

DOI: 10.21802/artm.2019.4.12.84.

УДК 616-071+616-008.6+617.731+616.85+616-08

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ТРАВМАТИЧНІЙ ОПТИЧНІЙ НЕВРОПАТІЇ

Н.М. Мойсеєнко

Івано-франківський національний медичний університет, кафедра отоларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї, м. Івано-Франківськ, Україна,

ORCID ID: 0000-0001-5488-1390, e-mail: natalymoyseenko@gmail.com

Резюме. Вивчали патогенетичні механізми розвитку ультраструктурних змін сітківки під дією лікування при травматичній оптичній невропатії, яку моделювали у 90 кролів, яких лікували за допомогою базового лікування Метилпреднізолоном дозі 30 мг/кг та комбінованого з фосфен-електричної стимуляції із силою струму 800 мА на боці ураження і 300 мА на протилежному боці.

За результатами експериментального дослідження можна стверджувати, що, структурні зміни в сітківці відбуваються в два етапи: дистрофічно-деструктивний на 14-у добу та деструктивно-атрофічний - на 30-у. Роздроблення зорового нерва приводить до зменшення амплітуди знічного циклу (АЗЦ) до нуля. Виникає брадикардія на 35% на 14-тий і на 28% - на 30-тий день експерименту. Збільшується продукція сльози на 14-тий на 36% і 30-тий на 25% на стороні ураження та на 37 і 73% на протилежній стороні, відповідно. Також через місяць після пошкодження зорового нерва визначено зниження ВОТ на стороні ураження на 24%.

Застосування базового лікування сприяє на 14-ту добу зменшенню набряку сітківки. У гангліонарному шарі більшість нейронів знаходиться в стані вакуольної дистрофії та апоптозу, при цьому компенсаторно-атрофічні зміни нейронів поєднуються з аксональною дегенерацією. Через 1 місяць лікування простежується часткове відновлення морфологічних параметрів правої сітківки. У гангліонарних нейронах відмічались компенсаторно-атрофічні зміни, а в окремих нервових волокнах простежувались явища аксональної дегенерації. При використанні комбінованого лікування, гісто-ультраструктура сітківки та її морфометричні параметри наближаються до інтактної групи тварин. Спостерігається нормалізація частоти серцебиття, сльозопродукції та гідродинаміки, що є ознакою відновлення автономної регуляції. Збільшується амплітуда знічного циклу до 1,5 мм.

Ключові слова: травматична оптична невропатія, сітківка, нейропротекторна терапія, фосфен-електрична стимуляція.

Вступ. Травматична оптична невропатія (ТОН), за результатом огляду літературних джерел, є симптомокомплексом морфо-функціональних порушень, які виникають внаслідок пошкоджень зорового нерву при травмі голови [1] (Patrick Yu-Wai-Man, 2015) переважно у чоловіків молодого працездатного віку. Прогресуючий перебіг з розвитком атрофії антиградних (загибель гангліозних клітин сітківки) та ретроградних (припинення току рідин та передачі імпульсів в нервових волокнах) структур сприяють стійкій втраті зору, та інвалідизації [2].

Частка ТОН становить 1 на 1 млн. населення, більшість яких (79-85%) складають молоді чоловіки віком 30 років, 49% з-поміж яких становлять жертви аварій на мотоциклах і велосипедах, 27% - падіння і 13% є результатом бійки. Щорічно фіксується більше 1,7 млн потерпілих із ТОН, на їх реабілітацію витрачається понад \$60 млрд на рік [3].

При травмі голови, що первинні механічні ушкодження викликають вторинні ішемічні ураження зорового нерву [4]. В подальшому виникає третій етап, вивчений пізніше, який полягає в апоптозі клітин (в тому числі сусідніх, які не зазнали первинного пошкодження) і нервових волокон, їх кальцинації та гліозі, що робить подальше відновлення неможливим [5, 6].

Розвиток запальних реакцій є одним із основних компонентів вторинних механізмів пошкодження, що в початковий період спрямоване на обмеження вогнища первинного ураження, не може бути компенсований призначенням судинно поширюючої терапії так як сприяє поширенню запальних і токсичних медіаторів на неушкоджені нейрони чи нервові волокна за рахунок порушення проникності судин і бар'єрних функцій природних мембран [7, 8].

Обґрунтування дослідження. У зв'язку з вищесказаним обґрунтовується застосування високих доз Метилпреднізолону, що блокує вторинні запальні подібні реакції, а також запобігає поширенню токсичних медіаторів на неушкоджені ділянки зорового нерву і сітківки. Вважається, що високі дози Метилпреднізолону (по 500-2000 мг/добу) сприяють стабілізації мембран клітин і зменшують явища запалення, а мега-дози (більше 4200 мг/добу) забезпечують нейропротекцію. Однак за таких умов збільшується токсичність препарату з можливими летальними наслідками у пацієнтів з важкими поєднаними пошкодженнями головного мозку. З огляду на це важливо покращити розуміння можливих переваг та ризиків стероїдів для оптичної невропатії у пацієнтів з травмами голови [9].

Саме цим зумовлений пошук альтернативних методів лікування ТОН із покращенням відновних процесів і зменшенням токсичних ефектів залишається актуальним.

Мета дослідження - вивчити патогенетичні механізми ультраструктурних змін сітківки при травматичній оптичній невротії під впливом нейропротекторної терапії.

Матеріал і методи дослідження. В умовах віварію Івано-Франківського національного медичного університету. Утримання тварин (до 1 місяця після травми) та виведення їх із експерименту виконане у відповідності до «Вимог біоетики Хельсинської декларації про етичне регулювання медичних досліджень». Відтворено в експерименті травматичне пошкодження зорового нерва у 90 статевозрілих кролів породи радянська шиншила. Групи тварин були наступні: контрольна (I) становила 30 тварин, а також експериментальна (II) і 2 групи із різними способами лікуванням (IIIа і IIIв) по 30 особин в кожній. Група IIIа отримувала базове лікування з використанням довірених інфузій Метилпреднізолу в дозі 30 мг/кг впродовж трьох днів. Група IIIв одержувала комбіноване, наше авторське лікування. При цьому доза Метилпреднізолону становила по 15 мг/кг впродовж 5 днів, а також застосовувалась комбінація з третьої доби фосфен-електричну стимуляцію із силою струму 800 мА на стороні ураження (для стимуляції пластичних резервів нервової тканини) і 300 мА на протилежній стороні.

Морфологічний аналіз (гістологічне і електронно-мікроскопічне дослідження) сітківки піддослідних тварин всіх груп в динаміці до місяця після травми проводили після виведення тварин з експерименту в електронно-мікроскопічній лабораторії кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету. Визначали амплітуду знічної реакції на стороні ураження і протилежній, частоту серцевих скорочень за допомогою ветеринарного апарату SpaceLab. Локальні вегетативні проби включав тонометрію та пробу Ширмера для оцінки сльозопродукції, а також вимірювання

внутрішньо очного тиску (ВОТ) за допомогою тонометру Маклакова, тягарцем, вагою 7 г. Всі вище вказані обстеження робили у інтактних тварин та на другий тиждень та через 1 місяць після роздроблення орбітальної частини зорового нерва.

Проводили вимірювання товщини різних шарів сітківки, а також, визначали площу гангліонарних нейронів, їх ядер та ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ). Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету StatSoft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6.

Результати дослідження. На 14 добу після травматичного пошкодження очноямкової частини правого зорового нерва в сітківці правого очного яблука II групи тварин відмічалось достовірне потовщення сітківки в порівнянні із контрольною групою (I) на 68,35 мкм (38%), $p < 0,05$. Зафіксовано збільшення товщини шару фоторецепторів (ШФР) на 71%, зовнішнього ядерного шару (ЗЯШ) на 56%, внутрішнього ядерного шару (ВЯШ) на 40%, шару гангліонарних клітин (ШГК) на 53% та шару нервових волокон (ШНВ) на 35%, у всіх випадках $p < 0,05$.

У тварин II групи на 14 добу експерименту, порівняно з інтактними тваринами, простежувався набряк ВЯШ, ЗЯШ і ШГК (рис. 5.2 б) і переміщення ядер із ВЯШ у зовнішній сітчастий шар (ЗСШ). У ШГК спостерігалась мікрокістозна дегенерація гангліонарних нейронів та перичелюлярний набряк. Звертає на себе увагу значне зменшення чисельності мультиполярних нейронів у ШГК (рис. 1 б-в) порівняно з інтактною групою тварин (рис. 1 а). Виявлено також значне потовщення та просвітлення нервових волокон ШНВ. Площа цих нейронів II групи достовірно зростала в порівнянні із I групою на 12,87 мкм² (22%), $p < 0,05$. Натомість площа ядра нейрону гангліонарних клітин достовірно не змінювалась і становила $37,06 \pm 36,20$ мкм² (інтактна група – $36,20 \pm 6,63$ мкм², $p > 0,05$), що призводило до зменшення ядерно-цитоплазматичного індексу (ЯЦІ) нейрону в порівнянні з контрольною групою на 0,57 (33%), $p < 0,05$.

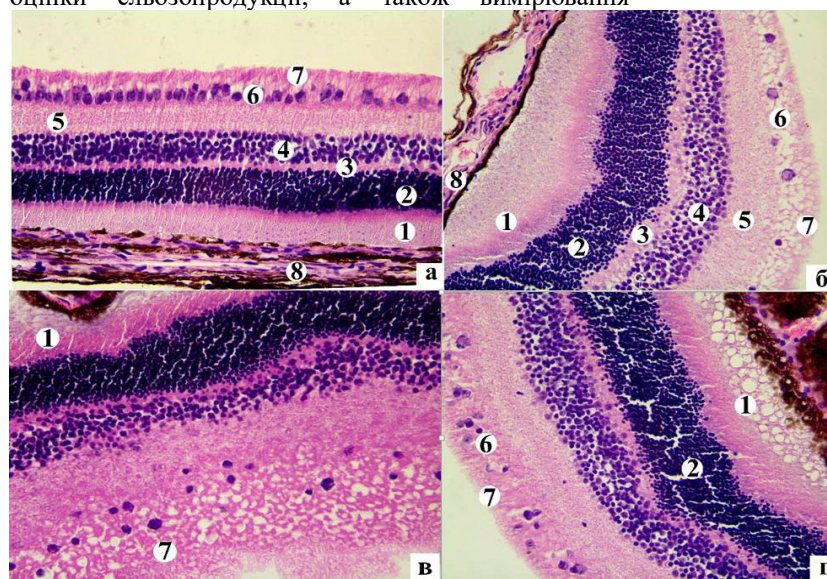
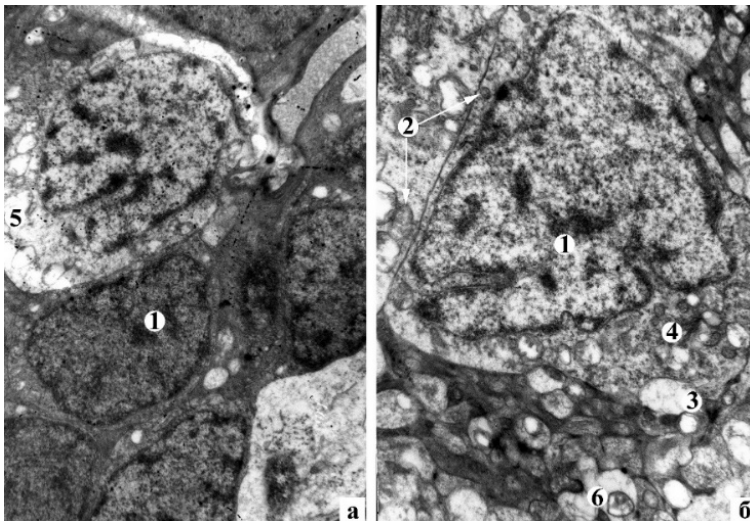


Рис. 1. Гістоструктура сітківки I групи кролів (а) та її набряк на стороні ураження у II групи тварин на 14 (б) та 30 (в, г) доби після роздроблення зорового нерва. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографії. Зб.: а, б, в) 400.

Примітки: б, в - набряк ВЯШ (4), ЗЯШ (2) і ШГК (6); переміщення ядер із ВЯШ (4) у ЗСШ (3); мікрокістозна дегенерація гангліонарних нейронів (6), потовщення та просвітлення нервових волокон ШНВ (7).

Через 30 днів після травматичного пошкодження очноямкової частини правого зорового нерва спостерігалось зменшення набряку у ВЯШ, ШГК та ШНВ сітківки правого очного яблука (рис. 1 г). Так, порівняно з 14 добою, відмічалось достовірне зменшення товщини сітківки на $32,45 \text{ мкм}$ (13%), $p < 0,05$. При цьому відмічалось зменшення товщини ШФР на 25% ЗЯШ на 20%, ВЯШ на 5%, ШГК на 27 (у всіх випадках $p < 0,05$). Проте товщина вищевказаних шарів залишалась достовірно вищою за інтактні показники, а товщина ШНВ продовжувала збільшуватись, $p < 0,05$. В ШГК сітківки більшість нейронів були зморщеними і дрібними з периферійним хроматолізом (рис. 1 г), що вказувало на їхню атрофію. Площа нейронів гангліонарних клітин зменшувалась з $71,68 \pm 8,87 \text{ мкм}^2$ до $40,54 \pm 5,69 \text{ мкм}^2$, на $31,14 \text{ мкм}^2$ (43%), площа ядер - з $37,06 \pm 36,20 \text{ мкм}^2$ до $20,48 \pm 6,67 \text{ мкм}^2$, на $16,58 \text{ мкм}^2$ (45%) та ЯЦІ - з $1,14 \pm 0,36$ до $1,02 \pm 0,06$, на $0,12$ (11%), порівняно з 14-тою добою після травми ($p < 0,05$).



На 30-ту добу експерименту на ультраструктурному рівні у ВЯШ та ШГК зміни в нейронах були поліморфними. В одних простежувались зворотні дистрофічно-деструктивні зміни із вакуольною дис-

На ультраструктурному рівні на 14-ту добу експерименту у ВЯШ спостерігались нейрони як з дистрофічно-деструктивними змінами, так і звичайної будови. У перших простежувались каріопікноз, значні інвагінації ядерної оболонки, просвітлення і вакуолізація цитоплазми. Зустрічались поодинокі нейрони в стані коліквацийного некрозу (рис. 2 а). У ШГК переважна більшість нейронів мали помірну електронно-оптично-щільну цитоплазму з дрібними вакуолями (рис. 2 б). Ядра набували трикутної і неправильної форми внаслідок значних інвагінацій ядерної оболонки, що вказувало на реактивні зміни в клітині. Цистерни ГЕС були розширені, частина з них були зруйновані, інші вкорочені, містили поодинокі прикріплені рибосоми. Частина мітохондрій в клітині мали звичайну ультраструктурну організацію, інші - частково дезорганізовані кристи, треті - із зруйнованою внутрішньою мембраною (рис. 2, б).

Рис. 2. Дистрофічно-деструктивні зміни біполярних (а) та гангліонарних нейронів (б) на стороні ураження (б) у кролів II групи після роздроблення зорового нерва. Електронні мікрофотографії. Зб.: а) 4800, б) 6400.

Примітки: 1 – каріопікноз та інвагінації ядерної оболонки, 2 – мітохондрії із дезорганізованими кристами та із зруйнованою внутрішньою мембраною, 3 – вакуолі, 4 – цистерни ГЕС, 5 – коліквацийний некроз нейрона, 6 – просвітлення аксоплазми нейрону в шарі нервових волокон.

трофією, в інших - внутрішньоклітинні регенераційні процеси. У третіх виявлялись ліпофусцинові вclusions та каріопікноз та коліквацийним некрозом (рис. 3).

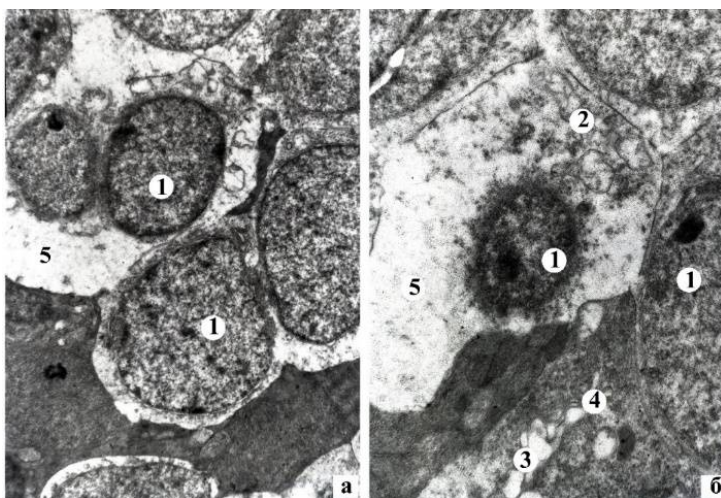


Рис. 3. Дистрофічно-деструктивні зміни біполярних (а) та гангліонарних нейронів (б) II групи кролів на 30-ту добу після роздроблення орбітальної частини зорового нерва. Електронні мікрофотографії. Зб.: а) 4800, б) 8000.

Примітки: 1 – ядро нейрона, 2 – мітохондрії, 3 – вакуолі, 4 – розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, 5 – коліквацийний некроз нейрону.

Такі зміни спостерігалися на тлі порушення мікроциркуляції. Так у сітківці на гістологічному рівні виявлялися артеріоли з щілиноподібним просвітом та розширені заповнені венули. Всі мікросудини були переповнені еритроцитарними складжами (рис. 4). На ультраструктурному рівні в артеріолах та капілярах сітківки прослідковувались мікротромби, які утворені з адгезії еритроцитів та тромбоцитів до люменальної поверхні ендотеліоцитів. Останні мали електронно-світлу цитоплазму та частково зруйновані мембранні оргanelи.

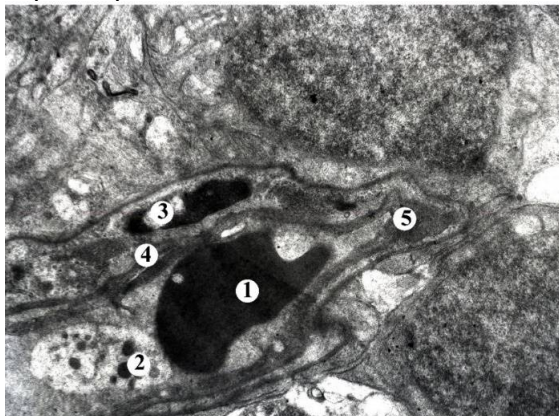


Рис. 4. Мікротромб у просвіті артеріоли сітківки кролів II групи на 30-ту добу після травматичного пошкодження очноямкової частини правого зорового нерва. Електронна мікрофотографія. Зб.: 8000.

Примітки: адгезія еритроцитів (1) та тромбоцитів (2) до люменальної поверхні (4) ендотеліоцитів (5), каріопікноз в міоциті (3).

Роздроблення зорового нерва приводить до зменшення амплітуди знічного циклу (АЗЦ) до нуля. Виникає брадикардія на 35% на 14-тий і на 28% -

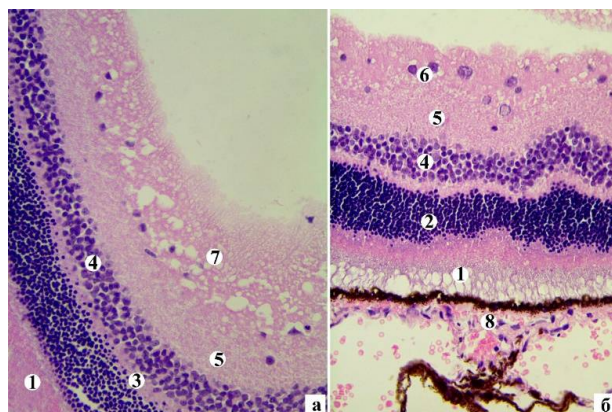


Рис. 5. Гістоструктура правої сітківки III а групи (а) та III в групи (б) кролів на 14 добу лікування. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографії. Зб.: а, б х400.

Примітки: 1 – ШФР, 2 – ЗЯШ, 3 – ЗСШ, 4 – ВЯШ, 5 – ВСШ, 6 – ШГК, 7 – ШНВ, 8 – пігментний шар сітківки.

на 30-тий день експерименту, $p < 0,05$. Збільшується продукція сльози на 14-тий на 36% і 30-тий на 25% на стороні ураження та на 37 і 73% на протилежній стороні, відповідно. Також через місяць після пошкодження зорового нерва визначено зниження ВОР на стороні ураження на 24%, $p < 0,05$.

Проведене лікування упродовж 14 діб у тварин III групи, порівняно з II групою, призвело до достовірного зменшення товщини сітківки у IIIа групі з $246,85 \pm 23,69$ мкм до $216,74 \pm 20,14$ мкм, на 30,11 мкм (12%), $p < 0,05$, а в III в групі до $203,82 \pm 18,49$ мкм, на 43,03 мкм (17%), $p < 0,05$, проте такі показники залишились достовірно більшими за I групу тварин (у всіх випадках $p < 0,05$). Через місяць лікування товщина сітківки прогресивно зменшилась у IIIа групі з $214,40 \pm 20,88$ мкм до $199,29 \pm 11,25$ мкм, на 15,11 мкм (7%), $p < 0,05$, у IIIв групі до $177,41 \pm 10,65$ мкм, на 36,99 мкм (17%), $p < 0,05$ в порівнянні із II групою. Такі показники у IIIа групі залишились достовірно більшими за інтактну групу тварин ($p < 0,05$), тоді як у IIIв підгрупі достовірно не відрізняються від інтактних показників ($p > 0,05$).

На світлооптичному рівні на 14-ту добу відмічалось зменшення набряку в різних шарах сітківки та відновлення її гістоструктури (рис. 5). У ШГК сітківки IIIа підгрупи тварин чисельність нейронів була незначною і вони були малих розмірів (рис. 5 а), тоді як у IIIв підгрупі гангліонарні нейрони за розмірами щільністю і розташуванням наближаються до інтактної сітківки (рис. 5 б). Через 30 днів після експерименту у ШГК сітківки IIIа підгрупи тварин чисельність нейронів значно зростала, порівняно з попереднім терміном дослідження (рис. 6 а). Вони розташовувались в 2-3 ряди, збільшувались за розмірами, поодинокі з них мігрували у ШНВ, тоді як у IIIв підгрупі тварин нейроархітектоніка ШГК не відрізнялась від інтактних тварин (рис. 6 б).

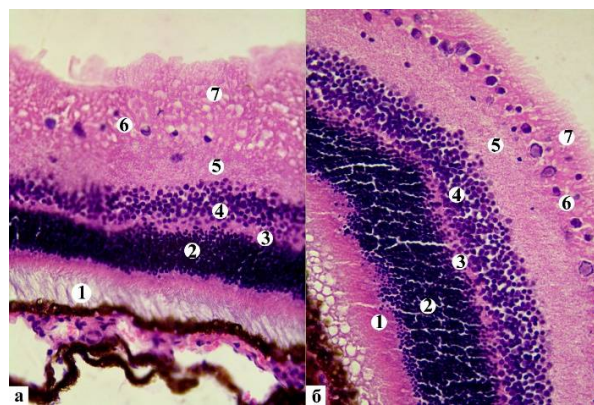


Рис. 6. Відновні процеси у правій сітківці IIIа підгрупи (а) та IIIв підгрупи (б) кролів на 30 добу лікування. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографії. Зб.: а, б, в) 400.

Примітки: 1 – ШФР, 2 – ЗЯШ, 3 – ЗСШ, 4 – ВЯШ, 5 – ВСШ, 6 – ШГК, 7 – ШНВ.

За даними морфометричного аналізу на 14-ту в Ша порівняно з ІІ групою відмічалось достовірне зменшення товщини ШГК на 5,27 мкм (17%), $p < 0,05$, проте дані показники залишались достовірно більшими за інтактну групу тварин. На 30-ту добу в порівнянні із попереднім терміном визначено зменшення товщини ШГК на 6 мкм (24%), $p < 0,05$. Зменшилась різниця з контрольною групою. В групі ШВ вже на 14-ту добу експерименту відмічалось зменшення товщини в порівнянні із ІІ групою ШФР на 14,87 мкм (267%), ВЯШ на 8,33 мкм, (22%) і ШГК на 6,29 мкм (21%). На 30-ту добу зменшується також товщина ШНВ на 6,04 мкм (26%), у всіх випадках $p < 0,05$, при цьому показники достовірно не відрізняються від контрольної групи.

Площа гангліонарних нейронів на 14-ту добу експерименту у Ша підгрупі зменшилась в порівнянні із ІІ групою на 32,26 мкм², (45%), площа ядер – на 16,09 мкм² (43%), $p < 0,05$. ЯЦІ був достовірно меншим, ніж в І групі тварин ($p < 0,05$), що, вочевидь, відповідає деструктивним змінам, які продовжуються у гангліонарних клітинах, незважаючи на зменшення навколо клітинного набряку.

У ШВ підгрупі морфологічні показники були ближчими до показників інтактної групи. При цьому площа гангліонарних нейронів зменшилась у порівнянні із ІІ групою на 11,65 мкм² (16%), $p < 0,05$, але була більшою, ніж в Ш а групі, на 20,61 мкм² (34%). Площа ядер була на більшою 15,36 мкм² (42%), $p < 0,05$. ЯЦІ на 0,48 (28,2%) більший, ніж в Ш а групі ($p < 0,05$). Такі кількісні показники гангліонарних нейронів Ш в підгрупі кролів достовірно не відрізнялись від інтактних тварин (у всіх випадках $p > 0,05$).

На 30-ту добу в Ш а підгрупі площа гангліонарних нейронів збільшились в порівнянні з попереднім періодом на 17,07 мкм² (43%), а площа їх ядер - на 14,23 мкм² (68%), $p < 0,05$. Площа перикаріонів гангліонарних нейронів і їх ядер достовірно

не відрізняється від інтактних показників (у всіх випадках $p > 0,05$), тоді як ЯЦІ був достовірно меншим ($p < 0,05$), що може вказувати на набрякові процеси в нейронах, що підтверджується даними ультраструктурних досліджень. У Ш в підгрупі площа гангліонарних нейронів на 18,24 мкм² (45%), їх ядер на 16,64 мкм² (81%) і ЯЦІ - на 0,69 (68%) були більшими від ІІ групи тварин ($p < 0,05$) та не відрізняються від інтактної групи кролів (у всіх випадках $p > 0,05$). Знайдене вказує на посилення відновних процесів в клітинах ШГК в обох групах тварин.

У тварин ІІІ групи на ультраструктурному рівні вже на 14-тий день експерименту простежувались відновно-регенеративні процеси в сітківці правого ока. У нейронах ВЯШ спостерігались просвітлення нейроплазми окремих перикаріонів, дезорганізація крист мітохондрій. У ШГК Ша підгрупі тварин більшість нейронів знаходились в стані вакуольної дистрофії (рис. 7 а), в окремих спостерігались явища апоптозу.

В гангліонарних нейронах ШВ підгрупі спостерігались компенсаційно-регенеративні процеси, що характеризувались гіпертрофією цистерн ГЕС та збільшенням на її поверхні прикріплених рибосом; відновленням дрібнозернистої нейроплазми помірної електронної щільності; появою в перикаріоні молодих електронно щільних мітохондрій щільно упакованими кристами (рис. 7 б). Ядра гангліонарних нейронів округлої форми з дифузно розташованими гранулами еухроматину. Зустрічаються окремі гангліонарні нейрони з явищами вакуольної дистрофії. У ШНВ спостерігались аксони звичайної будови та з просвітленою аксоплазмою і вакуолями. При цьому слід зазначити, що у тварин Ш а підгрупі, на відміну від Ш в підгрупі, у ШНВ більшість нервових волокон знаходяться в стані аксональної дегенерації.

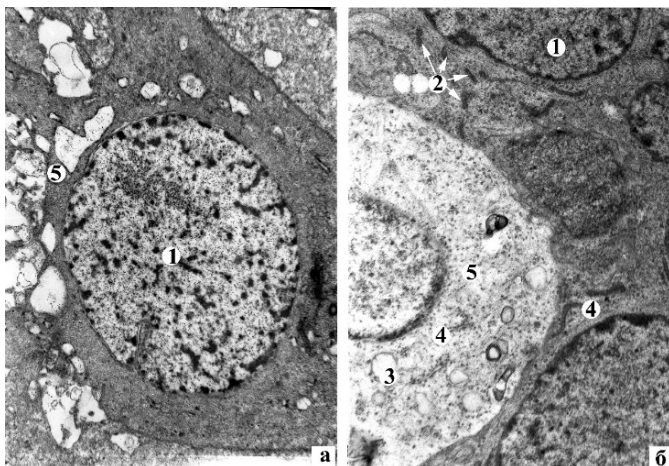


Рис. 7. Дистрофічно-деструктивні зміни гангліонарних нейронів Ш а підгрупі (а) та відновні процеси в гангліонарних нейронах Ш в підгрупі (б) кролів через 2 тижні лікування. Електронні мікрофотографії. Зб.: а) 4800, б) 6400.

Примітки: 1 – ядро нейрона, 2 – молоді мітохондрії, 3 – вакуолі, 4 – гранулярна ендоплазматична сітка, 5 (б) – вакуольна дистрофія нейрона.

Через 1 місяць після травми на ультраструктурному рівні в Ш а підгрупі кролів, у ВЯШ траплялись нейрони з вакуольною і гідропічною дистрофіями (рис. 8 а). Нейроплазма перикаріона таких клітин просвітлена, містить поодинокі цистерни ГЕС. У цьому шарі зустрічались і пікноморфні нейрони, які характеризувались каріорексисом і електрон-

нощільною цитоплазмою. У ШГК цієї групи тварин більшість нейронів перебували у стані вакуольної дистрофії, яка проявлялась: наявністю в нейроплазмі дрібних вакуолей, дезорганізацією та руйнуванням мітохондріальних крист, розширенням цистерн ГЕС (рис. 8 б).

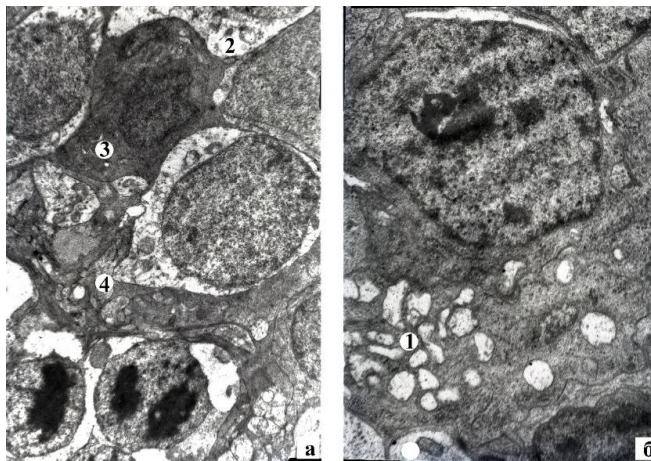


Рис. 8. Вакуольна (1), гідропічна (2) дистрофії нейронів і пікноморфні (3) нейрони у ВЯШ (а) та дистрофічно-деструктивні зміни гангліонарних нейронів (б) Ша підгрупи кролів через місяць лікування. Електронні мікрофотографії. Зб.: а) 4800, б) 8000.

Найбільш виражені поліморфні зміни у сітківці III а підгрупи кролів спостерігаються у ШНВ. Звертає на себе увагу значний поліморфізм діаметру нервових волокон, окремі з них значно розширені і заповнені нейрофіламентами, які у великій кількості концентруються в центральній частині аксонів (рис. 9 а). У таких розширених нервових волокнах візуалізуються мієлін подібні включення, дрібні вакуолі та деструктивно змінені мітохондрії. Такі зміни

можна трактувати, як регенераційні процеси або пов'язувати із затримкою аксонного транспорту та розвитком аксонопатії. Поряд із розширеними волокнами зустрічаються і звичайних розмірів (рис. 9 б).

Така морфологічна неоднорідність ультраструктурної будови ШНВ сітківки вказує на те, що в одних нервових волокнах відбуваються регенераторні процеси, в інших – аксональна дегенерація, в третіх – аксонопатія.

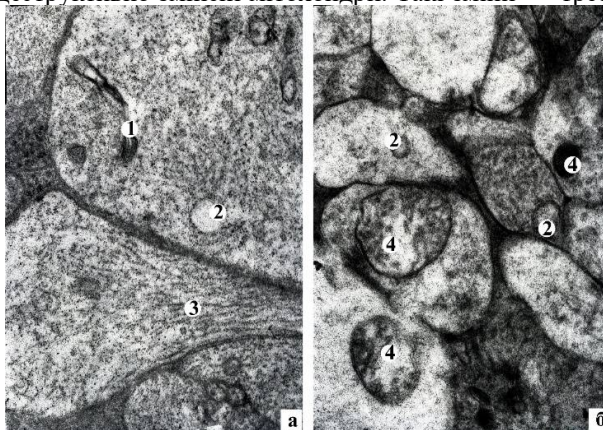


Рис. 9. Варикозно розширені (а) та звичайних розмірів (б) нервові волокна в ШНВ сітківки через місяць лікування в Ша підгрупі. Електронні мікрофотографії. Зб.: а) 4800, б) 8000.

Примітки: 1 – мієліноподібні включення, 2 – вакуолі, 3 – нейрофіламенти, 4 – мітохондрії.

У кролів Шв підгрупі, які отримували комбіновану терапію у ВЯШ більшість нейронів за своєю ультраструктурною організацією не відрізнялись від інтактною групи тварин (рис. 10 а). У

ШГК в перикаріонах нейронів простежувалась гіперплазія і гіпертрофія ГЕС гіпертрофія структурних компонентів комплексу Гольджі (рис. 10 б, в).

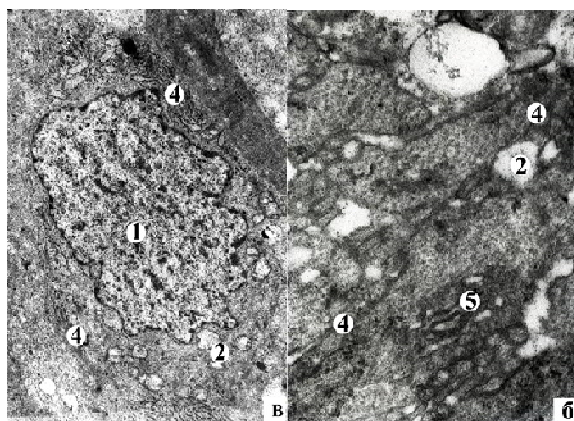


Рис. 10. Компенсаційні та регенераторні процеси у ШГК сітківки Шв підгрупи кролів через місяць лікування. Електронні мікрофотографії. Зб.: а, в, г) 9600, б) 24000.

Примітки: 1 – ядро нейрона, 2 – вакуолі, 3 – нейрофіламенти, 4 – гранулярна ендоплазматична сітка, 5 – комплекс Гольджі, 6 – мієліноподібні включення.

В нейроплазмі зустрічались дрібні вакуолі і первинні лізосоми. Гранули сухроматину дифузно розсіяні по всій каріоплазмі, проте ядерна оболонка

утворювала незначні інвагінації. Такі зміни в гангліонарних нейронах можна трактувати регенеративно-компенсаційні. У ШНВ у III в підгрупі вияв-

лялись нервові волокна з регенераторними та компенсаторними процесами. Перші характеризувались помірною електронною щільністю аксоплазми з нейрофіламентами і мікротрубочками, наявністю молодих і зрілих мітохондрій. Другі в аксоплазмі низької електронної щільності містили малу кількість нейрофіламентів, мітохондрії з дезорганізованими кристами, поодинокі вакуолі та дрібні мієлін подібні вклучення.

Спостерігається нормалізація частоти серцебиття, сльозопродукції та гідродинаміки, що є ознакою відновлення автономної регуляції. Збільшується амплітуда знічного циклу до 1,5 мм, $p < 0,05$.

Обговорення результатів. За результатами експериментального дослідження можна стверджувати, що, структурні зміни в сітківці відбуваються в два етапи: дистрофічно-деструктивний на 14-у добу (аксональна дегенерація гангліонарних нейронів та вірогідне потовщення шарів сітківки внаслідок порушення його гемодинаміки), а на 30-у – деструктивно-атрофічний (гідропічна і вакуольна дегенерація гангліонарних нейронів та вірогідне зменшення товщини шарів сітківки).

Застосування базового лікування сприяє на 14-ту добу зменшенню набряку сітківки. У гангліонарному шарі більшість нейронів знаходиться в стані вакуольної дистрофії та апоптозу, при цьому компенсаторно-атрофічні зміни нейронів поєднуються з аксональною дегенерацією. Через 1 місяць лікування простежується часткове відновлення морфологічних параметрів правої сітківки. У гангліонарних нейронах відмічались компенсаторно-атрофічні зміни, а в окремих нервових волокнах простежувались явища аксональної дегенерації.

При використанні комбінованого лікування, гісто-ультраструктура сітківки та її морфометричні параметри наближаються до інтактної групи тварин.

Висновки. При комбінованому лікуванні із застосуванням ФЕС спостерігається відновлення архітекtonіки сітківки, а також активація його метаболічних і покращення мікроциркуляції, що супроводжувалось нормалізацією відповідних вегетативних реакцій.

References:

1. Patrick Yu-Wai-Man Traumatic optic neuropathy—Clinical features and management issues *Taiwan J Ophthalmol.* 2015 Jan-Mar; 5(1): 3–8.
2. Nishi T, Ueda T, Yukawa E, Ohta T, Hara Y. Traumatic optic neuropathy caused by blunt injury to the inferior orbital rim. *J Neuroophthalmol.* 2006 Mar;26(1):44-6.
3. Richard A Armstrong. Visual problems associated with traumatic brain injury *Medicine Published in Clinical & experimental* 2018
4. David J. Loane, Bogdan A. Stoica, Alan I. Faden. Neuroprotection for traumatic brain injury *Handb Clin Neurol.* 2015; 127: 343–366
5. Yokota T, Kamimura N, Igarashi T. Protective effect of molecular hydrogen against oxidative stress caused by peroxynitrite derived from nitric oxide in rat retina. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Aug;43(6):568-77.

6. Soares CA, Mason CA Transient ipsilateral retinal ganglion cell projections to the brain: Extent, targeting, and disappearance. *Dev Neurobiol.* 2015 Dec;75(12):1385-401.
7. The Contribution of Formyl Peptide Receptor Dysfunction to the Course of Neuroinflammation: A Potential Role in the Brain Pathology. Ewa Trojan et al. *Curr Neuropharmacol.* 2019 Oct 19.
8. Faden AI, Wu J, Stoica BA, Loane DJ Progressive inflammation-mediated neurodegeneration after traumatic brain or spinal cord injury. *Br J Pharmacol.* 2016 Feb;173(4):681-91.
9. Stunkel L, Van Stavem GP. Steroid Treatment of Optic Neuropathies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018 Jul-Aug;7(4):218-228.

УДК 616-071+616-008.6+617.731+616.85+616-08

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

Н.Н. Моисеенко

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра отоларингологии и офтальмологии с курсом хирургии головы и шеи, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0001-5488-1390, e-mail: natalymouyseenko@gmail.com

Резюме. Изучали патогенетические механизмы развития ультраструктурных изменений сетчатки под действием лечения при травматической оптической невропатии, которую моделировали в 90 кроликов, которых лечили с помощью базового лечения метилпреднизолоном дозе 30 мг / кг и комбинированного с фосфен-электрической стимуляции с силой тока 800 мА на стороне поражения и 300 мА на противоположной стороне.

По результатам экспериментального исследования можно утверждать, что структурные изменения в сетчатке происходят в два этапа: дистрофически-деструктивный на четырнадцатый день и деструктивно-атрофический - на тридцатый. Раздробление зрительного нерва приводит к уменьшению амплитуды зрачкового цикла (АЗЦ) до нуля. Возникает брадикардия на 35% на 14-й и на 28% - на 30-й день эксперимента. Увеличивается продукция слезы на 14-й на 36% и 30-й на 25% на стороне поражения и на 37 и 73% на противоположной стороне, соответственно. Также через месяц после повреждения зрительного нерва определено снижения ВГД на стороне поражения на 24%.

Применение базового лечения способствует на 14-е сутки уменьшению отека сетчатки. В ганглионарном слое большинство нейронов находится в состоянии вакуольной дистрофии и апоптоза, при этом компенсаторно-атрофические изменения нейронов сочетаются с аксональной дегенерацией. Через 1 месяц лечения прослеживается частичное восстанов-

ление морфологических параметров правой сетчатки. В ганглионарных нейронах отмечались компенсаторно-атрофические изменения, а в отдельных нервных волокнах прослеживались явления аксональной дегенерации. При использовании комбинированного лечения, гисто- ультраструктура сетчатки и ее морфометрические параметры приближаются к интактной группы животных. Наблюдается нормализация частоты сердцебиения, слезопродукции и гидродинамики, что является признаком восстановления автономной регуляции. Увеличивается амплитуда зрачкового цикла до 1,5 мм.

Ключевые слова: травматическая оптическая невропатия, сетчатка, нейропротекторное терапия, фосфен-электрическая стимуляция.

UDC 616-071+616-008.6+617.731+616.85+616-08

THE PATHOGENIC ASPECTS OF TRAUMATIC OPTICAL NEUROPATHY'S NEUROPROTECTIVE THERAPY

N.M. Moiseyenko

Ivano-Frankivsk national medical university, department of otolaryngology and ophthalmology with course of head and neck surgery, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-5488-1390, e-mail: natalymoiseenko@gmail.com

Abstract. The dissertation presents theoretical generalization and new solution of the actual scientific problem, which consists in establishing the features of vegetative humoral regulation in the dynamics of the development of forms of traumatic optical neuropathy in clinical and experimental conditions, as well as the improvement of neuroprotective treatment.

The development of inflammatory reactions is one of the major components of the secondary mechanisms of damage, which in the initial period is aimed at limiting the primary lesion and cannot be compensated by the appointment of vasodilator therapy, since it promotes the spread of inflammatory and toxic mediastinal neurovirions due to impaired vascular permeability and barrier functions of natural membranes. In connection with the above, the use of high doses of Methylprednisolone, which blocks such reactions, as they stabilize cell membranes (reducing extracellular

edema and inflammatory reactions), have antioxidant and neuroprotective effects, whose effectiveness is directly proportional to 300 doses, is justified. However, under these conditions, the toxicity of the drug with possible lethal consequences is increased in patients with severe combined brain damage. Against this background, it is important to improve understanding of the potential benefits and risks of steroids for optical neuropathy in patients with head injuries.

This is the reason for the search for alternative treatments to reduce the negative effects of the traditional method. Therefore, a more detailed study of the pathogenic mechanisms of development and, on their basis, the development of new therapies for the treatment of TON with improvement of recovery processes and reduction of toxic effects remains relevant.

Pathogenic mechanisms of development of ultrastructural changes of the retina under the treatment of traumatic optic neuropathy, which was modeled in 90 rabbits, treated with a 30 mg / kg dose of methylprednisolone and 15 mg / kg in combination with phosphine-electrical stimulation with a force of 800 m, were studied. on the defeat side and 300 mA on the opposite side.

According to the results of the experimental research, it can be stated that structural changes in the retina occur in two stages: dystrophic-destructive on the 14th day (axonal degeneration of ganglionic neurons and probable thickening of the retinal layers due to disturbance of its hemodynamics), and on the 30th - in the 30th - atrophic (hydropic and vacuolar degeneration of ganglionic neurons and likely reduction in the thickness of the retinal layers).

The use of basic treatment contributes to the 14th day to reduce retinal edema. In the ganglionic layer, most neurons are in a state of vacuolar dystrophy and apoptosis, with compensatory-atrophic changes in neurons combined with axonal degeneration. After 1 month of treatment, there is a partial restoration of the morphological parameters of the right retina. Compensatory-atrophic changes were observed in ganglionic neurons, and phenomena of axonal degeneration were observed in some nerve fibers.

When using the first combination treatment we used, the histological-ultrastructure of the retina and its morphometric parameters approach the intact group of animals.

Keywords: traumatic optic neuropathy, retina, neuroprotective therapy, phosphine-electrical stimulation.

Стаття надійшла в редакцію 10.11.2019 р.