

Морфометричний аналіз стану структурних елементів сітчастої оболонки очей кролика при експериментальному цукровому діабеті

Дорохова О. Е., канд. мед. наук; Самойленко Л. І., молодш. наук. співроб.;
Мальцев Е. В., д-р мед. наук, професор; Зборовська О. В., д-р мед. наук, професор

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», Одеса (Україна)

Morphometric analysis of retinal structural components in rabbits in experimental diabetes mellitus

Dorokhova O.E., Samoilenko L.I., Maltsev E.V., Zborovska O.V.

SI "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Odessa (Ukraine)

Резюме

Мета. провести морфометричний аналіз стану структурних елементів сітківки очей кролика при експериментальному цукровому діабеті (ЦД) для отримання цифрових показників можливих нейродегенеративних змін цієї оболонки ока, необхідних для порівняння з сітківками тварин інших видів з цією же хворобою.

Матеріал і методи. На архівних гістологічних зрізах, пофарбованих гематоксилін-еозином, очей кроликів шинишля, хворих цукровим діабетом (ЦД) до 16–17 тижнів (11 кроликів, 11 очей) та здорових тварин (4 кролика, 4 ока), вимірювалася загальна товщина сітківки в мікрометрах (мкм), потім товщина таких її шарів, як шар фоторецепторів, зовнішній ядерний, зовнішній сітчастий, внутрішній ядерний, внутрішній сітчастий, гангліозних клітин та нервових волокон. Підраховували візуально кількість рядів нейронів в обох ядерних шарах. Шари сітківки вимірювалися за допомогою окуляр-мікрометра.

Результати. Товщина (середнє значення з його помилкою) сітківки ока здорового контрольного кролика складає $110,6 \pm 3,77$ мкм, а хворого ЦД $111,0 \pm 2,33$ мкм. Товщина окремих її шарів становить: шару фоторецепторів здорового кролика – $27,8 \pm 2,11$ мкм, а при ЦД – $21,9 \pm 1,30$ мкм; зовнішнього ядерного шару у здорового кролика – $28,4 \pm 0,97$ мкм, а при ЦД – $11,0 \pm 0,60$ мкм; зовнішнього сітчастого шару у здорового кролика – $8,1 \pm 1,37$ мкм, а при ЦД – $27,8 \pm 0,85$ мкм; внутрішнього ядерного шару у здорового кролика – $13,8 \pm 0,99$ мкм, а при ЦД – $6,1 \pm 0,61$ мкм; внутрішнього сітчастого шару у здорового кролика – $16,0 \pm 1,05$ мкм, а при ЦД – $18,3 \pm 0,65$ мкм; гангліозних клітин та нервових волокон у здорового кролика – $16,5 \pm 1,04$ мкм, а при ЦД – $25,8 \pm 0,64$ мкм. Кількість рядів нейронів у зовнішньому ядерному шарі у здорового кролика $6,94 \pm 0,17$, а при ЦД $1,96 \pm 0,10$. Кількість рядів нейронів у внутрішньому ядерному шарі у здорового кролика $3,03 \pm 0,09$, а при ЦД $1,57 \pm 0,05$. Очевидно, що в сітківці кролика мають місце виражені ознаки нейродегенерації.

Висновок. Мікроскопічна картина сітківки ока кролика з цукровим діабетом протягом 16–17 тижнів та кількісні підрахунки товщини її окремих шарів, а також кількості рядів нейронів в ядерних шарах свідчать, що використана модель цукрового діабету може рахуватися як зручна для гістологічного вивчення нейродегенеративних змін цієї оболонки з використанням оглядових методів фарбування препаратів (гематоксилін-еозин).

Ключові слова: діабетична ретинопатія, цукровий діабет, сітківка, морфометрія, нейродегенерація.

Abstract

Purpose. To perform morphometric analysis of retinal structural components in rabbits in experimental diabetes mellitus (DM) in an attempt to digitize possible retinal neuro-

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202648389>

UDC: 617.735-002.152:616.379-008.64-092.9

Corresponding author: Dorokhova O.E., Department of Ocular Inflammatory Disease, SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 49/51 Frantsuzkyi Bulvar, Odessa 65061, Ukraine. E-mail: dorochovaa@gmail.com

Received 2026-03-15

Accepted 2026-06-24

Cite this article as: Dorokhova OE, Samoilenko LI, Maltsev EV, Zborovska OV. Morphometric analysis of retinal structural components in rabbits in experimental diabetes mellitus. Ukr. j. ophthalmol. 2026;4:83-89.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

Dorokhova O.E., Samoilenko L.I., Maltsev E.V., Zborovska O.V., 2026

degenerative changes for comparison with other species with induced DM.

Material and Methods: Stained hematoxylin and eosin histological sections from 19 eyes of 19 Chinchilla rabbits were retrospectively reviewed. Of the 19 eyes, 11 were from 11 rabbits at 16–17-week diabetes duration, and 4 were from 4 healthy rabbits. Total retinal thickness was measured in micrometers, and thicknesses of the following layers were measured in the neurosensory retina: the photoreceptor layer (PRL), outer nuclear layer (ONL), outer plexiform layer (OPL), inner nuclear layer (INL), inner plexiform layer (IPL), and ganglion cell layer (GCL)/ nerve fiber layer (NFL). The numbers of nuclear rows in both nuclear layers were calculated visually. An eyepiece micrometer was used to perform retinal layer thickness measurements.

Results. Total retinal thickness (mean $\pm$ standard error of mean) was $110.6 \pm 3.77 \mu\text{m}$ for healthy animals versus $111.0 \pm 2.33 \mu\text{m}$ for diabetic animals; PRL thickness, $27.8 \pm 2.11 \mu\text{m}$ versus $21.9 \pm 1.30 \mu\text{m}$; ONL thickness, $28.4 \pm 0.97 \mu\text{m}$ versus $11.0 \pm 0.60 \mu\text{m}$; OPL thickness, $8.1 \pm 1.37 \mu\text{m}$ versus

$27.8 \pm 0.85 \mu\text{m}$; INL thickness, $13.8 \pm 0.99 \mu\text{m}$ versus $6.1 \pm 0.61 \mu\text{m}$; OPL thickness, $16.0 \pm 1.05 \mu\text{m}$ versus $18.3 \pm 0.65 \mu\text{m}$; and GCL/NFL thickness, $16.5 \pm 1.04 \mu\text{m}$ versus $25.8 \pm 0.64 \mu\text{m}$, respectively. The number of nuclear rows in the ONL was 6.94 ± 0.17 for healthy animals versus 1.96 ± 0.10 for diabetic animals. The number of nuclear rows in the INL was 3.03 ± 0.09 for healthy animals versus 1.57 ± 0.05 for diabetic animals. Obviously, the retina of diabetic rabbits showed pronounced signs of neurodegeneration.

Conclusion. Microscopic pictures of retinal sections of and the estimated thicknesses of individual retinal layers and numbers of nuclear rows in the ONL and INL from, diabetic rabbits at 16–17-week diabetes duration indicate that the dithizone-induced diabetes rabbit model used may be considered suitable for histological (hematoxylin and eosin) evaluation of retinal degenerative changes.

Keywords: choroid, choriocapillaries, retina, photoreceptor cells, optic nerve, chronic alcohol intoxication, ultrastructure.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є однією з ключових проблем громадського здоров'я та належить до найпоширеніших хронічних захворювань у світі, асоційованих із передчасною смертністю та інвалідністю. За останні десятиріччя його тягар суттєво зріс, що дозволяє розглядати його як глобальну епідемію. Наразі близько 588,7 млн дорослого населення мають діагноз ЦД. За відсутності змін прогнозується, що до 2050 року кількість таких осіб сягне 582,5 млн. Це, в свою чергу, збільшить кількість пацієнтів з ускладненням цукрового діабету у вигляді діабетичної ретинопатії (ДР) у однієї третини цих осіб [1, 2, 3, 4].

Відомо, що у хворих з ЦД 1-го типу ДР може розвинутися вже через 3–5 років після появи у них діабету [5]. В роботі 2021 року показано, що серед осіб із цукровим діабетом глобальна поширеність становить 22,27% для ДР, 6,17% для ДР, що загрожує зору, та 4,07% для клінічно значущого макулярного набряку. У 2020 році кількість дорослих у всьому світі з ДР, ДР, що загрожує зору, та з клінічно значущим макулярним набряком оцінювалася у 103,12 мільйона, 28,54 мільйона та 18,83 мільйона відповідно. Очікується, що до 2045 року ці показники зростуть до 160,50 мільйона, 44,82 мільйона та 28,61 мільйона відповідно [6].

Ризик розвитку ДР вище за наявності діабетичної нефропатії і ангиопатії нижніх кінцівок, що часто трапляється [4]. Не слід забувати і про те, що сліпота у хворих на ЦД настає значно частіше, ніж в загальній популяції. Причиною цього є розвиток у них проліферативної ДР, що супроводжується неоваскуляризацією у вітреоретинальну порожнину. Це призводить до крововиливів у скловидне тіло, неоваскулярної глаукоми і тракційного відшарування сітківки, що може закінчитися втратою зору [7]. Іншим, відносно пізнім, проявом ЦД, що також веде до сліпоти, являється діабетичний

набряк макули [8]. В цілому зрозуміло, що актуальність проблеми ДР очевидна, оскільки, як і раніше, «діабет є головною причиною настання сліпоти у пацієнтів у віці старше 65 років» [9]. Світова література по цьому важливому питанню офтальмології доступна вітчизняним читачам і в монографічній формі [9, 10].

До усього, що було сказано вище, треба додати, що Україна, на жаль, не є виключенням серед інших країн світу по рівню захворювання ЦД її населення. У 2021 році в нашій державі нараховувалося 2,3 мільйона осіб з ЦД, причому частка пацієнтів з ЦД 2-го типу становила до 95 відсотків. Як вказують ці автори, для виявлення ДР у таких хворих вже застосовується штучний інтелект [11], а діабетична ретинопатія зв'язана з поліморфізмом rs1927911 гена TLR4 [12].

Традиційне уявлення про діабетичну ретинопатію як про суто мікроваскулярне ускладнення цукрового діабету за останні роки зазнало суттєвої трансформації [13, 14]. Сучасні фундаментальні та клінічні дослідження дозволяють класифікувати ДР як складне нейроваскулярне порушення, при якому нейродегенерація сітківки відіграє роль первинної ланки патогенезу, що часто передує видимим судинним змінам [15, 16].

Нейродегенеративний процес при ЦД характеризується раннім апоптозом клітин сітківки та змінами гліальних клітин, такими як підвищена реактивність та дисфункціональність мікрогліальних, астроцитарних та клітин Мюллера [17, 18, 19]. Клінічне значення нейродегенеративних змін полягає в тому, що вони тісно корелюють із функціональними порушеннями зору – зниженням контрастної чутливості, порушенням кольоросприйняття та змінами на електроретинограмі – ще до появи діабетичної ретинопатії [20, 21, 22].

Методи лікування діабетичної ретинопатії (ДР) розробляються з використанням різних видів лабо-

раторних тварин. Тому морфометричні дослідження структур сітківки у різних видів лабораторних тварин з ЦД дозволять визначити, в яких тварин нейродегенеративні зміни проявляються найбільш виражено, що обґрунтує їх доцільність для експериментального вивчення та розробки методів лікування і профілактики ДР. Це може стати ключовим стратегічним рішенням для запобігання незворотній втраті зору на доклінічних стадіях захворювання.

Раніше нами вже проведені морфометричні дослідження стану основних нервових елементів сітківки на щурах та мишах [23, 24].

Мета: провести морфометричний аналіз стану структурних елементів сітківки очей кролика при експериментальному цукровому діабеті для отримання цифрових показників можливих нейродегенеративних змін цієї оболонки ока, необхідних для порівняння з сітківками тварин інших видів з цієї ж хворобою.

Матеріал та методи

Проведено ретроспективний аналіз архівних препаратів 15 очей 15 кроликів породи шиншила з лабораторії патологічної анатомії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», хворих на ЦД протягом 16–17 тижнів (11 кроликів, 11 очей) та здорових контрольних тварин (4 кролика, 4 ока). У кроликів ЦД індукували шляхом внутрішньовенного введення розчину дітizonу в істинній дозі 35 мг/кг. Гістологічні препарати завтовшки 5 мкм були забарвлені гематоксилін-еозином. Препарати вивчалися під мікроскопом Laboval-4 (Karl Zeiss, Jena), при необхідності фотографувалися на цифрову камеру Canon PowerShot A480. Шари сітківки вимірювалися за допомогою окуляр-мікрометра.

Для морфометричних підрахунків ці препарати раніше ніким не використовувалися. Нами для виконання саме цих підрахунків була застосована гістологічна методика із використанням окуляр-мікрометра, ціна ділення якого визначалася за допомогою об'єкт-мікрометра при заданому збільшенні, об'єктив 40, окуляр 7 (об. 40, ок. 7) та об'єктив 40, окуляр 16 (об. 40, ок. 16) вказаного вище мікроскопа у напрямку ззовні в середину сітківки. Вимірювалася в мікрометрах загальна товщина сітківки, потім, в сенсорній її частині, окремо вимірювалася товщина таких шарів, як шар фоторецепторів, зовнішній ядерний, зовнішній сітчастий, внутрішній ядерний, внутрішній сітчастий, та гангліозних клітин разом з нервовими волокнами. Підраховували візуально кількість рядів нейронів в обох ядерних шарах.

Отримані в результаті вимірів дані оброблялися на комп'ютері за програмою «JASP». Для кожної вибірки обчислювали її середнє значення (М), а також його стандартну похибку (m), довірчий інтервал (95% ДІ) і значущість відмінностей досліджуваних показників сітківки при ЦД порівняно з очима здорових тварин.

Рівень значущості різниці між середніми показниками – (р) визначався за критерієм Стьюдента і враховувався значущим при $p < 0,05$. Крім того, окремо було підраховано, який відсоток кожний із шарів сітківки складає від її загальної товщини.

Результати

З видових особливостей будови сітківки нормального ока кролика слід відзначити наявність в неї двох м'якотних шнурів (назального та темпорального), що мають власні кровоносні судини на відміну від іншої сітківки, де вони відсутні. Відсутня в сітківці і макула, функцію якої виконує зорова смужка, що розташована під диском зорового нерва. В оці кролика породи шиншила пігментний епітелій містить гранули меланіну. Це головні відзнаки будови сітківки кролика, а в цілому вона типова для ссавців.

Сітківка ока здорового кролика представлена на рисунку 1 (див. 3 стор. обкладинки).

При ЦД структура сітківки кролика має мікроскопічну будову, що відрізняється від нормальної тим, що в неї одночасно в одному і тому ж оці присутні: а) ділянки з нормальною будовою, типовою для цієї оболонки ока; б) атрофовані, тобто різко стоншені фрагменти всієї товщини сітківки або якогось з її шарів; в) локальне стовщення якогось з шарів сітківки; г) в сітківці присутні різні патологічно змінені клітини. Словом, нам залишається тільки ще раз підтвердити існування (на мікроскопічному рівні) тих відомих особливостей структурної перебудови сітківки, що трапляються з нею внаслідок розвитку змін, викликаних цукровим діабетом, тобто діабетичною ретинопатією.

Власне кажучи, процеси нейродегенерації в сітківці кролика при дітizonовій моделі ЦД не просто мають місце, але й носять дуже виражений характер. Стверджувати це нам дозволяють численні факти, які ми не могли не відмічати при неминучому перегляді гістологічних препаратів зрізів очей експериментальних тварин, виконуючи їх морфометричні виміри. В якості цих фактів перерахуємо як головні деякі:

- порушення чітко вираженої в нормі пошарової будови сітківки;
- хвилястість рельєфу її внутрішньої поверхні;
- атрофічні зміни сітківки, в тому числі нерідка локальна відсутність шару фоторецепторів;
- часта відсутність клітин пігментного епітелію;
- переміщення клітин з зовнішнього ядерного шару в шар фоторецепторів;
- перемішування нейронів обох ядерних шарів між собою завдяки локальній відсутності зовнішнього сітчастого шару;
- лізис та вакуолізація багатьох клітин гангліозного шару;
- наявність фрагментів нейронів, що зазнали дегенеративних змін, в ядерних шарах сітківки;
- ділянки гліоза сітківки;

але, що особливо цікаво, це присутність ділянок сітківки, що мають нормальну чи дуже близьку до неї структуру.

Враховуючи такі зміни сітківки кролика при ЦД, що легко реєструються при звичайній мікроскопії, зрозуміло, що результати морфометричних вимірів просто не можуть не показати змін таких показників, як товщина різних шарів сітківки та кількість рядів нейронів в її ядерних шарах.

Викладене вище ілюструється рисунками 2–5 (див 3 стор. обкладинки). При цьому навіть на перший погляд помітно, що структура сітківки кролика при ЦД давніше 16–17 тижнів демонструє її численні порушення. Вони різноманітні, мають як кількісний, так і якісний характер.

При цьому фрагменти, що зображені на рисунках 2 та 3, ще легко розпізнати як сітківку по її, перш за все, поширеній будові, а патологічні зміни носять кількісний характер і вказані в підписах під рисунками. Щодо рисунків 4 і особливо 5 можна зазначити, що взагалі мало що залишилося від типової будови сітківки. Так, на рисунку 4 ще можливо побачити 2–3 ряди нейронів,

що збереглися на місці обох ядерних шарів, а на рисунку 5 – це гангліозні клітини залишку зорової смужки.

Порівняльна оцінка морфометричних даних шарів сітчастої оболонки у здорових та хворих на ЦД кролів представлена в таблиці 1 та рисунку 6.

Стосовно вимірювання безпосередньо товщини сітківки та шарів, що її складають у здорових кроликів, встановлено такі показники. Товщина цієї оболонки ока кролика становить $110,6 \pm 3,77$ мкм (95% ДІ: 103,06–118,14 мкм). Товщина шару фоторецепторів становить $27,8 \pm 2,11$ мкм (95% ДІ: 23,6–31,9). Товщина зовнішнього ядерного шару – $28,4 \pm 0,97$ мкм (95% ДІ: 26,5–30,3); у цьому шарі у кролика визначається $6,94 \pm 0,17$ рядів нейронів (95% ДІ: 6,61–7,27). Товщина зовнішнього сітчастого шару становить $8,1 \pm 1,37$ мкм (95% ДІ: 5,4–10,8). Внутрішній ядерний шар має товщину $13,8 \pm 0,99$ мкм (95% ДІ: 11,9–15,7) і містить меншу кількість рядів нейронів порівняно із зовнішнім – $3,03 \pm 0,09$ (95% ДІ: 2,86–3,20). Внутрішній сітчастий шар є товщим за зовнішній і становить $16,0 \pm 1,05$ мкм (95% ДІ: 13,9–18,1). Товщина шару гангліозних клітин і шару нервових волокон становить $16,5 \pm 1,04$ мкм

Таблиця 1. Порівняльна оцінка морфометричних даних шарів сітчастої оболонки у здорових кроликів і хворих на цукровий діабет протягом 16–17 тижнів

Шари сітківки	Товщина шарів сітківки (мкм), $M \pm m$		95% ДІ контроль	95% ДІ група з ЦД
	Контрольна група тварин, n = 4	Тварини з діабетом, n = 11		
Фоторецепторний	$27,8 \pm 2,11$	$21,9 \pm 1,30^*$	23,6 - 31,9	19,4 - 24,5
Зовнішній ядерний	$28,4 \pm 0,97$	$11,1 \pm 0,60^*$	26,5 - 30,3	9,9 - 12,3
Зовнішній сітчастий	$8,1 \pm 1,37$	$27,8 \pm 0,85^*$	5,4 - 10,8	26,1 - 29,5
Внутрішній ядерний	$13,8 \pm 0,99$	$6,1 \pm 0,61^*$	11,9 - 15,7	4,9 - 7,3
Внутрішній сітчастий	$16,0 \pm 1,05$	$18,3 \pm 0,65$	13,9 - 18,1	17,0 - 19,6
Гангліозних клітин та нервових волокон	$16,5 \pm 1,04$	$25,8 \pm 0,64^*$	14,5 - 18,6	24,6 - 27,1

Примітки: * статистично значуща різниця між контрольною групою та групою з цукровим діабетом; n – кількість кроликів (очей); M – середнє значення показника; m – помилка значення середнього показника; ДІ – довірчий інтервал; ЦД – цукровий діабет.

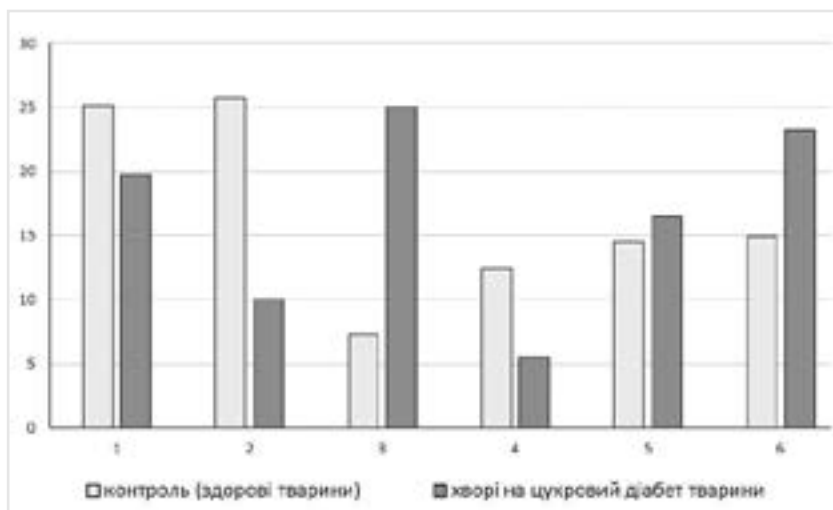


Рис. 6. Товщина окремих шарів сітчастої оболонки ока здорових та хворих на цукровий діабет кроликів у відсотках від її загальної товщини.

1 – шар фоторецепторів;
2 – зовнішній ядерний шар;
3 – зовнішній сітчастий шар;
4 – внутрішній ядерний шар;
5 – внутрішній сітчастий шар;
6 – спільна товщина шарів гангліозних клітин та нервових волокон.

(95% ДІ: 14,5–18,6). Зрозуміло, наведені показники, що стосуються статистичних параметрів нормальної сітківки ока кролика, навряд чи доцільно просто використовувати, не замислюючись, для порівняння їх з аналогічними параметрами очей кроликів, що хворіють на ЦД впродовж 16–17 тижнів. Адже у останніх вже розвиваються у сітківці якісні структурні відзнаки від очей здорових кроликів, що були викладені вище. Але така інформація корисна в пізнавальному плані, наприклад, для порівняння з сітківками інших представників ссавців. І це, вже не кажучи про необхідність порівняння з нормальним структурним станом сітківки його змін, що розвиваються при цукровому діабеті.

Результати вимірювань товщини сітчастої оболонки та її окремих шарів очей кроликів, що хворіли на ДР при ЦД давніші 16–17 тижнів (мікрофотографії гістологічних препаратів таких очей приведені нами на рисунках 2–5), продемонстрували наступні цифрові показники.

Товщина цієї оболонки становить $111,0 \pm 2,33$ мкм (95% ДІ: 106,34–115,66). Товщина шару фоторецепторів – $21,9 \pm 1,30$ мкм (95% ДІ: 19,4–24,5). Товщина зовнішнього ядерного шару становить $11,1 \pm 0,60$ мкм (95% ДІ: 9,9–12,3); у цьому шарі у кролика визначається $1,96 \pm 0,10$ рядів нейронів (95% ДІ: 1,75–2,16). Товщина зовнішнього сітчастого шару становить $27,8 \pm 0,85$ мкм (95% ДІ: 26,1–29,5). Це сталося завдяки тому, що у багатьох місцях сітківки обидва ядерних шари злилися один з одним та їх нейрони зсунулися у зовнішній сітчастий шар, який і виявився, таким чином, навіть ширшим за внутрішній сітчастий шар. У внутрішньому ядерному шарі, товщина якого становить $6,1 \pm 0,61$ мкм (95% ДІ: 4,9–7,3), визначається менша кількість рядів нейронів порівняно із зовнішнім. У ньому розташовано $1,57 \pm 0,05$ (95% ДІ: 1,46–1,68). Внутрішній сітчастий шар є більш вузьким за зовнішній і становить $18,3 \pm 0,65$ мкм (95% ДІ: 17,0–19,5). Тут обов'язково треба відмітити, що даний шар сітківки це єдина її структурна складова частина, товщина якої демонструє лише тенденцію до розширення (зростання), тому що в цьому випадку значення $p > 0,05$. Всі інші зміни як товщини шарів сітківки, так і кількості рядів нейронів статистично значущі. Шари гангліозних клітин і нервових волокон мають спільну товщину $25,8 \pm 0,64$ мкм (95% ДІ: 24,6–27,1).

До вищевказаного необхідно додати, що, крім даних про абсолютну товщину шарів сітківки в мікрометрах, корисна також інша інформація. А саме: який відсоток від загальної товщини сітківки ока кролика займає кожний з її шарів (наприклад, для порівняння з сітківками інших видів тварин) (рис. 6). Стосовно шару фоторецепторів, в сітківці здорової тварини він займає 25,14% її товщини (в сітківці кроликів хворих на ЦД – 19,73%). Товщина зовнішнього ядерного шару у нормальної тварини складає 25,68%, а при ЦД – 10,0% (це вказує на те, що він став тоншим в 2,5 раза, а саме: з $28,4 \pm 0,97$ мкм у здорової тварини до $11,1 \pm 0,60$ мкм у хворої на ЦД). Зо-

внішній сітчастий шар складає усього 7,32% товщини сітківки здорових тварин, але вже досягає 25,05% товщини сітківки ока у хворих на ЦД (стовщується більше ніж у три рази завдяки набряку та переміщенню в нього нейронів). При цьому внутрішній ядерний шар займає 12,48% товщини сітківки у здорового кролика, та лише 5,49% у хворого на ЦД. Товщина внутрішнього сітчастого шару сітківки ока здорового кролика 14,47% від її загальної товщини та 16,49% у хворого на ЦД. Спільна товщина шарів гангліозних клітин та нервових волокон сітківки здорових кроликів складає 14,92%, а у хворих на ЦД вона досягає 23,24%.

Досить навіть побіжного погляду на рисунок 6, щоб переконатися в тому, що саме модель ЦД у кролика супроводжується вираженими змінами з боку сітківки у вигляді ДР через достатньо нетривалий час розвитку ускладнення названої хвороби, що вивчається. До обговорення цього явища ми і звернемося в заключній частині даної статті, також як і до обговорення можливої причини його виникнення.

Обговорення

Викладені вище відомості дозволяють однозначно констатувати, що в очах саме кроликів розвиваються чітко виражені зміни структури сітківки, що вказують на розвиток з її боку ДР. А саме: втрата в одних її ділянках типової поширеної будови цієї оболонки ока, розвиток гліозу (за рахунок астроцитарних клітин) в других, зменшення кількості рядів нейронів ядерних шарів в третіх, та інших, що були детальніше описані вище, патологічних змін. При цьому морфометричні зміни стосуються товщини всіх її шарів, вони різко та статистично значуще виражені, окрім потовщення внутрішнього сітчастого шару.

Така особливість моделювання ДР на сітківці кролика особливо виділяється на тлі стану сітківки очей щурів та мишей. У щурів, що мають, як відомо [25, 26], високий рівень регенерації бета-клітин підшлункової залози, морфометричних порушень з боку сітківки не було встановлено [23]. У мишей з ЦД, навіть при більш довготривалому, ніж у кролика та щура, терміну спостереження (до півроку), достовірні зміни товщини внутрішніх шарів сітківки в бік збільшення за рахунок їх набряку мали місце, але вираженої нейродегенерації не було встановлено [24]. Нам здається цілком можливим пояснити таку рису кролика, як значна схильність до нейродегенерації структур сітківки, особливостями кровопостачання у нього цієї оболонки ока. На відміну від очей щурів та мишей, що мають добре кровопостачання внутрішніх шарів сітківки за рахунок судин, в них же розташованих, в сітківці кролика таких судин не існує. Кровоносні судини, навіть великого калібру, які легко побачити на гістологічних зрізах сітківки кролика, локалізовані в назальному та темпоральному мозкових променях («medullary rays»), трофічні потреби яких вони і забезпечують [27]. Така особливість кровопостачання і робить сітківку кролика значно

більш чутливою до стресових впливів на неї. Патологічні механізми нейродегенерації включають дефіцит нейротрофічних факторів, таких як BDNF, виражений оксидативний стрес, надмірна експресія ренін-ангіотензинової системи, а також порушення обміну глутамату, що призводить до ексайтотоксичності та подальшої загибелі [28, 29, 30].

Що ж стосується стоншення шарів фоторецепторів та зовнішнього ядерного, то вже добре відомо, що смерть фоторецепторних клітин (шляхом апоптозування) взагалі є показником захворювання та старіння сітківки [31].

Отримані в нашому дослідженні результати корелюють з іншими дослідженнями, з яких відомо, що нейродегенеративні зміни в сітківці відбуваються рано, навіть попереджають розвиток діабетичної ретинопатії, що підтверджується витонченням шару нервових волокон сітківки та внутрішнього плексиформного шару, та шару гангліозних клітин зафіксованого за допомогою оптичної когерентної томографії (ОКТ) [20, 32, 33].

Особливу увагу привертає роль нейрозапалення у розвитку діабетичної ретинопатії [34, 35]. Оскільки гліальні клітини Мюллера є значним джерелом численних факторів, включаючи модулятори запалення, це свідчить про те, що активація гліальних клітин сітківки може відігравати ранню роль у виникненні запального процесу, відповідального за пошкодження сітківки на пізніх стадіях захворювання. Повідомлялося про підвищений рівень різних запальних цитокінів – інтерлейкіну-1 бета (IL-1 β), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-8 (IL-8), фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α), моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (MCP-1) – у тканинах очей у пацієнтів з непроліферативною ДР [36]. В нашому дослідженні ми отримали витончення внутрішнього ядерного слою майже в два рази відносно норми. А як відомо, ядра Мюллерових клітин знаходяться саме в ньому. Це нам дає підставу запідозрити, що на ранньому терміні розвитку діабетичної ретинопатії у кроликів відбувається ураження глії з розвитком нейрозапалення, що ще сильніше провокує нейродегенеративні зміни. Можливе нейрозапалення на моделі ДР у кроликів потребує подальшого дослідження та може виявитися досить перспективним в контексті пошуку медикаментозної корекції нейрозапалення при ДР.

Таким чином, мікроскопічна картина сітківки ока кролика з цукровим діабетом протягом 16–17 тижнів та кількісні підрахунки товщини її окремих шарів, а також кількості рядів нейронів в ядерних шарах свідчать, що дітизонова модель цукрового діабету може вважатися зручною для гістологічного вивчення нейродегенеративних змін цієї оболонки з використанням оглядових методів фарбування препаратів (гематоксилін-еозин)

Авторський внесок

Всі автори відповідають критеріям авторства, засвідчують, що кожен автор брав значну участь у написанні роботи, включаючи участь в опрацюванні концепції, проектування, аналізу, написанні та ревізії статті, та кожен автор відповідає за її зміст. Усі автори проаналізували результати та схвалили остаточний варіант рукопису.

Фінансування

Стаття є частиною науково-дослідної роботи за темою «Розробити заходи щодо раннього виявлення, імунокорекції та реабілітації хворих на туберкульоз ока, цукровий діабет, ішемічну нейропатію в умовах воєнного стану» (держреєстрація № 0125U002071).

Відмова від відповідальності

Висловлені в представлений статті думки є власними, а неофіційними позиціями установи.

Конфлікти інтересів

Автори не мають жодного дійсного чи потенційного конфлікту інтересів (фінансові, персональні, професійні та інші інтереси), які могли б вплинути на думку щодо предмета чи матеріалів, викладених та обговорених у цьому рукописі.

Об'єкти дослідження

Робота з експериментальними тваринами та виведення їх з експерименту здійснювалися 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 14.09.24 р. .

Заява про доступність даних

Дані, отримані та проаналізовані під час цього дослідження, можна отримати у відповідального автора за об'єднаним запитом.

Список скорочень

ДР – діабетична ретинопатія; ЦД – цукровий діабет, IL-1 β – інтерлейкін-1 бета, IL-6 – інтерлейкін-6, IL-8 – інтерлейкін-8, MCP-1 – моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1, TNF- α – фактор некрозу пухлин альфа.

Література

1. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The growing epidemic of diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):104-109. doi: 10.2174/1570161117666190405165911
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2025. Available from: https://international-diabetes-federation.s3.eu-west-1.amazonaws.com/media/uploads/sites/3/2025/10/IDF_Diabetes_Atlas_11th_Edition_2025_WEB.pdf.
3. Barth T, Helbig H, Radeck V, Spital G, Faatz H. Diabetische Retinopathie: Epidemiologie, Stadien, Diagnostik, Screening und Therapie [Diabetic retinopathy: epidemiology, stages, diagnostics, screening and therapy]. *Diabetologie (Berl)*. 2024;20(3):469-479.

4. Alifanov IS, Sakovych VM. [Prognostic risk factors for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Oftalmol Zh.* 2022;(6):19-23. doi:10.31288/oftalmolzh202261923
5. Giyasova AO, Yangieva NR. Comparing the effectiveness of brolucizumab therapy alone versus that combined with subthreshold micropulse laser exposure in the treatment of diabetic macular edema. *Oftalmol Zh.* 2023;(2):16-20. doi: 10.31288/oftalmolzh202321620
6. Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2021;128(11):1580-1591. doi:10.1016/j.ophtha.2021.04.027
7. Hyung Cho, Alwassia AA, Regatieri CV, et al. Retinal neovascularization secondary to proliferative diabetic retinopathy characterized by spectral domain optical coherence tomography. *Retina.* 2013 Mar;33(3):542-547. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182753b6f
8. Wykoff CC, Yu HJ, Avery RL, et al. Retinal non-perfusion in diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 2022 Feb;36(2):249-256.
9. Walker J, Риков СА, Сук СА. и др. [Діабетична ретинопатія. Просто про складне]. Київ: ООО «Бізнес-логіка», 2013. 320 с.
10. Мальцев Е, Зборовська ОВ, Дорохова ОЕ. [Фундаментальні аспекти розвитку і лікування діабетичної ретинопатії]. Одеса: Астропринт, 2018. -218
11. Nevskia AO, Pohosian OA, Goncharuk KO, Sofyna DF, Chernenko OO, Tronko KM, et al. Detecting diabetic retinopathy using an artificial intelligence-based software platform: A pilot study. *Oftalmol Zh.* 2024;(1):27-32. https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202412731
12. Rykov SO, Galytska YeP, Zhmuryk DV, et al. Association of the rs1927911 polymorphism of the TLR4 gene with diabetic retinopathy and diabetic macular edema in type 2 diabetes. *Oftalmol Zh.* 2024;(1):20-26. DOI: https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202412026
13. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Jan;25(1):23-33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005
14. Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Apr;17(4):195-206. doi: 10.1038/s41574-020-00451-4
15. Lynch SK, Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res.* 2017 Oct;139:101-107. doi: 10.1016/j.visres.2017.03.003
16. Ratra D, Nagarajan R, Dalan D, et al. Early structural and functional neurovascular changes in the retina in the pre-diabetic stage. *Eye.* 2021 Mar;35(3):858-867. doi: 10.1038/s41433-020-0984-z
17. Barber AJ, Robinson WF, Jackson GR. Neurodegeneration in Diabetic Retinopathy. In: Tombran-Tink J, Barnstable C, Gardner T, editors. *Visual Dysfunction in Diabetes.* New York: Springer; 2012. p. 189-209. doi: 10.1007/978-1-60761-150-9_12
18. Llorián-Salvador M, Cabeza-Fernández S, Gomez-Sanchez JA, et al. Glial cell alterations in diabetes-induced neurodegeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2024 Jan 18;81(1):47. https://doi.org/10.1007/s00018-023-05024-y.
19. Ola MS, Nawaz MI, Khan HA, Alhomida AS. Neurodegeneration and neuroprotection in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2013 Feb 1;14(2):2559-2572. doi: 10.3390/ijms14022559
20. Sachdeva MM. Retinal Neurodegeneration in Diabetes: an Emerging Concept in Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2021 Oct 5;21(11):65. doi: 10.1007/s11892-021-01428-x
21. Ciprés M, Satue M, Melchor I, Gil-Arribas L, Vilades E, García-Martin E. Retinal neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2022 Apr;97(4):205-218. doi: 10.1016/j.oftale.2022.02.009
22. Silva-Viguera MC, García-Romera MC, López-Izquierdo I, De-Hita-Cantalejo C, Sánchez-González MC, Bautista-Llamas MJ. Contrast Sensitivity Assessment in Early Diagnosis of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *Semin Ophthalmol.* 2023 May;38(4):319-332. doi: 10.1080/08820538.2022.2116289
23. Dorokhova OE, Samoilenko LI, Maltsev EV, et al. Morphometric analysis of retinal structural components in Wistar rats in experimental diabetes mellitus. *Oftalmol Zh.* 2025;(1):41-46. doi: 10.31288/oftalmolzh202514146
24. Dorokhova OE, Samoilenko LI, Maltsev EV, et al. Morphometric analysis of retinal structural components in CBA/C57 mice in experimental diabetes mellitus. *Oftalmol Zh.* 2025;(4):49-54. doi.org/10.31288/oftalmolzh20254954
25. Kern TS, Engerman RL. Comparison of retinal lesions in alloxan-diabetic rats and galactose-fed rats. *Curr Eye Res.* 1994 Nov;13(11):863-867. doi.org/10.3109/02713689409015087
26. Alder VA, Su EN, Yu DY, et al. Overview of studies on metabolic and vascular regulatory changes in early diabetic retinopathy. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1998 May;26(2):141-148. doi.org/10.1111/j.1442-9071.1998.tb01530.x
27. Prince JH, editor. *The rabbit in eye research.* Springfield (IL): Charles C Thomas; 1964. 652 p.
28. Afarid M, Namvar E, Sanie-Jahromi F. Diabetic retinopathy and BDNF: a review on its molecular basis and clinical applications. *J Ophthalmol.* 2020 Jun 25;2020:1602739. doi: 10.1155/2020/1602739
29. Eshaq RS, Wright WS, Harris NR. Oxygen delivery, consumption, and conversion to reactive oxygen species in experimental models of diabetic retinopathy. *Redox Biol.* 2014 Apr 24;2:661-666. doi: 10.1016/j.redox.2014.04.006
30. Ishikawa M. Abnormalities in glutamate metabolism and excitotoxicity in the retinal diseases. *Scientifica (Cairo).* 2013;2013:528940. doi: 10.1155/2013/528940
31. Nag TC. Pathogenic mechanisms contributing to the vulnerability of aging human photoreceptor cells. *Eye (Lond).* 2021 Oct;35(10):2917-2929.
32. Ambiya V, Kumar A, Bhavaraj VR, Sharma V, Sharma N. Study of inner retinal neurodegeneration in Diabetes Mellitus using spectral domain optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol.* 2022 Sep;32(5):3074-3081. doi: org/10.1177/112067212110487
33. Borooah M, Nane YJ, Ekka J. Evaluation of thickness of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer with inner plexiform layer in patients without diabetic retinopathy and mild diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients using spectral-domain optical coherence tomography. *Int J Res Med Sci.* 2018;6(7):2434-2439. DOI: http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20182831
34. Rajab HA, Baker NL, Hunt KJ, et al. The predictive role of markers of inflammation and endothelial dysfunction on the course of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015 Jan-Feb;29(1):108-114. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.08.004
35. Yu Y, Chen H, Su SB. Neuroinflammatory responses in diabetic retinopathy. *J Neuroinflammation.* 2015 Jul 29;12:141. doi: 10.1186/s12974-015-0368-7
36. Rübsam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr 12;19(4):942. doi.org/10.3390/ijms19040942

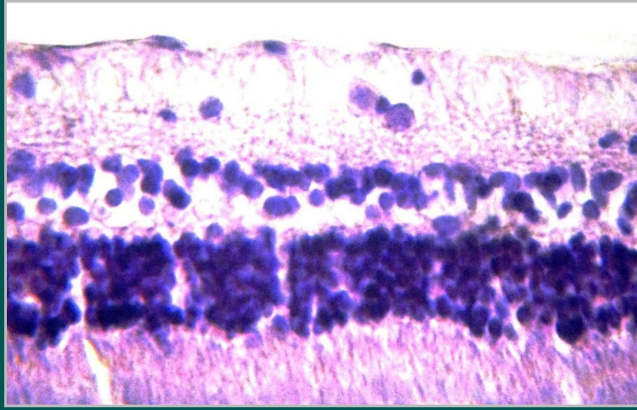


Рис. 1. Сітківка ока здорового контрольного кролика. В зовнішньому ядерному шарі – до 7–8 рядів нейронів. Він майже вдвічі ширший, ніж внутрішній ядерний шар. У внутрішньому ядерному шарі 2–3 ряди нейронів. Зовнішній сітчастий шар набагато тонший від внутрішнього сітчастого шару. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок. 16.

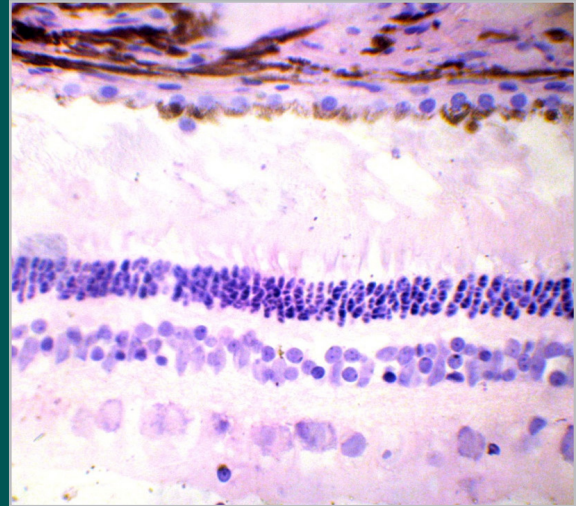


Рис. 2. Сітківка та судинна оболонка ока кролика, хворого на ЦД тривалістю 16–17 тижнів. Структура сітківки виглядає як нормальна. Проте в зовнішньому ядерному шарі усього 3–4 ряди нейронів та по товщині він такий, як внутрішній ядерний шар. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок 7.

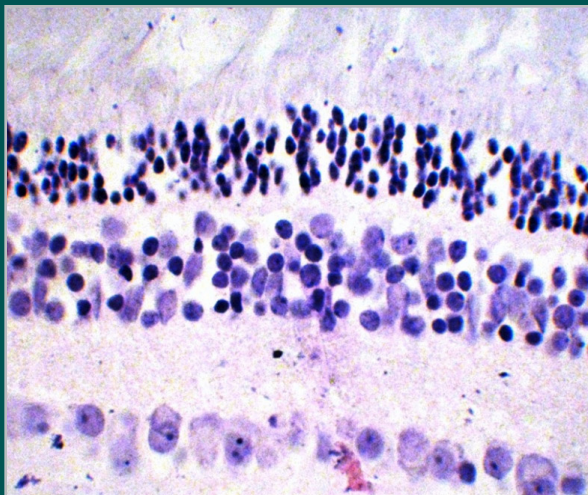


Рис. 3. Сітківка (в області зорової смужки) ока кролика, хворого на ЦД протягом 16–17 тижнів. Структура сітківки виглядає як нормальна. Проте в зовнішньому ядерному шарі всього 4–6 рядів нейронів та по товщині він більш вузький, ніж внутрішній ядерний шар. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок. 7.

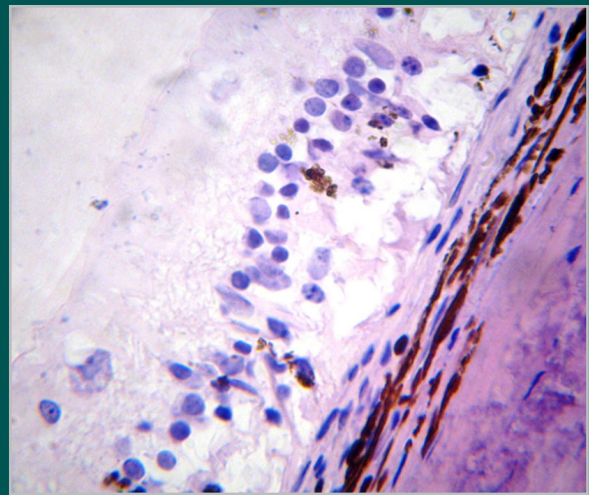


Рис. 4. Усі оболонки ока кролика, хворого на ЦД тривалістю 16–17 тижнів. На місці зовнішніх шарів сітківки набрякові порожнини. Два – чотири ряди нейронів, що збереглися там, де раніше розташовувались обидва ядерних шари сітківки, розділені її зовнішнім сітчастим шаром. Поодинокі гангліозні клітини. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок 16.

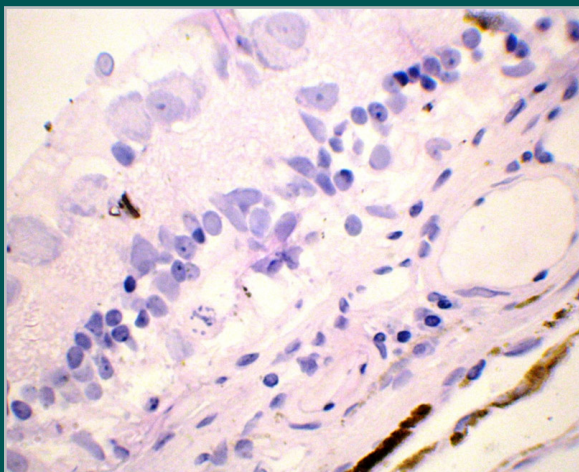


Рис. 5. Сітківка в області її зорової смужки (вона спаяна з судинною оболонкою) ока кролика, хворого на ЦД впродовж 16–17 тижнів. Нейрони обох ядерних шарів змішані між собою, причому їх залишилось усього 2–3 ряди. Серед цих клітин помітні окремі гранули хроматину з вже дегенерованих нейронів. Фоторецепторний шар та пігментний епітелій відсутні, як і зовнішній сітчастий шар. Внутрішній сітчастий шар трохи звужений. В судинній оболонці розташовуються розширені гіалінізовані судини. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок 7.