

## Експериментальні дослідження

УДК 617.735-06:617.721.6-002]-085-091

### Морфологічні зміни в сітківці за умов відтворення неінфекційного увеїту та експериментальної терапії цитіколіном

Горянова І. С., м.н.с., лікар-офтальмолог; Зборовська О. В., д-р мед. наук, професор;  
Мальцев Е. В., д-р мед. наук, професор; Дорохова О. Е. канд. мед. наук

ДУ «Інститут очних хвороб та  
тканинної терапії ім. В.П. Філатова  
НАМН України»

Одеса (Україна)

#### Ключові слова:

сітківка, неінфекційний увеїт,  
нейродегенерація, нейропротекція, модель  
увеїту, патогенез

**Мета.** Визначити морфологічні зміни сітківки за умов відтворення неінфекційного переднього та середнього увеїту, оцінити ефективність експериментальної нейропротекторної терапії цитіколіном.

**Матеріали та методи.** Експеримент проведений на 40 кроликах: 1-ша група – 18 кроликів (без лікування), 2-га група – 22 кролика (використовувався нейропротектор). Увеїт моделювали за допомогою кінської сироватки. Вивчалася гістоархітектоніка сітківки кролів через 33–54 доби після розвитку увеїта.

**Результати.** В 1-й групі зустрічались як ділянки сітківки з вираженими деструктивними змінами (осередки набряку і дезорганізації внутрішнього ядерного шару, тракції між сітківкою та склоподібним тілом, зменшення кількості шарів нейронів в ядерних шарах, а також зменшення чисельності гангліозних клітин), так і ділянки зі збереженою сітківкою. У 2-й групі на пізньому терміні спостереження сітківка мала майже нормальну будову.

**Висновки.** Передній і середній неінфекційний увеїт, що моделюється за допомогою кінської сироватки, викликає нейродегенеративні зміни в сітчастій оболонці, а при використанні нейропротектора (протягом 33–54 днів) явища нейродегенерації майже не були виявлені.

**Вступ.** Неінфекційні передні та середні увеїти є актуальною проблемою офтальмології, що переважають в процентному співвідношенні між усіма групами увеїтів, вражають в основному молодих людей та призводять до значного зниження гостри зору і інвалідизації [1, 2, 3].

Одними із серйозних ускладнень, що негативно впливають на гостроту зору та можуть призвести до інвалідизації, є набряк диска зорового нерву і макулярний набряк. Але причини цих ускладнень на сьогоднішній день не вивчені повністю [4]. Дані авторів коливаються в процентному співвідношенні цих ускладнень [5, 6].

В літературі вже є описані морфологічні зміни сітківки і зорового нерву при експериментальних увеїтах, але ці зміни можна пов'язати з дегенеративним впливом речовин, що вводили для моделювання увеїту [7, 8, 9]. Також цих даних недостатньо, що не дозволяє сформувати повну картину патологічних змін в сітківці.

Для лікування неінфекційних передніх та середніх увеїтів використовують загальну протизапальну терапію, глюкокортикостероїди (локально та системно), імунодепресанти, біологічну терапію, але немає даних

про використання нейропротекторних препаратів [2, 3, 10, 11, 12].

Один з найбільш відомих та вивчених у світі нейропротекторів є цитіколін [13]. В офтальмології він використовується при ураженнях зорового нерву різної етіології, насамперед глаукоми [14, 15, 16]. Але робота стосовно його використання при патології сітківки при передніх та середніх неінфекційних увеїтах немає.

**Мета.** Визначити морфологічні зміни сітківки за умов відтворення неінфекційного переднього та середнього увеїту, оцінити ефективність експериментальної нейропротекторної терапії цитіколіном.

#### Матеріали та методи

Експеримент було проведено на 40 кроликах породи шиншила, вагою від 2,5 до 3 кг, які знаходились в стандартних умовах віварію. Дослідних тварин поділили на дві групи:

1) контрольна (18 кроликів, 18 очей) – моделювався неінфекційний передній та середній увеїт (без експериментальної терапії);

2) основна (22 кролика, 22 ока) – на фоні модельованого увеїту отримували цитіколін («Фармак», Україна).

Тварин виводили з експерименту в два етапи:

1) на 8–13 добу: 20 кроликів (9 – контрольна група, 11 – основна група) від розвитку увеїту при зникненні симптомів активного увеїту, а саме: відсутності слезотечі, світлобоязні, ін'єкції, зникнення преципітатів, відсутності свіжих синехій та фібрину в передній камері, відсутності розширення судин райдужки та набряку райдужки, відсутності клітин у передній камері;

2) на 33 – 54 добу: 20 кроликів (9 – контрольна група, 11 – основна група) при нормалізації температури в проекції циліарного тіла, що свідчить про зникнення запального процесу [17]. В кожній групі проводились гістологічні дослідження (світлова мікроскопія).

Неінфекційний передній та середній увеїт моделювали за методикою, описаною О. Е. Дороховою із співавторами [18]. Спочатку проводили сенсibiliзацію організму шляхом введення стерильної нормальної кінської сироватки (BIOWEST SAS, France) в крайову вену вуха в кількості 1,0 мл протягом 5 днів з проміжками в 24 години. Через 10 діб інтравітреально в праве око вводили провокуючу дозу – 0,1 мл нормальної кінської сироватки, ліве око залишалося інтактним. Через добу після введення провокуючої дози розвивався запальний процес в судинній оболонці – передній та середній увеїт.

Кроликам контрольної групи експериментальну терапію цитіколіном не проводили, а кроликам основної групи щоденно вводили цитіколін по 0,2 мл внутрішньом'язово протягом всього терміну спостереження з першого дня розвитку запального процесу. Клінічний перебіг увеїту у тварин обох груп контролювався за допомогою офтальмоскопії та біомікроскопії.

Контроль перебігу експериментального увеїту проводили за ступенем виразності запального процесу. Ми користувались бальною системою, запропонованою О.Е. Дороховою зі співавторами. [19]. В залежності від тяжкості симптому, кожній змінній, що характеризує клінічну картину, було присвоєно певну кількість балів (від 0 до 2). Таким клінічним ознакам, як фібрин в передній камері та неможливість візуалізації склоподібного тіла (у зв'язку з увеїтом), при їх наявності, було присвоєно 2 бали – як показникам дуже важкого перебігу увеїту. Такі показники, як слезотеча, світлобоязнь, ін'єкція, набряк рогівки, преципітати, набряк райдужки, розширення судин райдужки, клітинна завесь в передній камері, гіпопійон, свіжі синехії, оцінювались в 1 бал [19].

Тварин виводили з експерименту через 8–13 діб та через 33–54 доби після розвитку увеїту шляхом повітряної емболії після попереднього введення тіопенталу натрію в дозі 50 мг/кг. Забирали очні яблука для проведення гістологічних досліджень, фіксували в 10% нейтральному формаліні, заливали в парафін. Виготовлені зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксиліном-

еозином. Всі гістоморфологічні дослідження проводили на базі лабораторії патоморфологічних і електронномікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Мікрофотографування препаратів проводили на мікроскопі Laboval-4, CarlZeiss, Jena на цифрову фотокамеру Canon Power Shot A 480 при зазначених в підписах до рисунків збільшеннях.

Статистичні методи дослідження не застосовувались.

Робота з експериментальними тваринами та виведення їх з експерименту здійснювалась згідно з правилами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) та за Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Проведення дослідження було схвалено біоетичним комітетом ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», протокол № 2 від 11.10.21 р., та проведено в рамках НДР «Вивчити ефективність нейропротекторної дії піримідинових нуклеотидів на гангліозні клітини сітківки і аксони зорового нерва у хворих на ендогенний передній увеїт», держреєстрація № 0119U101224, 2019-2021 р.

### Результати

На першу добу розвитку увеїту запалення у кроликів досягало від 7 до 12 балів (максимум 15 балів). На 5 добу – від 9 до 15 балів. Потім ознаки запалення поступово зменшувалися, і вже на 8–13 добу повністю зникали. На 33–54 добу офтальмоскопічно ознак запалення не було.

В результаті проведених досліджень встановлено, що в контрольній групі тварин при моделюванні неінфекційного переднього та середнього увеїту структура сітківки в цілому залишається збереженою, диференціюються її шари та окремі клітини в них. Через 8–13 діб після моделювання увеїту мало місце проникнення запальних клітин лімфоцитарного ряду зі склоподібного тіла безпосередньо всередину тканин сітчастого оболонки, зокрема до її внутрішнього ядерного шару (рис. 1 – див. 3 стор. обкладинки).

Разом з тим, поруч з мінімально зміненими ділянками (рис. 2 – див. 3 стор. обкладинки) визначалися ділянки сітківки з ознаками дистрофічних і деструктивних змін. Виявлені осередки набряку і дезорганізації внутрішнього ядерного шару, внаслідок чого не диференціювалася межа між ним і зовнішнім ядерним шаром, при цьому зовнішній сітчастий шар зовсім не визначався. Зустрічались ділянки сітківки з вираженими деструктивними змінами, де візуалізували зруйновані фоторецептори (рис. 3 – див. 3 стор. обкладинки).

В контрольній групі (без лікування) через 33–54 доби спостереження визначалося прогресування деструктивних процесів у сітчастій оболонці. Про це свідчила низка патологічних змін, у тому числі й раніше відсутніх, а саме поява тракцій між сітківкою та склоподібним тілом, поява субатрофії та атрофії,

зменшення кількості шарів нейронів в ядерних шарах, а також зменшення чисельності гангліозних клітин (рис. 4 – див. 3 стор. обкладинки).

Таким чином, у кроликів контрольної групи, що не отримували нейропротектор, відмічалось прогресування дегенеративних і деструктивних процесів у сітчастій оболонці у віддалені терміни спостереження. Проте зберігалися і ділянки сітчастої оболонки, що мали будову, близьку до нормальної.

На фоні експериментальної терапії нейропротектором цитіколіном, кількість клітин, інфільтруючих склоподібне тіло і сітчасту оболонку в їх різних ділянках, значно варіювало, були такі її ділянки, в яких клітини імунного захисту взагалі не розташовувались. Структура сітчастої оболонки видавалась майже не порушеною, в ній добре візуалізувались її шари (рецепторний, зовнішній і внутрішній ядерні, зовнішній і внутрішній сітчасті, гангліозних клітин і нервових волокон), ділянки дезорганізації шарів сітківки відсутні (рис. 5 – див. 3 стор. обкладинки). Спостерігали поодинокі гангліозні клітини сітківки з дистрофічними змінами (рис. 6 – див. 3 стор. обкладинки).

У кроликів основної групи (експериментальна терапія цитіколіном) на пізньому терміні спостереження сітківка мала майже нормальну будову. Поряд, тобто вже в склоподібному тілі, розташовувались без'ядерні залишки імунокомпетентних клітин, що некротизувалися (рис. 7 – див. 3 стор. обкладинки).

Таким чином, у кроликів, що не отримували цитіколін, на фоні переднього і середнього увеїту та знаходження великої кількості різних імунокомпетентних клітин виникали трофічні і метаболічні порушення в оці. Останні призводять до загибелі її нейронів і гліальних клітин, а також порушення природної шаруватості.

Застосування цитіколіну виражено гальмує дистрофічні та нейродегенеративні процеси в сітчастій оболонці, що встановлено на першому та другому тижнях перебігу запального процесу, а також через 55 днів від початку увеїту (в порівнянні з інтактними кролями з неінфекційним увеїтом).

### Обговорення

В ході нашого експерименту ми встановили, що запальний процес судинної оболонки супроводжується нейродегенеративними змінами в сітківці. Наші дані співвідносяться з результатами, отриманими при моделюванні увеоретиніту у мишей за допомогою міжфоторецепторного ретинол-зв'язуючого протеїну та було отримано значне ураження зовнішніх сегментів фоторецепторів та нервових волокон [20, 21]. Також є робота по моделюванню увеоретиніту на морських свинках, із застосуванням S-антигену сітківки, в якій отримано селективне ураження зовнішніх шарів сітківки [22]. Моделювання увеоретинітів проводилось за допомогою речовин, які викликають імунну відповідь саме на компонент сітківки, тож зрозуміло, що в сітківці повинні були розвинути дегенеративні зміни. На відміну від цих робіт, для імунізації ми засто-

совували кінську сироватку, яка не має прямого імунного впливу на сітківку та її компоненти. Саме тому отримані нами нейродегенеративні зміни в сітківці і зоровому нерві ми розглядаємо саме як ускладнення переднього та середнього увеїту, а не результат прямого впливу на сітківку.

Як показали наші дослідження, при моделюванні неінфекційного переднього та середнього увеїту в сітківці виникають дистрофічні і деструктивні зміни. Спостерігалися порушення гістоархітеконики сітківки, її поліморфноклітинна інфільтрація, осередки деструктивних змін з дисконфлексцією шарів, набряком, загибеллю нейронів. Виявлені зрушення обґрунтовують необхідність застосування нейропротекторних препаратів задля попередження або зменшення ушкодження сітківки за умов переднього та середнього увеїту.

На нашу думку, перспективним для профілактики ушкоджень сітківки при передньому та середньому неінфекційному увеїті було застосування цитіколіну. Препарат продемонстрував свою ефективність в експериментальних умовах при моделюванні токсичних уражень [23, 24]; у пацієнтів з вогнищевим та дисемінованим хоріоретинітом і невритом зорового нерва [25].

За даними різних дослідників, механізми ретинопротекторної дії цитіколіну можуть полягати в зменшенні набряку гангліонарного шару сітківки, зменшенні синтезу проапоптотичних білків і збільшенні синтезу антиапоптотичних білків [23]; участі у кількох метаболічних шляхах, включаючи гомеостаз фосфоліпідів, мітохондріальну динаміку, а також холінергічній та дофамінергічній нейротрансмісії [26]. Важливими є антиоксидантні, протизапальні властивості цитіколіну [27].

Ключовим ефектом може стати здатність препарату зменшувати набряк сітківки, виявлений в роботі Laksmi та співавторів [23]. За даними Pichi F. та співавторів, за умов увеїту прозапальні цитокини через Клокетів канал можуть потрапляти до сітківки і викликати її ушкодження, зокрема кістозний макулярний набряк [28]. Виразність набряку може залежати від активності запального процесу при увеїті [29]. В свою чергу, набряк істотним чином впливає на пластичні властивості сітківки і при досягненні критичних значень виникають її незворотні локальні пошкодження [30]. В нашому дослідженні таким механізмом можна пояснити появу ділянок дезорганізації і деструкції сітківки при експериментальному увеїті.

Як показали наші дослідження, застосування експериментальної терапії цитіколіном при відтворенні неінфекційного переднього та середнього увеїту зменшує ушкодження сітківки як на ранніх строках спостереження, так і у віддаленому періоді. Так, на пізньому терміні спостереження сітківка мала майже нормальну будову з мінімальними остаточними змінами. Це дозволяє вважати, що застосований нами у цих тварин нейропротектор вплинув на стан сітчастої оболонки

ока, що знаходилася майже два місяці в дуже несприятливих умовах перебігу увеїту. Звичайно, він не зміг повністю зупинити дистрофічні процеси в сітчастій оболонці, ініційовані в ній запальним процесом, що розгорнувся всередині ока, але сповільнив їх прогресування, а тим самим і перехід у нейродегенерацію.

**Заключення.** Неінфекційний передній та середній увеїт, змодельований за допомогою кінської сироватки, сприяє швидко прогресуючим нейродегенеративним змінам в сітчастій оболонці, що проявляються загибеллю нейронів і гліальних клітин, а також дезорганізацією гістоархітекtonіки сітківки.

Застосування нейропротектора (цитіколіну) при неінфекційному передньому та середньому увеїті попереджає порушення гістоархітекtonіки сітківки, зменшує дистрофічні зміни її клітин на ранніх (8–13 доба) та пізніх (53–54 доба) термінах перебігу експериментального увеїту.

### Література

1. **Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al.** A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(1):2-16.
2. **Prete M, Dammacco R, Fatone MC, Racanelli V.** Autoimmune uveitis: clinical, pathogenetic, and therapeutic features. *Clin Exp Med.* 2016 May;16(2):125-36.
3. **Burek-Michalska A, Turno-Kręcicka A.** Adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Adv Clin Exp Med.* 2020 Oct;29(10):1231-1236.
4. **Horai R, Caspi RR.** Microbiome and Autoimmune Uveitis. *Front Immunol.* 2019 Feb 19;10:232.
5. **Rodriguez A, Akova YA, Pedroza-Seres M, Foster CS.** Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27-associated uveitis. 1994;101(7):1267-74.
6. **Uy HS, Christen WG, Foster CS.** HLA-B27 associated uveitis and cystoids macular edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001;9(3):177-83.
7. **Klaska IP, Forrester JV.** Mouse models of autoimmune uveitis. *Curr Pharm Des.* 2015;21(18):2453-67.
8. **Wildner G, Diedrichs-Möhrling M.** Resolution of uveitis. *Semin Immunopathol.* 2019 Nov;41(6):727-36.
9. **Bowers CE, Calder VL, Greenwood J, Eskandarpour M.** Experimental Autoimmune Uveitis: An Intraocular Inflammatory Mouse Model. *J Vis Exp.* 2022 Jan 12;(179).
10. **Valdes LM, Sobrin L.** Uveitis Therapy: The Corticosteroid Options. *Drugs.* 2020 Jun;80(8):765-773.
11. **Knickelbein JE, Armbrust KR, Kim M, Sen HN, Nussenblatt RB.** Pharmacologic Treatment of Noninfectious Uveitis. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;242:231-268.
12. **Li B, Yang L, Bai F, Tong B, Liu X.** Indications and effects of biological agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Immunotherapy.* 2022 Aug;14(12):985-994.
13. **Secades JJ, Gareri P.** Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol.* 2022 Nov 30;75(s05):S1-S89.
14. **Jünemann AGM, Grieb P, Rejdak R.** Bedeutung von Citicolin bei der Glaukomerkrankung [The role of citicoline in glaucoma]. *Ophthalmologe.* 2021 May;118(5):439-448. German.
15. **Park CH, Kim YS, Noh HS, Cheon EW, Yang YA, Yoo JM et al.** Neuroprotective effect of citicoline against KA-induced neurotoxicity in the rat retina. *Exp Eye Res.* 2005;81:350-58.
16. **Park CH, Kim YS, Cheon EW, Noh HS, Cho CH, Chung IY et al.** Action of citicoline on rat retina in al expression of extracellular-signal-regulated kinase (ERK1/2). *Brain Res.* 2006;81:203-10.
17. **Dorokhova OE, Maltsev EV, Zborovska OV, Guanjun M.** Histomorphological condition of rabbit eye with induced anterior and intermediate non-infection uveitis with normalization of the ocular surface temperature. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;4:76–83.
18. **Dorokhova O., Zborovska O., Meng Guanjun.** Changes in temperature of the ocular surface in the projection of the ciliary body in the early stages of induced non-infectious uveitis in rabbits. *J.ophthalmol [in Ukrainian].* 2020;3:47-52.
19. **Dorokhova O E, Zborovska OV, Guanjun Meng.** Relationship of the ocular surface temperature with the clinical features of induced non-infectious anterior and intermediate uveitis in rabbits. *J.ophthalmol. [in Ukrainian].* 2020;6:38-43.
20. **Hankey DJ, Lightman SL, Baker D.** Interphotoreceptor retinoid binding protein peptide-induced uveitis in B10.RIII mice: characterization of disease parameters and immunomodulation. *Exp Eye Res.* 2001 Mar;72(3):341-50.
21. Ryan SJ. *Retina.* 5th Edition: Saunders; 2012. 2564 p.
22. **Forrester JV, Borthwick GM, McMenamin PG.** Ultrastructural pathology of S-antigen uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985 Sep;26(9):1281-92.
23. **Laksmi YA, Sidik M, Siregar NC, Nusanti S.** Neuroprotective Effects of Citicoline on Methanol-Intoxicated Retina Model in Rats. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2021 Nov;37(9):534-541.
24. **Nusanti S, Sari RI, Siregar NC, Sidik M.** The Effect of Citicoline on Ethambutol Optic Neuropathy: Histopathology and Immunohistochemistry Analysis of Retina Ganglion Cell Damage Level in Rat Model. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2022 Oct;38(8):584-589.
25. **Konovalova NV, Khramenko NI, Huzun OV, Kovtun AV.** Reabilitatsiia khvorykh na zadnii uveit preparatom Farmakson (tsytikolin) [in Ukrainian]. *Terapevtyka.* 2020;1(1):31–39.
26. **Oddone F, Rossetti L, Parravano M, Sbardella D, Coletta M, Ziccardi L, et al.** Citicoline in Ophthalmological Neurodegenerative Disease: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Mar 20;14(3):281.
27. **García-López C, García-López V, Matamoros JA, Fernández-Albarral JA, Salobrar-García E, de Hoz R et al.** The Role of Citicoline and Coenzyme Q10 in Retinal Pathology. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 7;24(6):5072. doi: 10.3390/ijms24065072.
28. **Pichi F, Neri P, Hay S, Parrulli S, Zicarelli F, Invernizzi A.** An en face swept source optical coherence tomography study of the vitreous in eyes with anterior uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2022 May;100(3):e820-e826.
29. **Santina A, Bousquet E, Somisetty S, Fogel-Levin M, Tsui E, Freund KB, Sarraf D.** Recurrent anterior uveitis associated with major fluctuation in choroidal thickness in a patient with pachychoroid disorder. *Retin Cases Brief Rep.* 2024 Sep 1;18(5):562-565.
30. **Peretiahina D, Shakun K, Ulianov V, Ulianova N.** The Role of Retinal Plasticity in the Formation of Irreversible Retinal Deformations in Age-Related Macular Degeneration. *Curr Eye Res.* 2022 Jul;47(7):1043-1049.

**Відомості про авторів та розкриття інформації**

**Автор листування:** Горянова І. С. – li--na@ukr.net

**Внесок кожного автора в роботу.** Автори підтверджують такий внесок у роботу: концепція та дизайн дослідження – ОВ, ОЕ; збір даних та аналіз – ІС, ОВ, ОЕ; гістопатологічне дослідження – ІС, ЕВ; підготовка рукопису – ІС, ОВ, ЕВ, ОЕ. Усі автори проаналізували результати та затвердили остаточний варіант рукопису.

**Заява про етичні норми.** Робота з експериментальними тваринами та виведення їх з експерименту здійснювались згідно з правилами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових

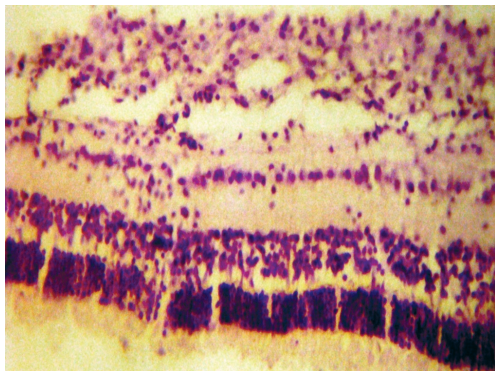
цілей» (Страсбург, 1986 р.) та за Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Проведення дослідження було схвалено біоетичним комітетом ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», протокол № 2 від 11.10.21 р.

**Відмови від відповідальності:** висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційними позиціями установи.

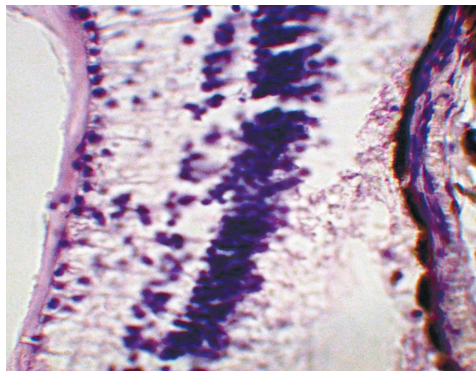
**Джерела підтримки:** відсутні.

**Конфлікт інтересів.** Автори свідчать про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

Надійшла 15.07.2024



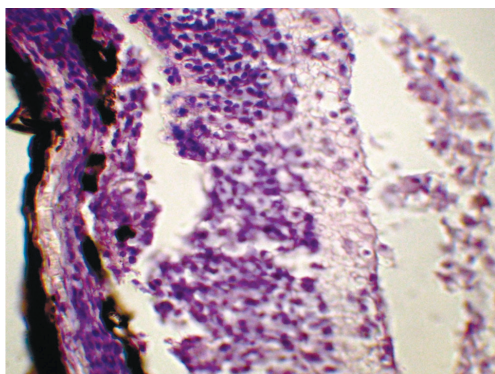
1



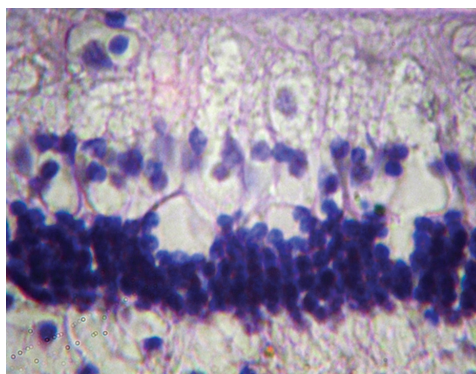
2

**Рис. 1.** Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, 11-та доба спостереження. Лімфоцитарна інфільтрація внутрішніх шарів сітківки хворого ока. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 160 $\times$ .

**Рис. 2.** Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, 11-та доба спостереження. Гістоархітектоніка сітківки збережена, поодинокі клітини лімфоцитарного ряду в товщі сітківки. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 280 $\times$ .



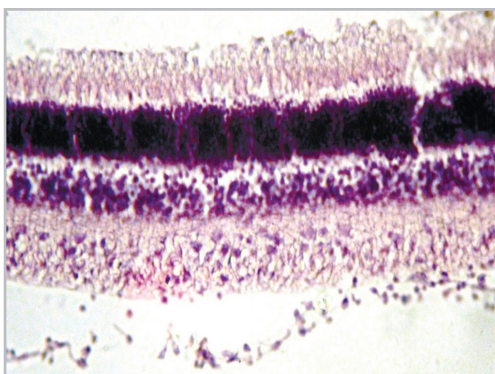
3



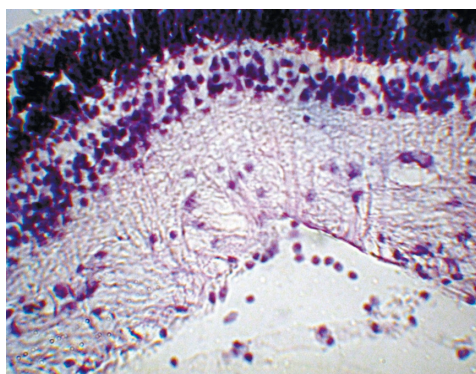
4

**Рис. 3.** Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, 11-та доба спостереження. Деструктивні зміни в сітківці. Конгломерат з клітин зовнішнього і внутрішнього ядерних шарів; відсутність шару фоторецепторів. Лімфоцитарна інфільтрація склоподібного тіла. Судинна оболонка розширена і інфільтрована лімфоцитами. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 280 $\times$ .

**Рис. 4.** Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, 50-та доба спостереження. Ділянка субатрофованої сітківки з 1–2 шарами нейронів у внутрішньому та 4–5 шарами нейронів у зовнішньому ядерних шарах та деструктивно зміненою гангліозною клітиною. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 640 $\times$ .



5

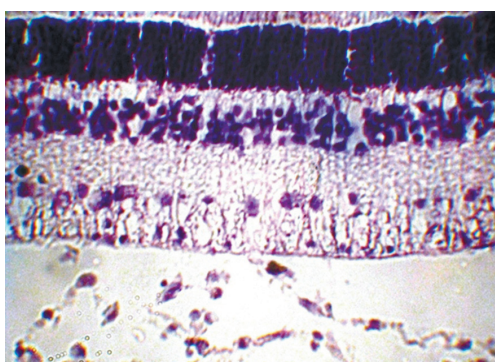


6

**Рис. 5.** Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом на фоні експериментальної терапії цитіколіном, 8-ма доба спостереження. Поліморфно клітинна інфільтрація склоподібного тіла і окремих ділянок сітківки. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 160 $\times$ .

**Рис. 6.** Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом на фоні експериментальної терапії цитіколіном, 13-та доба спостереження. Гангліонарна клітина з ознаками вакуолізації цитоплазми і деформованим ядром. Круглоклітинна інфільтрація склоподібного тіла і окремих ділянок сітківки. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 280 $\times$ .

**Рис. 7.** Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом на фоні експериментальної терапії цитіколіном, 54-та доба спостереження. Сітківка нормальної будови, в склоподібному тілі без'ядерні фрагменти імунокомпетентних клітин. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 280 $\times$ .



7