (3): 125 – 136.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології, цитології та ембріології, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** в наукову роботу кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** не поступило.
8. **Протокол засідання кафедри №10 від 23. 10** 2022 р.

Відповідальний за впровадження:
к. мед. н., доцент завідувач кафедри гістології,
цитології та ембріології.

[Signature]



Челпанова І.В.

ДОДАТОК А.9

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
доц. Солонинко І.Л.



І.Л. Солонинко
«*15*» *листопада* 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Структурні компоненти сітківки у нормі, при опіоїдному впливі та за умов корекції. (експериментальне дослідження)
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра нормальної анатомії (79010 м. Львів, вул. Пекарська,69), Пальтов Євгеній Володимирович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Пальтов Е.В., Ковалишин О.А., Фік В.Б., Кривко Ю.Я., Панькевич Л.В. Прояви патоморфологічних змін у шарах сітківки через десять тижнів опіоїдного впливу в експерименті. Світ медицини та біології. - № 4 (66). – 2018. – С. 185 – 187.
 - 3.2 Ye. V. Paltov, Yu. R. Soguyko, V. B. Fik, Z.Z. Masna, M. Ye. Kowalska, R.P. Krynytskyi, Yu. Ya. Kryvko. CHANGES IN THE RETINA WITH TEN – WEEK OPIOID EXPOSURE WITH A SIMULTANEOUS FOUR – WEEK VASODILATOR CORRECTION. Світ медицини та біології. - № 2 (76). – 2021. – С. 243 – 247.
 - 3.3 Пальтов Е.В., Масна З.З., Фік В.Б., Челпанова І.В., Амбарова Н.О. Статистична характеристика компонентів коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові щурів в нормі та на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. MORPHOLOGIA. 2021, Том 15, Номер (3): 125 – 136.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної анатомії, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** в наукову роботу кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** не постуило.
8. **Протокол засідання кафедри № 15 від 15 листопада 2022 р.**

Відповідальний за впровадження:
д. мед. н., професор, завідувач
кафедри нормальної анатомії



Матешук – Вацеба Л. Р.

ДОДАТОК А.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та інновацій
 Національного медичного
 університету імені О.О. Богомольця
 професор Сергій З. МСКОВ



2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Структурні компоненти сітківки у нормі, при опіоїдному впливі та за умов корекції (експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра нормальної анатомії (79010 м. Львів, вул. Пекарська,69), Пальтов Євгеній Володимирович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Ye. V. Paltov, Yu. R. Soguyko, V. B. Fik, Z.Z. Masna, M. Ye. Kowalska, R.P. Krynyskiy, Yu. Ya. Kryvko. CHANGES IN THE RETINA WITH TEN – WEEK OPIOID EXPOSURE WITH A SIMULTANEOUS FOUR–WEEK VASODILATOR CORRECTION. Світ медицини та біології. - № 2 (76).-2021.- С. 243-247.
 - 3.2. Ye.V. Paltov, Z.Z. Masna, Yu. Ya. Kryvko, K.I. Voitsenko, A.R. Vergun. Indicators of coagulation hemostasis and degree of blood oxygenation in rats under opioid influence in the late terms of correction. Світ медицини та біології.- № 4 (82).-2022.-С. 226-230.
 - 3.3 С. Пальтов, З. Масна, І. Челпанова, О. Дудок, Х. Струс, М. Щур. Ультраструктурні зміни сітківки ока щура на тлі тривалого експериментального опіоїдного впливу. Journal of Ophthalmology.-2023. №6.- С. 41-48.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра описової та клінічної анатомії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
4. **Термін впровадження:** квітень-травень 2024 року.
5. **Форма впровадження:** в наукову роботу кафедри.
6. **Зауваження та пропозиції:** не поступило.
7. **Протокол засідання кафедри** № 17 від «26» 03 2024 р.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри описової та клінічної анатомії
 Національного медичного
 університету імені О.О. Богомольця.
 д. мед. н., професор

Ірина Дзевульська

ДОДАТОК Б.1



УКРАЇНА

(19) (UA)

(11) 57420 A

(51) 7 A61K49/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І
НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

Деклараційний патент на винахід

видано відповідно до Закону України
"Про охорону прав на винаходи і корисні моделі"

Голова Державного Департаменту
Інтелектуальної власності



М. Паладій

(21) 2002107846
(22) 03.10.2002
(24) 16.06.2003
(46) 16.06.2003. Бюл.№ 6

(72) Пальтов Євгеній Володимирович
(73) Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

(54) КОНТРАСТНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЗАПОВНЕННЯ СУДИН

ДОДАТОК Б.2

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

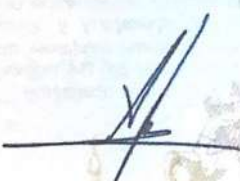
№ 71438

**СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ В
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ ХРОНІЧНОМУ
ВПЛИВІ ОПОЇДУ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **10.07.2012.**

Перший заступник Голови
Державної служби
інтелектуальної власності України



О.В. Янов



ДОДАТОК Б.3



ДОДАТОК Б.4

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 76565

СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОПОЇДНОГО
ВПЛИВУ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.01.2013.

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України

М.В. Ковіня



ДОДАТОК В

Список наукових праць, опублікованих за темою дисертації:

1. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Онисько РМ, Челпанова ІВ, Вільхова ІВ, Войценко КІ, Кривко ЮЯ. Морфологічна характеристика артеріальних магістралей, що беруть участь у кровопостачанні ока та сітківки щура в нормі. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014;4:29-34.
2. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Онисько РМ, Челпанова ІВ, Войценко КІ, Кривко ЮЯ. Особливості топографоанатомічної локалізації сітківки щура в нормі. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014;2:33-37.
3. Пальтов ЄВ, Матешук–Вацеба ЛР, Кривко ЮЯ. Співставлення мікроструктурної організації шарів сітківки щура та людини в нормі. Світ медицини та біології. 2015; 49(2):112-115. *WEB OF SCIENCE*
4. Пальтов ЄВ. Особливості кровопостачання сітківки щура зі сторони ретинального басейну в нормі. Морфологія. 2015;9(2):54-57.
5. Paltov Ye, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka H, 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.
6. Paltov Ye, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Soguyko Yu, Voitsenko K, Ivasivka H, Pankiv M. Dynamics of occurrence of pathomorphological changes in retina layers at the end of the second week of opioid effect. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. 2017;1:25-30.
7. Paltov YeV, Kryvko YuYa, Zhukovskiy VS, Fik VB, Vilkhova IV, Pankiv MV. Pathomorphologic changes in the retina layers at the end of the fourth week of effect. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. 2018;4:36-39. DOI: 10.19221/2018410
8. Пальтов ЄВ, Челпанова ІВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Кирик ХА, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні зміни у шарах сітківки через шість тижнів

опіоїдного впливу в експерименті. Світ медицини та біології. 2017;2(60):146-150. **WEB OF SCIENCE**

9. Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні зміни у шарах сітківки через вісім тижнів опіоїдного впливу в експерименті. Вісник проблем біології і медицини. 2017;4(2(140)):118-122.

10. Пальтов ЄВ, Ковалишин ОА, Фік ВБ, Кривко ЮЯ, Панькевич ЛВ. Прояви патоморфологічних змін у шарах сітківки через десять тижнів опіоїдного впливу в експерименті. Світ медицини та біології. 2018;4(66):185-187. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-4-66-185-187. **WEB OF SCIENCE**

11. Paltov YeV, Kovalyshyn OA, Fik VB, Kryvko YYa, Podoliuk MV, Holeyko MV. Pathomorphological changes in rats' retinal layers at the end of the twelfth week of experimental opioid influence. International Academy Journal Web of Scholar. 2019;4(34):19-22. DOI: 10.31435/rsglobal_wos/30042019/6444

12. Пальтов ЄВ, Ковалишин ОА, Фік ВБ, Подолук МВ, Голейко МВ, Кривко ЮЯ. Динаміка патоморфологічних змін в шарах сітківки через двохтижневий опіоїдний вплив з подальшою відміною опіюїду та чотирьохтижневою корекцією в експерименті. World Science. 2019;11(51(2)):34-39. DOI: 10.31435/rsglobal_ws/30112019/6774

13. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Подолук МВ, Криницький РП, Согуйко ЮР, Кривко ЮЯ. Морфологічна характеристика патоморфологічних проявів в шарах сітківки при шеститижневому вживанні опіоїдного анальгетика з паралельною чотирьохтижневою корекцією пентоксифіліном в експерименті. International Academy Journal Web of Scholar. 2020;6(48):25-30. DOI: 10.31435/rsglobal_wos/30062020/7128

14. Paltov YeV, Soguyko YuR, Fik VB, Masna ZZ, Kowalska MYe, Krynytskyi RP, Kryvko YuYa. Changes in the retina with ten – week opioid exposure with a simultaneous four – week vasodilator correction. World of Medicine and Biology. 2021;2(76):243-247. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-243-247 **WEB OF SCIENCE**

15. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Фік ВБ, Челпанова ІВ, Амбарова НО. Статистична характеристика компонентів коагуляційного гемостазу та ступеня оксигенації крові щурів в нормі та на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. Морфологія. 2021;15(3):125-136. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-421-426

16. Пальтов ЄВ, Челпанова ІВ, Масна ЗЗ, Панкевич ЛВ, Юзич ОВ. Патоморфологічні зміни у шарах сітківки наприкінці сьомої доби експериментального опіоїдного впливу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(1(77)):37-42. DOI: 10.24061/1727-0847.21.1.2022.07

17. Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV, Fik VB, Rudnytska KhI, Yuzuch OV. Statistical characteristics of the components of coagulation hemostasis and blood oxygenation of rats with experimental opioid influence on the early stages of correction. Bulletin of problems biology and medicine. 2022;3(166):421-426. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-421-426

18. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Горбова НО. Показники оксидативного стресу в нормі та динаміка їх змін на різних термінах експериментального опіоїдного впливу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(3(79)):22-28. DOI: 10.24061/1727-0847.21.3.2022.33

19. Paltov YeV, Masna ZZ, Kryvko YuYa, Voitsenko KI, Vergun AR. Indicators of coagulation hemostasis and degree of blood oxygenation in rats under opioid influence in the late terms of correction. World of Medicine and Biology. 2022;4(82):226-230. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-4-82-226-230 **WEB OF SCIENCE**

20. Пальтов ЄВ. Динаміка зміни показників оксидативного стресу на ранніх та пізніх термінах корекції експериментального опіоїдного впливу. Морфологія. 2023;17(1):42-48. DOI: 10.26641/1997-9665.2023.1.42-48

21. Пальтов ЄВ. Структурна перебудова шарів сітківки через два тижні експериментального опіоїдного впливу. Морфологія. 2023;17(2):36-42. DOI: 10.26641/1997-9665.2023.2.36-42

22. Пальтов ЄВ. Ультраструктурна організація клітинних елементів у шарах сітківки щура в нормі. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(1):42-49. DOI: 10.24061/1727-0847.22.1.2023.06

23. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ, Фік ВБ, Паньків МВ. Вплив корекції на динаміку патоморфологічних змін у шарах сітківки при опіоїдній ретинопатії на ранніх термінах експериментального опіоїдного впливу. Морфологія. 2023;17(3):92-104. DOI: 10.26641/1997-9665.2023.3.92-104

24. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ, Фік ВБ, Івасівка ХП. Динаміка морфологічних змін у клітинних шарах сітківки у віддалені періоди експериментального опіоїдного впливу. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3(107)):30-40. DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.6

25. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ, Войценко КІ. Зміни структурної організації клітинних компонентів у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла у хронічний період експериментального опіоїдного впливу та під час корекції цих змін на ультраструктурному рівні. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(3):32-47. DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.28

26. Пальтов Є, Масна З, Челпанова І, Дудок О, Струс Х, Щур М. Ультраструктурні зміни сітківки ока щура на тлі тривалого експериментального опіоїдного впливу. Офтальмологічний журнал. 2023;6:41-48. DOI: 10.31288/oftalmolzh202364148 **SCOPUS**

27. Пальтов ЄВ. Показники діаметра капілярної ланки сітківки в нормі на різних термінах опіоїдного впливу та в субхронічний та хронічний періоди їх корекції. Буковинський медичний вісник. 2024; 27(3(107)):31-40. DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.11

28. Пальтов ЄВ. Патент № 57420 А Україна, 7 А61К49/04. Контрастний засіб для заповнення судин. №2002107846. Заявл. 03.10.2002; Опубл.16.06.2003, Бюл. №6.

29. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Онисько ІО, Кривко ЮЯ. Патент №74953 Україна. Спосіб препарування передньої черевної стінки для доступу до черевного відділу аорти в експериментальних тварин. Заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. опубл. 12. 11. 2012. Бюл. №21.

30. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Фітькало ОС, Кривко ЮЯ. Патент №71438 Україна. Спосіб моделювання поведінкових реакцій в експериментальних тварин при хронічному впливі опіоїду. Заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. опубл. 10. 07. 2012. Бюл. №13.

31. 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.

32. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Фітькало ОС, Кривко ЮЯ. Спосіб моделювання поведінкових реакцій в експериментальних тварин при хронічному впливі опіоїдів. Реєстр галузевих нововведень. 2014;38(39):164 –165.

33. Фітькало О, Пальтов Є, Онисько Р. Експериментальна модель опіоїдної залежності. В: Довженківські читання Реабілітація та ресоціалізація осіб зі станами залежності різного походження, присвячені 94-й річниці з дня народження Заслуженого лікаря України, Народного лікаря СРСР Олександра Романовича Довженка; 2012 квіт. 10-11; Харків. Харків; 2012. с. 192-193.

34. Paltov Ye, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka H, Pankiv M, Voitsenko K. Pathomorphological manifestations in the retina layers during one - week of opioid analgesic exposure. In: Natural Science Readings abstracts book; 2016 May 19-22; Bratislava. Bratislava; 2016. с. 25-27.

35. Paltov Ye V, Kryvko YuYa, Fik V, Soguyko YuR, Voitsenko K, Ivasivka H, Pankiv MK. Morphological changes on the retina layers during two week effect of an opioid analgesic. In: Natural Science Readings abstracts book; 2017 May 18-21; Bratislava. Bratislava; 2017. с. 79-80.

36. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Кривко ЮЯ. Динаміка морфологічних змін у шарах сітківки наприкінці шостого тижня опіоїдного впливу. In: Conference Proceedings of the International research and practice conference Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine; 2017 April 28-29; Lublin; 2017. p. 120-123.

37. Paltov YeV, Fik VB, Kryvko YY. Pathomorphological changes in the retina layer at the end of the fourth week of opioid effect. In: Natural Science Readings abstracts book; 2018 May 18; Sosnowiec-Bratislava. Sosnowiec-Bratislava; 2018. с. 30-32.

38. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Кривко ЮЯ. Структурні зміни у шарах сітківки на тлі 70-ти добового експериментального впливу опіоїду. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі, присвяченої 60-річчю від дня народження професора Ахтемійчука Ю.Т.; 2018 верес. 13-15; Чернівці. Чернівці; 2018. с. 113-116.

39. Пальтов ЄВ. Зміни структурної організації шарів сітківки наприкінці дванадцятого тижня експериментального опіоїдного впливу. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених Медична наука; 2018 листоп. 16; Полтава. Полтава; 2018. с. 50-51.

40. Пальтов ЄВ, Ковалишин ОА, Фік ВБ, Подолук МВ, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні прояви у шарах сітківки через двохтижневий опіоїдний вплив з подальшою чотирьохтижневою відміною в експерименті. In: RS Global International Scientific and Practical Conference International Trends in Science and Technology; 2019 October 31; Warsaw. Warsaw; 2019. p. 45-50.

41. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Кривко ЮЯ. Динаміка патоморфологічних змін у шарах сітківки через двохтижневий опіюючий вплив з подальшою чотирьохтижневою відміною в експерименті. В: Матеріали третьої всеукраїнської науково–практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2019 жовт. 9-11; Дніпро. Дніпро; 2019. с. 94-96.

42. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Масна ЗЗ, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні зміни в шарах сітківки через двохтижневий опіюючий вплив з подальшою відміною опіюючої та чотирьохтижневою корекцією. В: Матеріали науково-практичної конференції Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень; 2019 жовт. 10-11; Тернопіль. Тернопіль; 2019. с. 131-132.

43. Пальтов ЄВ. Характеристика патоморфологічних змін в шарах сітківки при шеститижневому вживанні опіюючого анальгетика з паралельною чотирьохтижневою корекцією пентоксифіліном. In: Abstracts of I international scientific and practical conference Problems and perspectives of modern science and practice; 2020 January 30-31; Graz. Graz; 2020. p. 201-204.

44. Пальтов ЄВ. Дезорганізаційні зміни в шарах сітківки щура наприкінці чотирнадцятого тижня експериментального опіюючого впливу. В: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.; 2019 квіт. 19-20; Одеса. Одеса; 2019. с. 99-103.

45. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Статистична характеристика показників коагуляційного гемостазу крові щурів в нормі, на різних термінах експериментального опіюючого впливу та на ранніх і пізніх термінах корекції. In: Abstracts of the International Conference on Advanced Research in Science and Education NGO Science and education without boundaries; 2021 June 18; Barcelona. Barcelona; 2021. с. 68-73.

46. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Патологічні зміни в шарах сітківки наприкінці десятого тижня після попередньої відміни з подальшою чотирьохтижневою корекцією. Proceedings of X International Scientific and Practical Conference; 2021 June 23-25; Kyoto. Kyoto, Japan; 2021. p. 350-357.

47. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Динаміка патоморфологічних змін у шарах сітківки через шеститижневий опіоїдний вплив з подальшою чотирьохтижневою відміною в експерименті. Proceedings of iv international scientific and practical conference; 2021 June 28-30; Madrid. Madrid; 2021. p. 79-82.

48. Paltov YeV, Masna ZZ, Fik VB, Chelpanova IV, Ambarova NO. Statistical characteristics of the components of coagulation hemostasis and the degree of oxygenation of rat blood in the normal and at different times of the experimental opioid effect. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2021 жовт. 20-22; Дніпро. Дніпро; 2021. с. 111-112.

49. Paltov YeV, Chelpanova IV, Pankevych LV, Yuzuch OV. Reversible patomorphological changes in the retinal layers at end of the first week of experimental opioid exposure. Proceedings of x international scientific and practical conference; 2022 May 25- 27; Vancouver. Vancouver; 2022. с. 79-83.

50. Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV, Fik VB, Pankiv MV. The effect of correction on the dynamics of pathomorphological changes in the layers of the retina in opioid retinopathy in the early stages of experimental opioid exposure. В: Матеріали сьомої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2023 листоп. 1-3; Дніпро. Дніпро; 2023. с. 84-85.

ДОДАТОК Г

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Довженківські читання: «Реабілітація та ресоціалізація осіб зі станами залежності різного походження», присвяченої 94-й річниці з дня народження Заслуженого лікаря України, Народного лікаря СРСР Олександра Романовича Довженка. (м. Харків, 10-11 квітня 2012 р.) – *публікація*;
- Natural Science Readings (Bratislava, 19-22 May 2016) – *публікація*;
- Natural Science Readings (Bratislava, 18-21 May 2017) – *публікація*;
- International research and practice conference «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine» (Lublin, 28-29 April 2017) – *публікація*;
- Natural Science Readings (Sosnowiec-Bratislava, 18 May 2018) – *публікація*;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі», присвячена 60-річчю від дня народження професора Ахтемійчука Ю. Т. (м. Чернівці, 13-15 вересня 2018 р.) – *публікація*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука» (м. Полтава, 16 листопада 2018 р.) – *публікація*;
- Третя Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 9-11 жовтня 2019 р.) – *публікація*;
- Науково-практична конференція «Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень» (м. Тернопіль, 10-11 жовтня 2019 р.) – *публікація*;

- I international scientific and practical conference «Problems and perspectives of modern science and practice» (Graz, Austria, 30-31 January, 2020) – *публікація*;
- Міжнародна науково-практична конференція «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі» (м. Одеса, 19-20 червня 2020 р.) – *публікація*;
- International Conference on Advanced Research in Science and Education (Barcelona, Spain, 18 June, 2021) – *публікація*;
- X International Scientific and Practical Conference (Kyoto, Japan, 23-25 June, 2021) – *публікація*;
- Proceedings of iv international scientific and practical conference (Madrid, 28-30 June, 2021) – *публікація*;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 20-22 жовтня 2021 р.) – *публікація*;
- X international scientific and practical conference (Vancouver, 25- 27 May,, 2022) – *публікація*;
- Сьома всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 1-3 листопада 2023 р.) – *публікація*.