

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ПАЛЬТОВ ЄВГЕНІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

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

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

14.03.01 – нормальна анатомія

Реферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Тернопіль – 2024

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Слободян Олександр Миколайович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії;
- доктор медичних наук, професор **Твердохліб Ігор Володимирович**, Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, кафедра медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології;
- доктор медичних наук, професор **Ульянова Надія Анатоліївна**, Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», завідувач відділу посттравматичної патології ока .

Захист дисертації відбудеться 16 січня 2025 р. об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (46000, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (46000, м. Тернопіль, вулиця Січових Стрільців, 8).

Учений секретар докторської ради Д 58.601.01

Іван КЛІЩ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Наркоманія на сьогодні 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 (Трещинський І. С. та ін., 1998; Раєцька Л. В., 2008; Вієвський А. М. та ін., 2020; GRIDS, 2023). За даними ВООЗ наркотичні засоби вийшли на перше місце у світі серед винуватців передчасної смерті людей, випередивши захворювання серцево-судинної системи і злоякісні пухлини (Вієвський А. М. та ін., 2012). Ця патологія є великою проблемою для охорони здоров'я у світовому масштабі.

У Європі налічується близько 16 млн наркоманів (Трещинський І. С. та ін., 1998; Раєцька Л. В., 2008; Вієвський А. М. та ін., 2020; GRIDS, 2023). 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 (Трещинський І. С. та ін., 1998; Раєцька Л. В., 2008; Вієвський А. М. та ін., 2020; GRIDS, 2023). Динаміка наведених показників дозволяє охарактеризувати найближчий прогноз як несприятливий (Вієвський А. М. та ін., 2012). Існують данні (Вієвський А. М. та ін., 2020), 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) (Чугунок В. В. та ін., 2000; Артемчук А. Ф. та ін., 2001; Дакал А. В. та ін., 2011; Кузьминов В. Н. та ін., 2011; Симівська Р. Р. та ін., 2019; Fukuhara M. et al., 1998; Rabkin S. W., 2007; Fortin M. et al., 2012; Bali A. et al., 2014; Sosin I. K. et al., 2014; Symivska R. R. et al., 2020). Опубліковані відомості, що 40 % смертельних випадків серед наркозалежних спричинені вісцеральними ураженнями (Sosin I. K. et al., 2014).

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 (Артемчук А. Ф. та ін., 2001).

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 (Чугунок В. В. та ін., 2000). 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 (Симівська Р. Р. та ін.). Проте, домінуючим підґрунтям невиліковної сліпоти у світовому масштабі залишається судинна патологія сітківки (Symivska R. R. et al., 2020).

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 (Дакал А. В. та ін., 2011). 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 опію 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 опію 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 (Кузьминов В. Н. та ін., 2011; Fukuhara M. et al., 1998; Rabkin S. W. 2007; Fortin M. et al., 2012; Bali A. et al., 2014).

Викладене вище засвідчує наявність цілої низки невирішених проблем, які стосуються адекватного вибору найефективніших методів корегуючого впливу на сітківку та ланки її гемомікроциркуляторного русла при опію, що пов'язано з відсутністю висвітлення питання морфологічних змін у сітківці та ланках її гемомікроциркуляторного русла на різних термінах перебігу опію 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 Галицького «Структурна організація, ангіоархітектоніки та антропометричні особливості органів у внутрішньо та позаутробному періодах розвитку за умов екзо- та ендопатогенних факторів» (номер держреєстрації 0115U000041) та «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опію, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (номер держреєстрації 0120U002129), яка виконується впродовж 2020–2024 рр. Здобувач є співвиконавцем вказаних НДР та виконавцем наукових досліджень щодо вивчення структурних змін у шарах сітківки при опію впливі та їх корекції в експерименті.

Мета дослідження: встановити особливості морфологічної організації шарів сітківки та ланок її гемомікроциркуляторного русла в нормі, визначити їх порушення на ранніх та пізніх етапах розвитку опію 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 опіоїда 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 опіоїда 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 опіоїда 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 опіоїда.

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

Методи дослідження: морфологічні: препарування (для отримання доступу з метою посмертної ін'єкції та макроскопічного і мікроскопічного дослідження джерел кровопостачання сітківки), посмертна рентгеновазографія (з метою отримання контрастних посмертних ангіограм 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), біохімічні (для визначення показників оксидативного стресу), біологічне моделювання хронічного опіоїдного впливу (для відтворення моделі хронічного опіоїдного впливу), метод корекції (для з'ясування корегуючого впливу пентоксифіліну), статистичні методи (для 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 опіюїдної ретинопатії. Вперше встановлено, що опіюїдна 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 опіюїдного 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 опіюїдного впливу та 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 опіюїдного 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 опіюїдного впливу препаратом пентоксифілін.

Уперше виявлено на ультраструктурному рівні, що в результаті хронічного експериментального опіюїдного впливу терапевтичних доз опіюїдного 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 опіюїдного впливу.

Уперше встановлено, що при проведенні корекції явищ опіюїдної ретинопатії у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіюїдного 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 опіювального впливу з метою стабілізації дисциркуляторних змін в сітківці.

Уперше в 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 опіювальної ретинопатії (через 2 та 6 тижнів опіювального впливу) призводило до порушення двостадійного морфогенезу опіювальної дисциркуляторної ретинопатії, які можна охарактеризувати як прояви терапевтичного патоморфозу ретинопатії під впливом пентоксифіліну. Пентоксифілін унеможливує 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 опіювальної ретинопатії, відтвореної шляхом експериментального хронічного впливу опіювального 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 морфіну (молекула морфію штучно синтезована, що є діючою речовиною препарату налбуфін), а другий механізм пов'язаний з двома одночасно перебігаючими 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. Опіювальна мікроангіопатія починається у капілярах з виникаючими ділянками дилатації стінок мікросудин. В подальшому ці процеси сприяють поглибленню явищ опіювальної 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 опіювального 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 антинекротична дія пентоксифіліну, що проявляється процесами пригнічення показників перекисного окиснення ліпідів і, як наслідок, підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту.

Отримана нами в результаті дослідження комплексна мікро- та ультраструктурна, морфометрична, гематологічна та біохімічна характеристики опіюдної 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 опіюдні 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 опіюдів.

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, кафедри анатомії людини, оперативної хірургії і топографічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри анатомії людини Полтавського державного медичного університету, кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії і кафедри анатомії людини імені М. Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією, кафедри гістології, цитології та ембріології і кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри описової та клінічної анатомії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним дослідженням. Автором самостійно обґрунтовано актуальність проблеми, здійснено інформаційно-патентний пошук, сформульовано концепцію, мету та завдання дослідження. Дисертант брав участь у розробці та створенні експериментальної моделі хронічного опіюдного впливу, що підтверджується патентом на корисну модель. Після відтворення моделі експериментального хронічного опіюдного 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.

Обсяг та структура 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дослідження виконане на 366 статевозрілих, безпородних щурах-самцях, масою 160-270 г, віком 4,5-7,5 місяців. В експерименті тварин розділили на 5 основних груп: I група – 30 інтактних щурів; II група – 192 тварини, з них 120 щурів у різні терміни експериментального опіюючого впливу упродовж 14 тижнів (забір матеріалу здійснювали через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 і 14 тижнів), та 72 контрольні тварини, яким вводили фізіологічний розчин; у кожній підгрупі налічувалось 24 тварини; III група – 48 тварин у субхронічному та хронічному періодах опіюючого впливу з подальшою відміною; IV група – 48 щурів у субхронічному та хронічному періодах впливу опіюючого з одночасним введенням пентоксифіліну; V група – 48 тварин у субхронічному та хронічному періодах впливу опіюючого з подальшою відміною та наступною корекцією пентоксифіліном (табл. 1).

Матеріали представленого дослідження розглянуті комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 4 від 15 квітня 2024 року), яка встановила, що дослідження виконані з дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), етичних вимог згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2000 року, «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Закону України №3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Для досягнення мети використано комплекс адекватних методів морфологічного дослідження, серед яких: біологічне моделювання хронічного опіюючого впливу; препарування; ін'єкція артеріального русла очного яблука (рентгенконтрастна суміш свинцевих білил та розчином туші); посмертна рентгеновазографія; просвітлення оболонок ока; гістологічне дослідження; морфометрія капілярів сітківки; ультраструктурне дослідження; гематологічне та біохімічне дослідження крові; корекція проявів опіюючої ангіоретинопатії пентоксифіліном та статистична обробка результатів дослідження за допомогою програми EXCEL для Windows XP.

Для постановки моделі експериментального опіюючого впливу використовували середнє значення терапевтичної дози налбуфіну гідрохлорид (препарат Налбуфін) 15 мг/ 70 кг, початкова доза становила 0,212 мг/кг. Препарат вводили внутрішньом'язово (розведення 0,9 % розчином натрію хлориду) щоденно одноразово в однаковий проміжок часу у помірно зростаючих дозах: упродовж 1-2 тижнів – 0,212 мг/кг, 3-4 тижнів – 0,225 мг/кг, 5-6 тижнів – 0,252 мг/кг, 7-8 тижнів – 0,260 мг/кг, 9-10 тижнів – 0,283 мг/кг, 11-12 тижнів – 0,3 мг/кг, 13-14 тижнів – 0,45 мг/кг.

Таблиця 1 – Характеристика матеріалу дослідження

Групи	Експериментальні підгрупи	Кількість тварин (експеримент + контроль)	Усього
I група	1 підгрупа: інтактні	30	30
II група: щури на різних термінах впливу опіюїд	2 підгрупа: 1 т. о. в.	16+8	24
	3 підгрупа: 2 т. о. в.	16+8	24
	4 підгрупа: 4 т. о. в.	16+8	24
	5 підгрупа: 6 т. о. в.	16+8	24
	6 підгрупа: 8 т. о. в.	16+8	24
	7 підгрупа: 10 т. о. в.	16+8	24
	8 підгрупа: 12 т. о. в.	16+8	24
	9 підгрупа: 14 т. о. в.	16+8	24
III група: опіюїдний вплив у субхронічний та хронічний періоди з відміною	10 підгрупа: 6т. (2т. введення налбуфіну з відміною на 4т.)	16+8	24
	11 підгрупа: 10т. (6т. введення налбуфіну з відміною на 4т.)	16+8	24
IV група: субхронічний та хронічний періоди впливу опіюїду з одночасним введенням пентоксифіліну	12 підгрупа: 6т. (2т. введення налбуфіну з приєднанням на 4т. пентоксифіліну)	16+8	24
	13 підгрупа: 10т. (6т. введення налбуфіну з приєднанням на 4 т. пентоксифіліну)	16+8	24
V група: субхронічний та хронічний періоди впливу опіюїду з відміною та корекцією пентоксифіліном	14 підгрупа: 6т. (2т. введення налбуфіну з відміною та з 4 т. веденням пентоксифіліну)	16+8	24
	15 підгрупа: 10т. (6т. введення налбуфіну з відміною та з 4 тижневим введенням пентоксифіліну)	16+8	24
Разом			366

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 диетилового 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 тонкої кишки відводили вліво з метою оголення парієтальної очеревини, що вкриває задню стінку. Парієтальний листок очеревини обережно відсепарувували 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 запроповану методику. Після ін'єкції рентгеноконтрастною сумішшю і розчином туші, 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.

Ін'єкція артеріального русла очного яблука (рентгеноконтрастна 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, 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 чергово одна за одною, після чого на черевну аорту накладали лігатуру і проводили посмертне рентгеновазографічне дослідження судин очного яблука та орбіти щура.

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 (Онисько Р. М., Пальтов Є. В., Фік ВБ. та ін., 2012). 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.

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 x 4 та x 10, окуляр x 10. Отриманий матеріал зберігали у розчині гліцерину.

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

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 перерізували 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 0,3×0,1×0,1 см 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 1 мм³ 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. Епон 812 – 5 мл; Аралдіт М – 3 мл; DDSA – 11 мл; Дибутилфталат – 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, а потім – цитрату свинцю. Вивчення і фотографування матеріалу проводили за допомогою мікроскопа ПЕМ-100-01 (Україна) при прискорюючій напрузі 75 кВ і збільшеннях на екрані мікроскопа x1500– x40000.

Морфометричне дослідження. Для проведення морфометричного аналізу капілярної ланки судинної системи сітківки щура здійснювали виміри їх внутрішніх діаметрів за допомогою окулярної мірної лінійки. Вимірювання діаметрів проводили на гістологічних препаратах. Дійсний діаметр (D) судин встановлювали за допомогою окуляра-мікрометра при збільшенні 8x1, 8x2, враховуючи ціну поділки (K). $D=dxK$, 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 з паспортом 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).

Визначення кількості тромбоцитів. 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, взятую 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).

Протромбіновий час (протромбіновий індекс) (ПТЧ, ПТІ). Це варіант визначення часу рекальцифікації плазми з додаванням тканинного тромбoplastину. Показник ПТЧ дозволяє оцінити стан зовнішнього шляху згортання крові, пов'язаний 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. Визначення часу згортання плазми при додаванні тромбoplastину та хлориду кальцію. *Реактиви:* 1–3,8 % розчин цитрату натрію або 1,34 % розчин оксалату натрію, 2–0,025 моль/л розчину хлориду кальцію, 3–1 % суспензія тромбoplastина. При недостатньо активному тромбoplastині (подовжений тромбoplastиновий час плазми крові донора) використовують 2 % суспензію. Обладнання: 1 – водяна баня на 37 °С, 2 – секундомір. Матеріал для дослідження: безтромбоцитарна плазма. У пробірку наливають 0,1 мл плазми донора та 0,1 мл розчину тромбoplastину 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.

Час рекальцифікації стабілізованої крові (плазми). Загальнооціночною пробою на згортання стабілізованої крові (плазми) є реакція рекальцифікації, яка полягає у визначенні часу згортання плазми (дослідження крові дають менш відтворюючі результати) після додавання до неї розчину хлориду кальцію оптимальної концентрації. Визначають час згортання тромбоцитарної плазми при додаванні оптимальної кількості хлориду кальцію. 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.

Загальний фібриноген. Фібриноген згортається під впливом хлориду кальцію; згусток (фібрин), який утворився, швидко висушують та зважують. 3–5 мл крові, взятої з вени, заливають у мірну центрифужну пробірку, у яку

попередньо вносять 0,5 мл 3,8 % розчину цитрату натрію. Скляною 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 скляною 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 скляну паличку. За допомогою беззольного фільтра фібрин знімають зі скляної 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 міліграмах множать на експериментально встановлений коефіцієнт 0,222. У нормі концентрація фібриногену у плазмі крові коливається від 2 до 4 г/л.

Визначення гемоглобіну гемоглобін-ціанідним методом. 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. 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.

Гематокритна величина, яку визначають за допомогою центрифуги. 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. За відрахунковою шкалою, що прикладається до центрифуги МЦГ–8, визначають гематокритну величину.

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 см-1М-1. Екстинкцію розчину визначали на спектрофотометрі СФ-56. Вміст ТБК-активних продуктів виражали мкмоль/мл. Для визначення кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів (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

KMnO₄ (кінцева концентрація 0,06 мМ). Через 10 хв вносили 0,5 мл 10 мМ розчину FeSO₄, через 5 хв. дослід припиняли. Температурний режим підтримувався у межах +24 °С. Для зупинки реакції ПОЛ у пробірки 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 °С впродовж 20 хв. Після охолодження суміш центрифугували 10 хв. при 3000 об/хв. Оптичну густину та колір надосадової рідини визначали при довжині хвилі 532 нм на спектрофотометрі “СФ-56” порівняно з контрольною пробєю, що не містила біологічного матеріалу. Концентрацію малонового діальдегіду виражали у нмоль/мл (г).

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 густину 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).

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 °С. 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 густину 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.

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'язово щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу (10–11 година ранку) впродовж 98 діб (14 тижнів). 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 додалося 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.

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.

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. Спосіб моделювання коригуючого та лікувального впливу пентоксифіліну на морфофункціональний стан тканин та органів при тривалому введенні терапевтичних доз опію 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 (щурам), що отримують опію, вводять препарат «Пентоксифілін» дом'язово щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу (10–11 година ранку) впродовж 70 діб (10 тижнів). У запропонованому способі прослідковується динаміка морфологічних змін органів і тканин експериментальних тварин (щурів), що тривало отримують опіоїдний анальгетик, при дії терапевтичних доз пентоксифіліну на різних термінах введення опію. 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) № Реєстрації 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 опію використовували білих нелінійних статевозрілих щурів (самців), 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

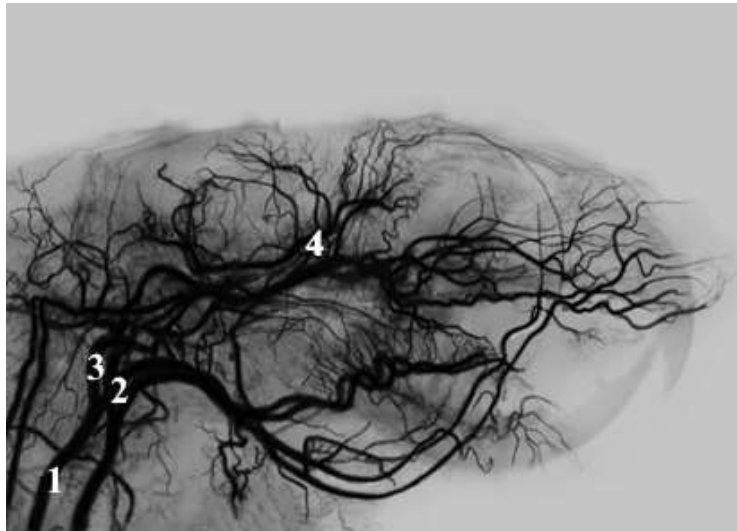
містить 100 мг) розводили у 50 мл 0,9 % хлориду натрію, отримуючи 0,2% розчин пентоксифіліну.

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

Статистична обробка результатів дослідження. 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 процентиль), 25 % – перший квантиль (25-й процентиль), 75 % – третій квантиль (75-й процентиль). 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–квантилі, вуса –1,5 діапазон від відповідного квантиля а точки – викиди (значення, що лежать поза 1,5 діапазоном). 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. Для оформлення графіків та таблиць було використано електронні таблиці Excel з пакету MS Office 2010.

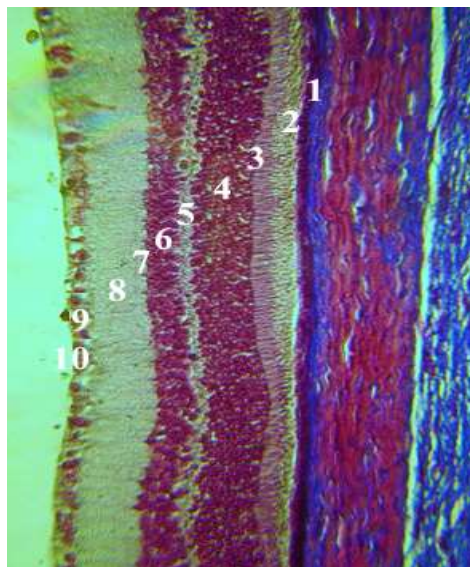
Результати дослідження. Під час макро- та мікроскопічних досліджень встановлено, що система гілок внутрішньої сонної артерії щура належить до двох топографічних ділянок – шийної і мозкової. Такий розподіл притаманний артеріальній системі тварин даного класу (рис. 1).

Поверхнева капілярна сітка локалізована у товщі нервоволокнистого шару, глибока капілярна сітка залягає між зовнішнім сітчастим шаром (ЗСШ) та внутрішнім ядерним шаром (ВЯШ). Також було виявлено капілярну сітку, яка локалізується в ділянці диска зорового нерва. Нами встановлено кількісну морфологічну ідентичність у пошаровій структурній організації між шарами сітківки щура та людини в нормі (рис. 2). Морфометричне дослідження діаметру капілярів сітківки, виконане на гістологічних препаратах, встановило, що досліджуваний показник становить 5,9 мкм.



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

Рисунок 1 – Посмертна контрастна рентгеновазографія артеріальної системи голови щура в нормі. Бічна проекція. Зб. х 100



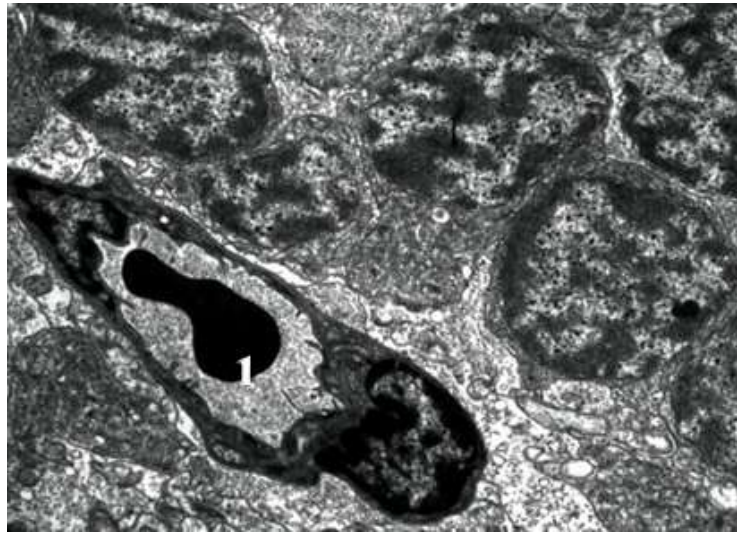
Умовні позначки: 1 – ПШ; 2 – ФРШ; 3 – ЗПМ; 4 – ЗЯШ; 5 – ЗСШ; 6 – ВЯШ; 7 – ВСШ; 8 – ГШ; 9 – НВШ; 10 – ВПМ.

Рисунок 2 – Пошарова організація шарів сітківки щура в нормі. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. х 400

На ультраструктурному рівні встановлено, що шари сітківки зберігають чітку стратифікаційну архітектоніку, що відповідає морфологічній нормі статевозрілих лабораторних щурів. Просвіти судин не розширені (рис. 3).

При дослідженні показників коагуляційного гемостазу крові щурів в нормі встановлено, що ці показники мали такі значення: протромбіновий індекс становив 84,25 %, час рекальцифікації – 49,50 с, загальний фібриноген дорівнював 1,75 г/л, протромбіновий час – 16,76 сек %, гемоглобін – 151,89 г/л, кількість тромбоцитів становила 153,05 %., гематокрит дорівнював 42,07 %. При дослідженні біохімічних показників крові щурів в нормі було встановлено, що

середні значення малонового діальдегіду коливалися в межах 5,07 %, середні показники контрольних груп дієнових кон'югатів перебували в межах 5,21 %, а коливання середніх значень церулоплазміну не перевищувало 4,47 %.

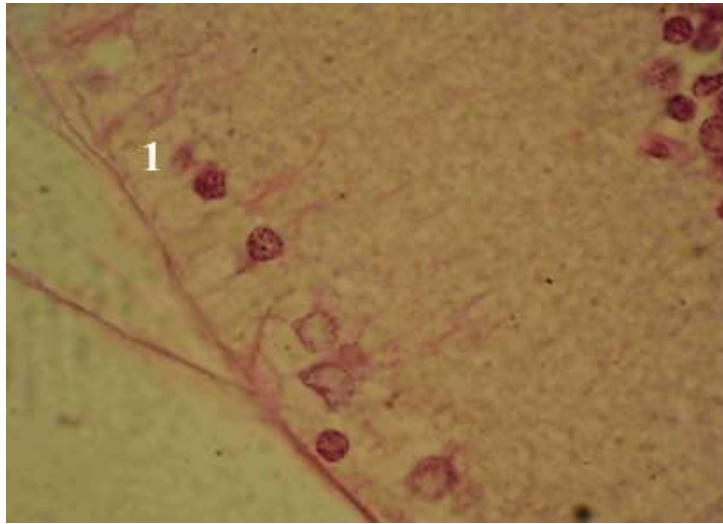


Умовні позначки: 1 – еритроцит та елементи плазми крові у просвіті гемокапіляра.

Рисунок 3 – Ультраструктура гемокапіляра на межі ЗСШ та ВЯШ ока щура в нормі. Зб. х 3000

На ранніх термінах опіювального впливу (1–2 тижні) на мікроструктурному рівні з'являлись явища вакуольної дистрофії пігментного шару (ПШ), ознаки мікрокістозної дегенерації ЗСШ та нервововолокнистого шару (НВШ) з проявами вакуольної дистрофії гангліонарних клітин сітківки. З'являються ознаки судинної реакції (гіперемія, стази, проліферація ендотелію, периваскулярні та перицелюлярні набряки) у внутрішніх шарах сітківки, проліферація та атипове розростання ПШ. Наприкінці (4–6 тижні) виявили гангліонарні клітини розміщені на значних відстанях. Деякі капіляри на межі ПШ та НВШ мають збільшені просвіти, переповнені кров'ю. Ендотелій капілярів дещо ущільнений, набряклий, спостерігається проліферація ендотеліоцитів. Просвіти судин в товщі НВШ переповнені еритроцитами, ендотелій їх набряклий, стінка їх нерівномірно потовщена, звивиста. Виявлено мікрокістозну дегенерацію ЗСШ, некротичні зміни окремих нейроцитів ядерних шарів, перицелюлярні набряки гангліонарних клітин та клітин ВЯШ. У віддалені терміни опіювального впливу (8–10 тижні) з'являються ознаки асептичного (серозного) ретиніту та прогресують ознаки некрозу нейроцитів. У внутрішній пограничній мембрані (ВПМ) спостерігаються поодинокі крововиливи. Між ВПМ і скловидним тілом нагромаджуються еозинофільні, місцями з базофільними включеннями зернисті маси. Спостерігали явища вакуольної дистрофії та некротичні зміни ПШ, руйнування фотосенсорних клітин, мікрокістозну дегенерацію ЗСШ, вогнищеві некротичні зміни гангліонарних клітин та клітин ВЯШ. У хронічному періоді опіювального впливу (12–14 тижні) виявлено вакуольну дистрофію та подальше прогресування некротичних змін ПШ, з прогресуванням мікрокістозної дегенерації ЗСШ, та

посиленням змін у ланках гемомікроциркуляторного русла внутрішніх шарів сітківки. Результати наших досліджень також показали, що зовнішня погранична мембрана (ЗПМ) найменш чутлива до довготривалого впливу опіюду (рис. 4).



Умовні позначки: 1 – мікрокістозні порожнини у НВШ.

Рисунок 4 – Сітківка щура через чотирнадцять тижнів введення опіюду. Заб. азаном. Мікрофотографія. Зб. x 1000

Проведене морфометричне дослідження діаметру капілярів сітківки щура засвідчило, 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. Починаючи з 8-го тижня ріст показників діаметру капілярів сітківки сповільнювався.

Отримані дані гістологічних і морфометричних змін підтверджувалися при електронномікроскопічному дослідженні сітківки. Субмікроскопічно на ранніх термінах опіюдного впливу (1–2 тижні) виявлено розширення судин *Choroidea*, помірні реактивні зміни ПШ, окремих фоторецепторів, біполярних та гангліонарних клітин. В окремих фоторецепторах спостерігали звуження цитоплазматичного перешийку, розпад поодиноких мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів. Також виявили набухання та просвітлення цитоплазми перинуклеарної зони окремих фоторецепторів, цитоплазми біполярних та гангліонарних клітин, реактивні зміни відростків клітин Мюлера. Спостерігали появу початкових етапів дегенерації ПШ (набухання апікальних ворсинок ПШ та збільшення кількості фагосом), деструкцію окремих мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, некробіотичні зміни ядер окремих фоторецепторів, початкові етапи дегенерації аксонів ЗСШ та аксонів гангліонарних клітин, гіперемію та помірні периваскулярні набряки судин ЗСШ. Субмікроскопічне дослідження опіюдного впливу (4–6 тижні) виявило подальше прогресування патоморфологічних змін, що характеризувалися збільшенням ділянок з проявами

гіперемії хоріокапілярів, прогресуванням дегенеративних змін у клітинах ПШ, поглибленням деструкції мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, некробіотичними змінами ядер фоторецепторів, дегенерацією аксонів ЗСШ та внутрішнього сітчастого шару (ВСШ), 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 периваскулярними набряками судин ЗСШ. У віддаленні терміни опіювання було констатовано наявність стійкої гіперемії хоріокапілярів, дегенеративні та некротичні зміни ПШ, вкорочення та фрагментацію крист мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів, некротичні зміни ядер окремих фоторецепторів, дегенерацію аксонів ЗСШ та ВСШ. Також прогресували явища дегенерації гангліонарних клітин, що відбувалось на тлі стазу у гемокапілярах гангліонарного шару (ГШ). У хронічному періоді опіювання (12–14 тижні) субмікроскопічно встановлено виражені процеси реорганізації клітинних компонентів сітківки. Виявлено початкові етапи розвитку склеротичних змін мембрани Бруха. Як і на попередньому терміні мали місце та поступово наростали явища дегенеративних та некротичних змін, гіперемія в судинах ВСШ, ГШ та НВШ (рис. 5). Виникав відрив окремих зовнішніх сегментів фоторецепторів від перикаріону, наростали дегенеративні зміни аксонів ЗСШ, ВСШ та НВШ.

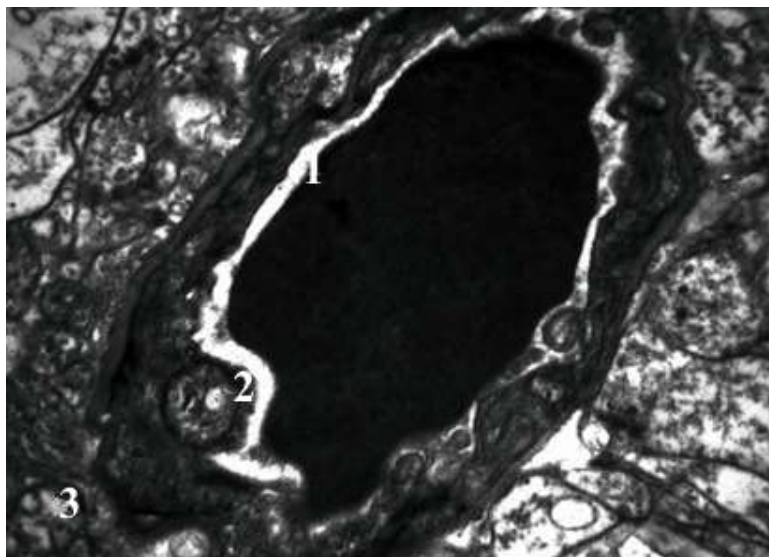
За результатами дослідження показників коагуляційного гемостазу крові ключовим для динаміки змін був (6 тижень) експерименту, оскільки більшість показників мали найбільшу динаміку до (6 тижня) включно із подальшим сталим рівнем, що був більшим (фібриноген та протромбіновий індекс) або меншим (протромбіновий 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 (рис.6).

При дослідженні показників оксидативного стресу крові експериментальної групи тварин встановлено, що наприкінці (2 тижня) спостерігалось недостовірне зростання рівнів малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів та достовірне зниження – церулоплазміну. В подальшому наприкінці (6 тижня) спостерігалась стійка тенденція до зростання рівнів малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів зі зниженням показників церулоплазміну.

Всі показники мали статистичну доведену різницю при порівнянні із контрольною групою. Після (10 тижнів) експериментального опіювання всі показники продовжили попередньо виявлену динаміку та досягли максимального значення різниці порівняно з контрольною групою.

Отже, тривалий опіювання вплив сприяє розвитку порушення стратифікації у шарах сітківки з подальшим розвитком їх дегенеративних та некротичних змін на тлі дисциркуляторно-застійних явищ у судинних сітках шарів сітківки з

паралельно виникаючими змінами показників коагуляційного гемостазу та оксидативного стресу. У зв'язку з цим, доцільним було вивчення особливостей корегуючого впливу препарату пентоксифілін у субхронічному та хронічному періодах експериментального опіоїдного впливу.



Умовні позначки: 1 – збільшення просвіту судин ВСШ; 2 – маси плазми крові у просвіті судини; 3 – набухання мітохондрій та деструкція крист.

Рисунок 5 – Ультраструктура сітківки ока щура через чотирнадцять тижнів експериментального опіоїдного впливу. Зб. x 9000

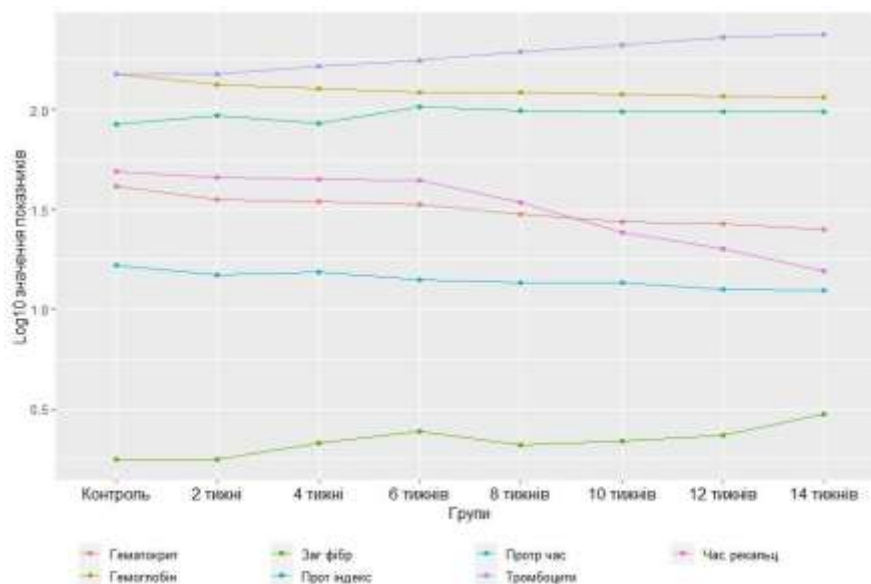
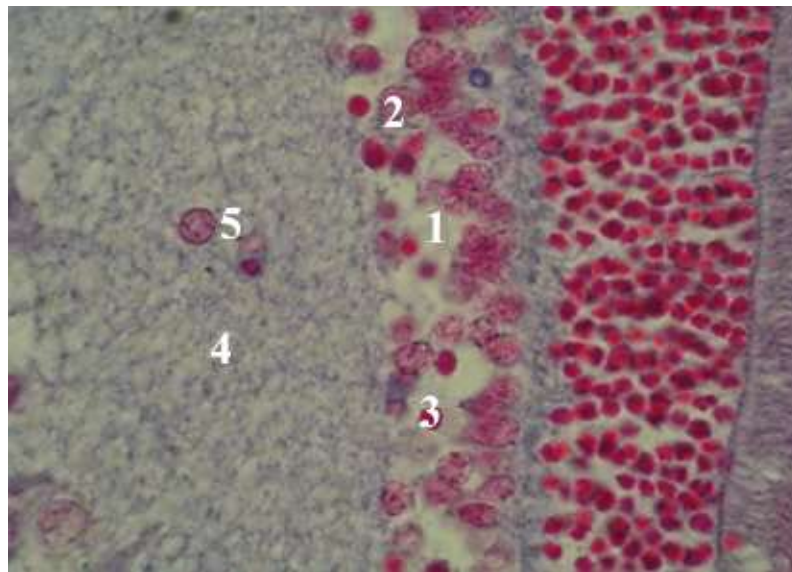


Рисунок 6 – Порівняльна динаміка показників коагуляційного гемостазу крові щурів впродовж 14-ти тижневого експериментального опіоїдного впливу

При проведенні корекції змін на мікроструктурному рівні у щурів III експериментальної групи 10-ої підгрупи (два тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на чотири тижні) глибоких, масових незворотних структурних змін не виявлено. Проте спостерігаються поодинокі ділянки з

ознаками зернистої дистрофії ПШ, некротичні зміни поодиноких фотосенсорних клітин та клітин ВЯШ, незначне звуження ЗСШ, транспозиція ядер фотосенсорних клітин та клітин ВЯШ у ЗСШ, вакуолізація цитоплазми окремих клітин ВЯШ та окремих гангліонарних клітин, а також мікрокістозну дегенерацію основної речовини НВШ та ГШ. У сітківці щурів V експериментальної групи 14-ої підгрупи (два тижні введення опіюїду з відміною та з подальшим чотиритижневим введенням пентоксифіліну) структура шарів сітківки збережена, лише незначно виражена вакуольна дистрофія ПШ, незначні некротичні зміни поодиноких фотосенсорних клітин, ознаки залишкових проявів периваскулярного набряку, незначне звуження ЗСШ, залишкові явища транспозиції ядер фотосенсорних клітин та клітин ВЯШ у ЗСШ (рис. 7).



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 7 – Двотижневе введення опіюїду з відміною та корекцією пентоксифіліном. Заб. азаном. Мікрофотографія. 3б. х 1000

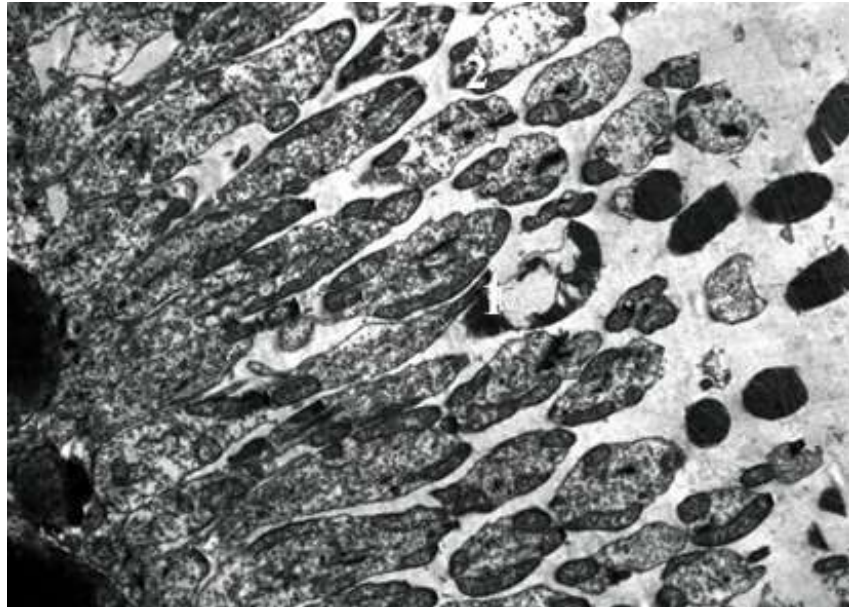
При проведенні корекції у IV експериментальній групі 12-тій підгрупі (два тижні введення налбуфіну з приєднанням на чотири тижні пентоксифіліну) виявлено прогресування некротичних змін поодиноких фотосенсорних клітин, клітин ВЯШ, явища стазу крові у судинах, транспозицію ядер фотосенсорних клітин та клітин ВЯШ у ЗСШ, посилену вакуолізацію цитоплазми клітин ВЯШ. Більш вираженими були некротичні зміни у ГШ. У щурів III експериментальної групи 11-ої підгрупи (шість тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на чотири тижні) виявлено некротичні зміни фотосенсорних клітин, поодиноких клітин ВЯШ, транспозицію ядер фотосенсорних клітин та клітин ВЯШ у ЗСШ, наростання прогресуючої вакуолізації цитоплазми клітин ВЯШ та некротичні зміни гангліонарних клітин. У сітківці щурів V експериментальної групи 15-ої підгрупи (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 з розшаруванням їх внутрішніх частин, некротичні зміни окремих фотосенсорних клітин без явищ наростаючого прогресування у клітинах ВЯШ. Спостерігали вакуольну дистрофію фотосенсорних клітин та клітин ВЯШ, виражену мікрокістозну дегенерацію ЗСШ без ознак прогресування. Просвіти кровоносних судин розширені, переповнені кров'ю, ендотеліоцити набрякли, виступають у просвіт судин. Спостерігали явище транспозиції ядер фотосенсорних клітин та клітин ВЯШ у ЗСШ без ознак прогресування, незначні некротичні зміни гангліонарних клітин. При проведенні корекції у IV експериментальній групі 13-тій підгрупі (шість тижнів введення налбуфіну з приєднанням на чотири тижні пентоксифіліну) виявлено значне прогресування некротичних змін у фоторецепторному шарі (ФРШ) та серед клітин ВЯШ з проявами вакуольної дистрофії. Прогресувала транспозиція ядер фоторецепторних клітин та клітин ВЯШ у ЗСШ. Основна речовина ГШ та волокон НВШ була просвітленою. Загалом спостерігали наростання набрякових процесів, що торкаються усіх шарів сітківки.

В результаті морфометричного дослідження у субхронічний період корекції встановлено істотну різницю між середніми показниками діаметрів капілярів ($p > 0,05$) у тварин контрольної групи та 14-тої підгрупи (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну). Виявлено істотне збільшення середнього діаметру капілярів при порівнянні тварин 10-тої підгрупи (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) ($p < 0,05$) з 12-тою підгрупою (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) ($p < 0,001$) та з даними контрольної групи. Діаметри капілярів у 10-тій підгрупі (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) були збільшені на 18,7 % ($p > 0,05$), порівняно з 5-тою підгрупою (6 тижнів введення налбуфіну). Виразено несприятливою була ситуація порівняно 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). За результатами морфометричного дослідження у хронічний період корекції встановлено, що порівняно з контрольною групою діаметр капілярів має мінімальне збільшення у 15-тій 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-тій підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) – на 49 %, тоді як у групі з десятитижневим експериментальним опіоїдним впливом – на 57 %. Найбільш несприятливою була ситуація у 13-тій підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) – 63 %.

На ультраструктурному рівні у щурів III експериментальної групи 10-ої підгрупи (два тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на чотири тижні) спостерігали дегенеративні зміни в ПШ, зовнішніх та внутрішніх сегментах фоторецепторів, аксонах ЗСШ, амакринних, біполярних та гангліонарних

клітинах сітківки. Було присутнє явище гіперемії та помірний периваскулярний набряк у судинах ВСШ. Через шість тижнів експерименту у щурів V експериментальної групи 14-ої підгрупи (два тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим чотирьохтижневим введенням пентоксифіліну) спостерігали прояви загальної позитивної тенденції, на що вказували незначні дегенеративні зміни ПШ та деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів(рис. 8).



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

Рисунок 8 – Ультраструктура сітківки ока щура за умов *двохтижневого введення опію*, з подальшою його відміною та корекцією *пентоксифіліном* впродовж чотирьох тижнів. Зб. х 2200

Мали місце поодинокі ділянки дегенерації та некротичних змін окремих фоторецепторів, дегенерація окремих біполярних та амакринних нейронів, помірна дегенерація окремих гангліонарних нейронів. У судинних шарах сітківки спостерігали незначні прояви дисциркуляторних змін, зокрема в судинах ВСШ, а також помірні дегенеративні зміни синапсів ЗСШ та ВСШ.

Через шість тижнів експерименту у щурів IV експериментальної групи 12-тої підгрупи (два тижні введення налбуфіну з приєднанням на чотири тижні пентоксифіліну) виявлено прогресування явищ гіперемії та периваскулярні набряки в хоріокапілярах. Наростала дегенерація та некрози ПШ, дегенерація та деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, спостерігали відрив окремих зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенерацію внутрішніх сегментів фоторецепторів, дегенерацію та некротичні зміни фоторецепторів, біполярних та амакринних нейронів, дегенерацію гангліонарних нейронів, гіперемію, стази та перивазальні набряки в судинах ГШ, НВШ, у ВСШ, реактивні та місцями некротичні зміни клітин Мюлера. Через десять тижнів експерименту у

щурів III експериментальної групи 11-ої підгрупи (шість тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на чотири тижні) спостерігали явища прогресуючої дегенерації та некрозу ПШ, деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенеративні зміни у внутрішніх сегментів фоторецепторів. Процеси дегенерації та некрозу були виявлені в окремих біполярних та амакринних нейронах. Розвивались явища дегенеративних змін окремих гангліонарних нейронів. Спостерігали явища гіперемії та перивазальних набряків в судинах ВСШ та реактивні зміни у клітинах Мюлера. Через десять тижнів експерименту у щурів V експериментальної групи 15-ої підгрупи (шість тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим чотиритижневим введенням пентоксифіліну) виявлено деструктивні зміни окремих апікальних ворсинок пігментного епітелію, деструкцію поодиноких мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенерацію окремих біполярних та амакринних нейронів, помірно виражені дисциркуляторні зміни, реактивні процеси гліальних елементів без ознак прогресування. Через десять тижнів експерименту у щурів IV експериментальної групи 13-тої підгрупи (шість тижнів введення налбуфіну з приєднанням на чотири тижні пентоксифіліну) відмічено явища прогресування процесів гіперемії, стази та периваскулярні набряки в хоріокапілярах. Мала місце дегенерація та некрози ПШ, дегенерація та деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, відрив окремих зовнішніх сегментів, дегенерація та некроз внутрішніх сегментів фоторецепторів, дегенеративні та некротичні зміни біполярних та амакринних нейронів, окремих клітин Мюлера, дегенерація аксонів гангліонарних нейронів, гіперемія, стази та перивазальні набряки в судинах ГШ, НВШ та ВСШ.

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» характерною була найбільша різниця показників порівняно з 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» (рис. 9). 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 випадків були максимально наближеними до значень відповідних показників контрольної групи. Виключенням були значення показника протромбінового індексу – в усіх підгрупах його значення коливалося на рівні показників загальної групи 10 тижня і було більшим за значення контрольної групи. Решту показників на цьому терміні у підгрупах «відміна» та «пентоксифілін+налбуфін» не мали суттєвої різниці порівняно із загальною групою (10 тижня) як за абсолютними

значеннями, так і за результатами перевірки із використанням статистичних критеріїв (рис. 10).

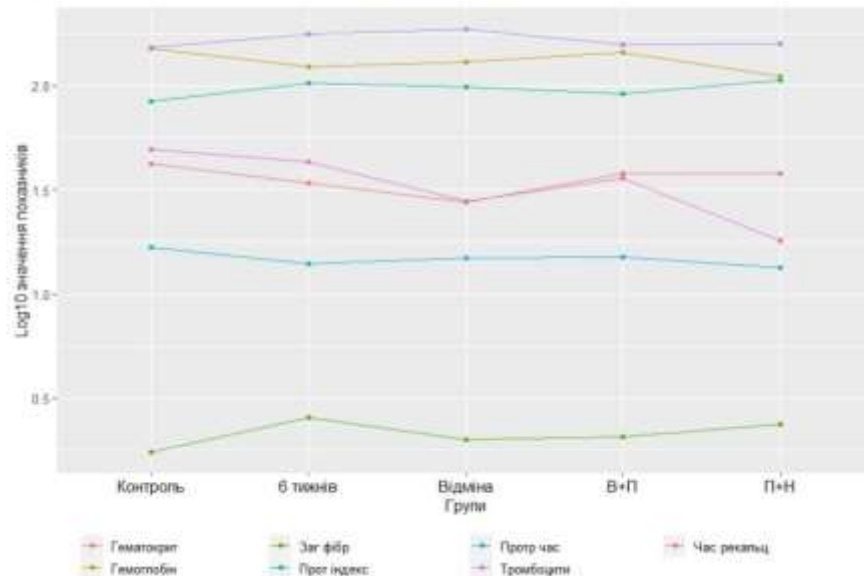


Рисунок 9 – Узагальнення динаміки зміни показників крові при корекції впродовж 3, 4, 5 та 6-ти тижнів опіюданого впливу

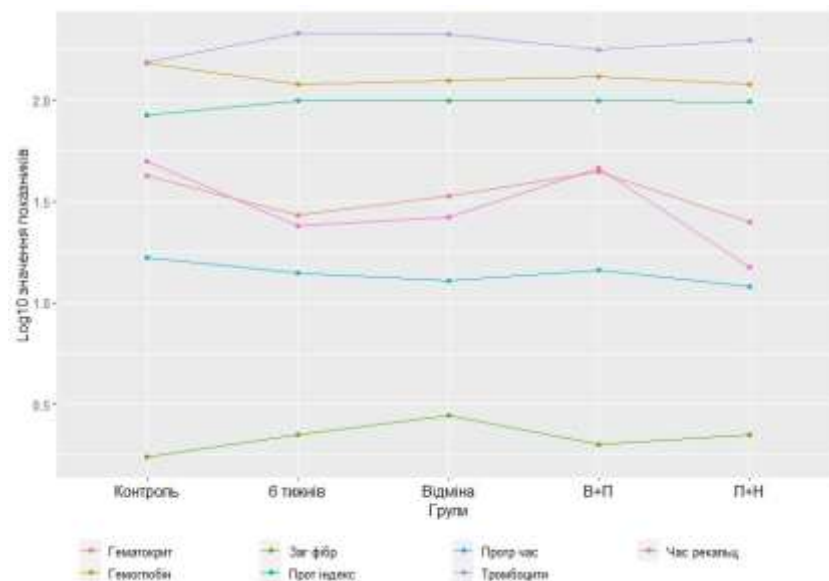


Рисунок 10 – Узагальнення динаміки зміни показників крові при корекції впродовж 7, 8, 9 та 10-ти тижнів опіюданого впливу

При дослідженні біохімічних показників найбільшу позитивну динаміку у підгрупах корекції (6 тижня) спостерігали у підгрупі «відміна + пентоксифілін», зокрема за динамікою значень дієнових кон'югатів та церулоплазміну, показники яких 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 показників контрольної групи не вдалося.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі викладено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми, яка полягає у встановленні особливостей морфологічної організації шарів сітківки та ланок її гемомікроциркуляторного русла в нормі, визначенні їх порушення на ранніх та пізніх етапах розвитку опіювальної ретинопатії та з'ясування можливості фармакологічної корекції цих порушень у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіювального 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 архітектуру, що відповідає морфологічній нормі статевозрілих лабораторних щурів. В результаті проведеного нами морфометричного дослідження діаметру капілярного компонента 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 49,50 с, 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 малонитратного 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 нейрокитів 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 нейрокитів. 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 незворотних структурних змін не виявлено. Після 2-х тижнів введення опію 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 опію 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 опію впливу спостерігали стійку гіперемію хоріокапілярів, дегенеративні та некротичні зміни пігментного шару, аксонів зовнішнього сітчастого шару, внутрішнього сітчастого шару та гангліонарних клітин на тлі стазу у гемокапілярах гангліонарного шару. У хронічному періоді опію 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 НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

2. 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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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** *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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** *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. **WEB OF SCIENCE** *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. **WEB OF SCIENCE** *(Здобувачем особисто проведено*

експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. **WEB OF SCIENCE** *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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

21. Пальтов ЄВ. Структурна перебудова шарів сітківки через два тижні експериментального опіоїдного впливу. Морфологія. 2023;17(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.

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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.

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. **SCOPUS** *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

27. Пальтов ЄВ. Показники діаметру капілярної ланки сітківки в нормі на різних термінах опіюючого впливу та у субхронічний та хронічний періоди їх корекції. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1(109)):66-74. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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 опіюючого. Заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. опубл. 10.07.2012. Бюл. № 13. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

31. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Фітькало ОС, Кривко ЮЯ. Патент №76565 Україна. Спосіб моделювання хронічного опіюючого впливу. Заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. опубл. 10.01. 013. Бюл. № 1. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

33. Фітькало О, Пальтов Є, Онисько Р. Експериментальна модель опіоїдної залежності. В: 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; 2012 квіт. 10-11, Харків. Харків; 2012. с. 192-193. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. p. 25-27. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. p. 79-80. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. p. 30-32. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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 ЮТ; 2018 верес. 13-15; Чернівці. Чернівці; 2018. с. 113-116. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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

40. Пальтов ЄВ, Ковалишин ОА, Фік ВБ, Подолук МВ, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні прояви у шарах сітківки через двохтижневий опіюючий вплив з подальшою чотирьохтижневою відміною в експерименті. In: Abstracts of the RS Global International Scientific and Practical Conference International Trends in Science and Technology; 2019 October 31; Warsaw. Warsaw; 2019. p. 45-50. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

42. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Масна ЗЗ, Кривко ЮЯ. Патоморфологічні зміни в шарах сітківки через двохтижневий опіюючий вплив з подальшою відміною опіююду 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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

43. 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.

44. 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.

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. p. 68-73. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

46. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Патологічні зміни в шарах

сітківки наприкінці десятого тижня після попередньої відміни з подальшою чотирьохтижневою корекцією. In: Proceedings of X International Scientific and Practical Conference; 2021 June 23-25; Kyoto. Kyoto, Japan; 2021. p. 350-357. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

47. Пальтов ЄВ, Масна ЗЗ, Челпанова ІВ. Динаміка патоморфологічних змін у шарах сітківки через шеститижневий опіодний вплив з подальшою чотирьохтижневою відміною в експерименті. In: 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; с. 111-112. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

49. Paltov YeV, Chelpanova IV, Pankevych LV, Yuzuch OV. Reversible pathomorphological changes in the retinal layers at end of the first week of experimental opioid exposure. In: Proceedings of X international scientific and practical conference; 2022 May 25-27; Vancouver. Vancouver, Canada; 2022. p. 79-83. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

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. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, проведено забір матеріалу, інтерпретацію, аналіз та узагальнення результатів).*

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВЯШ – внутрішній ядерний шар;
- ВСШ – внутрішній сітчастий шар;
- ВПМ – внутрішня погранична мембрана;
- ГШ – гангліонарний шар;
- ЗПМ – зовнішня погранична мембрана;
- ЗЯШ – зовнішній ядерний шар;
- ЗСШ – зовнішній сітчастий шар;
- МДА – малоновий діальдегід;
- НВШ – нервововолокнистий шар;
- ПЕ – пігментний епітелій;
- ПШ – пігментний шар;
- ФРШ – фоторецепторний шар.