

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В. П.
ФІЛАТОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГОРЯНОВА ІЛЬІНА СЕРГІЇВНА

УДК 616.36-002.77:616.378-092:612.82-085.281:57.083+57.087+615.212(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
ЕФЕКТИВНІСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНОЇ
НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ ЦИТИКОЛІНОМ ПРИ
НЕІНФЕКЦІЙНИХ ПЕРЕДНІХ ТА СЕРЕДНІХ УВЕЇТАХ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

14.01.18 — офтальмологія

Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Горянова Ільїна Сергіївна

Наукові керівники:

1. Зборовська Олександра Володимирівна, доктор медичних наук,
професор;
2. Ульянов Вадим Олексійович, доктор медичних наук, професор.

Одеса – 2025

АНОТАЦІЯ

Горянова Ільїна Сергіївна Ефективність патогенетично обґрунтованої нейропротекторної терапії цитиколіном при неінфекційних передніх та середніх увеїтах (експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.18. – «Офтальмологія»). – Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», Одеса, 2025.

Дисертація присвячена актуальній задачі офтальмології – підвищенню ефективності лікування неінфекційних передніх та середніх увеїтів в експерименті за допомогою патогенетично обґрунтованої нейропротекторної терапії цитиколіном (експериментальне дослідження). Дисертація відповідає паспорту спеціальності 14.01.18 Офтальмологія п.2.3, 2.5, 2.11.

В роботі було проведено дослідження на 50 кролях породи шиншила (вага становила від 2,5 до 3 кг, вік був однаковий). Дослідження проведені на базі віварію ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», з виконанням етичних норм, передбачених міжнародними принципами Європейської конвенції «О захисті хребетних тварин, які використовуються для експериментів та в інших наукових цілях» та відповідними законами України по біоетиці.

Сформовано дві групи: 1) контрольна (24 кроля, 24 ока) – моделювався неінфекційний передній та середній увеїт (без отримання терапії); 2) основна (26 кролів, 26 очей) –отримували нейропротектор (цитиколін), на фоні модельованого увеїту. Кролям другої групи щоденно вводили внутрішньом'язово цитиколін натрію по 0,2 мл (50 мг) («Фармак», Україна), протягом всього періоду спостереження з першого дня розвитку увеїту.

Для оцінки клінічної картини, кролей було поділено на дві однакові групи: 1) контрольна (24 кроля, 24 ока); 2) основна (24 кроля, 24 ока).

Для морфологічного дослідження тварин теж поділили на 2 групи: 1) контрольна (22 кроля, 22 ока); 2) основна (26 кролів, 26 очей).

З експерименту дослідних тварин виводили методом повітряної емболії в стані глибокого наркозу: 1) при відсутності симптомів активного увеїту – на ранній строк (10–13-та добу) після провокуючої дози стерильної нормальної кінської сироватки, шляхом інтравітреального введення в око та 2) при нормалізації температури в проекції циліарного тіла – на пізній строк (33-55-а доба). При виведенні з експерименту, у тварин забирали очні яблука, для виконання світлооптичних та електронно-мікроскопічних досліджень. З енуклеюваних очей готували препарати та виконували морфологічні дослідження.

Першим етапом роботи, після моделювання увеїту, було дослідження клінічного перебігу неінфекційного переднього і середнього увеїту у кролів, а також вплив на його перебіг застосування цитиколіну.

За допомогою офтальмоскопії та біомікроскопії оцінювали клінічний перебіг увеїту. Враховували виразність запального процесу і наявність наступних симптомів, таких як: сльозотеча, світлобоязнь, ін'єкція, преципітати, набряк рогівки, клітинна завесь в передній камері, гіпопіон, розширення судин райдужки, набряк райдужки, свіжі синехії, що характерні для переднього увеїту; а також клітинну інфільтрацію та фібрин, характерних для середнього увеїту. Для сумарної оцінки виразності запального процесу, враховувався 1 бал при наявності якогось симптому, якщо симптом був відсутній, то – 0 балів. 2 бали враховувалось, якщо виявляли такі симптоми як фібрин в передній камері.

У дослідженні охарактеризовано клінічний перебіг експериментального неінфекційного переднього і середнього увеїту у кролів породи «шиншила» та оцінено вплив цитиколіну на його динаміку. У перші три доби після введення провокуючої дози кінської сироватки у кролів спостерігали ознаки гострого запалення: сльозотечу, світлобоязнь, ін'єкцію склери, набряки райдужки та рогівки, клітинну завесь та фібрин у передній камері ока. Гіпопіон реєстрували у 33–42% випадків. Максимальний рівень запалення спостерігався на третю

добу, проте на сьому добу у тварин, які отримували цитиколін, запальна реакція знизилася на 50,3% порівняно з контрольною групою ($0,83 \pm 0,21$ бала проти $1,67 \pm 0,36$ бала, $p=0,049$). Ознаки середнього увеїту: клітинна інфільтрація та фібрин в скловидному тілі були присутні у всіх кролей, яким моделювався увеїт. На 10–13-ту добу ознаки запалення зникали в обох групах.

Проаналізувавши клінічну картину перебігу переднього та середнього увеїту без лікування та з отриманням терапії цитиколіном, та побачивши хоч і невелику, але позитивну динаміку на лікуванні (зменшення набряку рогівки та райдужки), що співвідноситься з іншими дослідженнями; прийнято рішення про дослідження наявності вторинних змін сітківки та зорового нерва та оцінки нейропротекторного ефекту цитиколіну.

Розподіл кролей для морфологічного дослідження: частина кролей була взята на світлову мікроскопію (для гістофункціональної характеристики змін), частина на електронно-мікроскопічне дослідження (для оцінки ультраструктурних змін сітківки, хоріоїдеї, зорового нерва (ЗН)).

Гістоморфологічне дослідження було проведено на 40 кролях породи «шиншила», поділених на дві групи: 1) контрольна (18 кролів, 18 очей); 2) основна (22 кроля 22 ока).

Ультраструктурне дослідження було проведено на 8 кролях породи «шиншила», поділених на дві групи: 1) контрольна (4 кроля, 4 ока; 2) основна (4 кроля 4 ока).

Морфологічний аналіз показав, що у контрольній групі через 8–13 діб увеїту спостерігали дезорганізацію шарів сітківки, набряк і деструктивні зміни, загибель фоторецепторних клітин (ФК) та клітин пігментного епітелію (ПЕС).

На ультраструктурному рівні: в хоріокапілярах судинної оболонки спостерігались дистрофічні зміни ендотеліальних клітин (ЕК), які набували ознак гідропічної дистрофії. Фенестри були погано помітні, а просвіти капілярів мали підвищену електронну щільність із поодинокими деструктивно зміненими еритроцитами та лейкоцитами. У частини ЕК відзначали активацію метаболічних процесів. У пігментному епітелії сітківки (ПЕС) частина клітин

була зруйнована, інша мала деструкцію органел. Глибокі зміни включали руйнування мікрворсинок, пошкодження ендоплазматичної сітки та мітохондрій. Цитоархітектоніка зовнішніх сегментів (ЗС) ФК була порушена через міжрецепторний набряк. У глибоких шарах сітківки відзначались осередкові деструктивні зміни. Дослідження зорового нерва (ЗН) виявило набряк аксоплазми, пошкодження нейротрубочок, нейрофіламентів і мієлінових оболонок, а також дистрофічні зміни гліальних клітин.

Експериментальна терапія цитиколіном демонструвала позитивний вплив на структуру сітківки при неінфекційному увеїті. У тварин, які отримували цитиколін, вже на ранньому строці структура сітківки переважно зберігалася, без дезорганізації шарів, дистрофічні зміни були мінімальними, а компенсаторно-відновні процеси — активними. Зменшувалась інфільтрація склоподібного тіла та сітківки, дистрофічні зміни у гангліонарних клітинах носили поодинокий характер.

На ультраструктурному рівні (у кролей, що отримували цитиколін) в ХК зменшувалась інтерстиційна набряклість, а їх ЕК демонстрували ознаки компенсаційно-відновлювальних процесів. У ПЕС частина клітин мала нормальну структуру, інша — помірні дистрофічні зміни. У клітинах фоторецепторного та інших шарів сітківки посилювались білоксинтезуючі процеси. У ЗН після застосування цитиколіну зменшувались деформації мієлінових оболонок нервових волокон (НВ) і набряк аксоплазми. Більшість гліальних клітин демонстрували активацію відновлювальних процесів, що включало збільшення кількості білоксинтезуючих органел. Застосування цитиколіну підтверджує його перспективність у зменшенні запальних процесів та захисті нейрональних структур.

У контрольній групі тварин через 33–55 діб спостерігалось прогресування дегенеративних процесів, включаючи тракції сітківки, субатрофію, зменшення кількості шарів нейронів та дисконкомплексацию.

Таким чином, у тварин контрольної групи (без лікування), в пізні строки спостереження у сітчастій оболонці відмічалось прогресування

дегенеративних і деструктивних процесів. Але, були і такі ділянки сітківки, в яких зберігалася майже нормальна будова.

На 55 добу після моделювання увеїту на ультраструктурному рівні хоріокапіляри мали нерівномірний просвіт, а їх ЕК зазнавали гідропічної дистрофії та гіпертрофії. У шарі ПЕС відзначали хвилеподібне його розташування, деструкцію мітохондрій і набряк в клітинах ПЕС, а фоторецептори були частково зруйновані або відсутні. У ЗН зафіксовано деформацію мієлінових оболонок, набряки аксоплазми та пошкодження НВ.

Дані підтверджують виражені патологічні зміни в хоріоїдеї, сітківці та ЗН за відсутності терапії, що підкреслює необхідність використання нейропротекторів для зменшення структурних пошкоджень та підтримки функціонального стану ока.

Застосування нейропротекторної терапії у кролів основної групи забезпечувало захист клітин сітківки і ЗН у пізні строки спостереження. Були виявлені в склоподібному тілі (поряд з сітчастою оболонкою) без'ядерні залишки імунокомпетентних клітин, що вже некротизувалися, а сама сітківка мала майже нормальну будову.

Після лікування цитиколіном у тварин на 55 добу з модельованим увеїтом спостерігали покращення стану хоріокапілярів (ХК), зменшення гідропічної дистрофії в їх ЕК та активацію в них метаболічних процесів. У шарі ПЕС більшість клітин зберігала нормальну структуру, а ультраструктура ФК залишалась інтактною. У ЗН зафіксовано відновлення мієлінових оболонок і зменшення набряку аксоплазми НВ та активацію відновних процесів у гліальних клітинах.

Цитиколін демонструє значний терапевтичний потенціал для захисту нейрональних структур та сповільнення прогресування патологічних процесів при увеїтах, що робить його перспективним для клінічного використання.

Таким чином, було визначено, що рівень виразності запальної реакції у тварин, які отримували цитиколін на сьому добу захворювання становив $0,83 \pm 0,21$ бали і був меншим, ніж у тварин без лікування на 50,3 % ($p=0,049$).

Зменшення в клінічній картині виразності запалення при увеїті досягалося в першу чергу за рахунок зменшення набряку рогівки та райдужної оболонки у тварин, які отримували цитиколін, порівняно з тваринами, які не отримували нейропротекторну терапію ($p < 0,05$).

Було вперше встановлено, що неінфекційний передній та середній увеїт, на ранніх строках перебігу, спричиняє швидко прогресуючі дегенеративні зміни в судинній оболонці, сітківці, та зоровому нерві. Було виявлено, що застосування цитиколіну на ранніх строках перебігу захворювання зменшує порушення цитоархітектоніки сітківки, зменшує набряк клітин сітківки і зорового нерва і активує внутрішньоклітинні компенсаторні процеси. Нейропротекторні ефекти цитиколіну сприяють активації метаболічних процесів у гліальних клітинах і аксоплазмі зорового нерву.

Також було доведено, що на 55-ту добу перебігу неінфекційного переднього та середнього увеїту, ушкодження досліджувальних тканин прогресує. Зберігаються ендотеліальні клітини хоріокапілярів з альтеративними змінами, в сітківці ознаки гліозу, в зоровому нерві відмічається патологія нервових волокон, міжклітинний набряк та безструктурні ділянки, гідропічна дистрофія гліальних клітин. Експериментальна терапія цитиколіном протягом 55 днів показала виражений ретинопротекторний вплив при неінфекційному передньому та середньому увеїті. Спостерігалась активація внутрішньоклітинних компенсаторно-відновних процеси в ендотеліальних клітинах хоріокапілярів, в сітківці та зоровому нерві, що призводило до відновлення їх ультраструктури або до зменшення в клітинах проявів альтеративних змін.

Отже, в результаті проведених експериментальних досліджень було обґрунтовано застосування в комплексній патогенетичній терапії цитиколіну при неінфекційному передньому та середньому увеїті, що буде сприяти попередженню ускладнень у вигляді нейродегенеративних змін сітківки та зорового нерву.

Ключові слова: передній увеїт, середній увеїт, неінфекційний увеїт,

увейт, експериментальна тваринна модель, модель увейту, судинна оболонка, сітківка, зоровий нерв, нейродегенерація, нейропротекція, цитиколін, патогенез, гістопатологія, ультраструктурне дослідження, світлооптичне дослідження.

ANNOTATION

Horianova Ilina Serhiivna Effectiveness of Pathogenetically Justified Neuroprotective Therapy with Citicoline in Non-Infectious Anterior and Intermediate Uveitis (Experimental Study) – Qualification Scientific Work (Manuscript).

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Healthcare" in specialty 222 "Medicine" (14.01.18 – "Ophthalmology"). – State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine," Odesa, 2025.

The dissertation is dedicated to a relevant issue in ophthalmology – improving the effectiveness of treatment for non-infectious anterior and intermediate uveitis in an experimental setting through pathogenetically justified neuroprotective therapy with citicoline (experimental study). The dissertation complies with the specialty passport 14.01.18 Ophthalmology, sections 2.3, 2.5, and 2.11.

The study was conducted on 50 Chinchilla breed rabbits (weighing between 2.5 and 3 kg, with the same age). The research was carried out at the vivarium of the State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine," in compliance with ethical standards established by the international principles of the European Convention "On the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" and relevant Ukrainian bioethics legislation.

Two groups were formed: 1. Control group (24 rabbits, 24 eyes) – non-infectious anterior and intermediate uveitis was modeled without receiving any therapy. 2. Main group (26 rabbits, 26 eyes) – received the neuroprotective agent (citicoline) against the background of induced uveitis. Rabbits in the second group were administered intramuscular sodium citicoline at a dose of 0.2 ml (50 mg) daily (*Pharmak*, Ukraine) throughout the observation period, starting from the first day of uveitis development.

For clinical assessment, the rabbits were divided into two equal groups: 1. Control group (24 rabbits, 24 eyes). 2. Main group (24 rabbits, 24 eyes).

For morphological studies, the animals were also divided into two groups: 1. Control group (22 rabbits, 22 eyes). 2. Main group (26 rabbits, 26 eyes).

The experimental animals were euthanized using the air embolism method under deep anesthesia: 1. Early stage (10–13 days) – if no signs of active uveitis were present after administration of the provoking dose of sterile normal horse serum via intravitreal injection. 2. Late stage (33–55 days) – upon normalization of temperature in the projection of the ciliary body. At the time of euthanasia, the animals' eyes were extracted for light-optical and electron-microscopic studies. Enucleated eyes were processed for morphological examinations.

The first stage of the study, following uveitis modeling, involved an assessment of the clinical course of non-infectious anterior and intermediate uveitis in rabbits, as well as evaluating the impact of citicoline therapy on disease progression.

The clinical course of uveitis was assessed using ophthalmoscopy and biomicroscopy. The severity of the inflammatory process was evaluated based on the presence of specific symptoms, including lacrimation, photophobia, injection, keratic precipitates, corneal edema, anterior chamber cells, hypopyon, iris vessel dilation, iris edema, and fresh synechiae, which are characteristic of anterior uveitis. Additionally, cellular infiltration and fibrin, indicative of intermediate uveitis, were assessed.

For a comprehensive evaluation of inflammation severity, a scoring system was applied: 1 point was assigned for the presence of any symptom, while 0 points were assigned if the symptom was absent; 2 points were given in cases where fibrin was detected in the anterior chamber.

The study characterized the clinical course of experimental non-infectious anterior and intermediate uveitis in Chinchilla rabbits and evaluated the effect of citicoline on its progression.

During the first three days after the administration of a provocative dose of equine serum, rabbits exhibited acute inflammatory signs, including lacrimation, photophobia, scleral injection, iris and corneal edema, anterior chamber cells, and fibrin deposits. Hypopyon was observed in 33–42% of cases. The peak inflammation occurred on the third day, but by the seventh day, the inflammatory response in

citicoline-treated animals had decreased by 50.3% compared to the control group (0.83 ± 0.21 vs. 1.67 ± 0.36 points, $p=0.049$).

Intermediate uveitis signs, such as cellular infiltration and fibrin deposits in the vitreous, were present in all rabbits subjected to uveitis induction. By days 10–13, signs of inflammation had resolved in both groups.

After analyzing the clinical course of anterior and intermediate uveitis both without treatment and with citicoline therapy, a slight but positive therapeutic effect was observed, including reduced corneal and iris edema. These findings correlate with other studies. Based on these results, a decision was made to investigate secondary retinal and optic nerve changes and to assess the neuroprotective effect of citicoline.

For morphological examination, rabbits were divided into groups: some were used for light microscopy (to assess histofunctional changes), while others underwent electron microscopy (to evaluate ultrastructural changes in the retina, choroid, and optic nerve).

The histomorphological study was conducted on 40 Chinchilla rabbits, divided into two groups: 1) control (18 rabbits, 18 eyes); 2) main group (22 rabbits, 22 eyes).

The ultrastructural study included 8 Chinchilla rabbits, also divided into two groups: 1) control (4 rabbits, 4 eyes); 2) main group (4 rabbits, 4 eyes).

The morphological analysis revealed that in the control group, after 8–13 days of uveitis, there was disorganization of the retinal layers, edema, and destructive changes, including degeneration of photoreceptor cells (PRCs) and retinal pigment epithelium (RPE) cells.

At the ultrastructural level, choriocapillaries of the choroid exhibited dystrophic changes in endothelial cells (ECs), which showed signs of hydropic degeneration. Fenestrations were poorly visible, and the capillary lumens displayed increased electron density, with scattered destructively altered erythrocytes and leukocytes. Some ECs showed activation of metabolic processes. In the retinal pigment epithelium (RPE), part of the cells were destroyed, while others exhibited organelle degradation. Severe alterations included disruption of microvilli, damage to

the endoplasmic reticulum, and mitochondrial impairment. The cytoarchitectonics of the outer segments (OS) of photoreceptor cells (PRCs) were disrupted due to interreceptor edema. In the deeper retinal layers, focal destructive changes were noted. Examination of the optic nerve (ON) revealed axoplasmic edema, damage to neurotubules and neurofilaments, and degeneration of myelin sheaths, along with dystrophic changes in glial cells.

Experimental therapy with citicoline demonstrated a positive effect on retinal structure in non-infectious uveitis. In animals receiving citicoline, retinal architecture was largely preserved even at an early stage, with minimal dystrophic changes and active compensatory-regenerative processes. Infiltration of the vitreous body and retina was reduced, and dystrophic changes in ganglion cells were sporadic.

At the ultrastructural level, in animals treated with citicoline, interstitial edema in choriocapillaries (CCs) decreased, and their endothelial cells (ECs) exhibited signs of compensatory-reparative processes. In the retinal pigment epithelium (RPE), some cells maintained a normal structure, while others showed only mild dystrophic changes. Protein-synthesizing processes were enhanced in photoreceptor and other retinal layers. In the optic nerve (ON), citicoline reduced myelin sheath deformation in nerve fibers (NFs) and axoplasmic edema. Most glial cells displayed activation of reparative processes, including an increase in protein-synthesizing organelles. These findings confirm the potential of citicoline in reducing inflammatory processes and protecting neuronal structures.

In the control group, by 33–55 days, degenerative processes progressed, including retinal traction, subatrophy, neuronal layer loss, and disorganization. Thus, in untreated animals, the retina exhibited ongoing degenerative and destructive changes at later observation stages. However, some areas retained nearly normal structure.

By day 55 after uveitis induction, ultrastructural analysis revealed irregular lumens in choriocapillaries (CCs), with their endothelial cells (ECs) undergoing hydropic degeneration and hypertrophy. The retinal pigment epithelium (RPE) displayed a wavy arrangement, mitochondrial destruction, and intracellular edema,

while photoreceptors were partially destroyed or absent. In the optic nerve (ON), deformed myelin sheaths, axoplasmic edema, and nerve fiber (NF) damage were observed.

The data confirm severe pathological changes in the choroid, retina, and optic nerve (ON) in the absence of therapy, highlighting the necessity of neuroprotective treatment to reduce structural damage and maintain ocular function.

In the experimental group, neuroprotective therapy helped preserve retinal and ON cells at later observation stages. Acellular remnants of necrotized immune cells were detected in the vitreous body near the retina, while the retinal structure remained almost intact.

By day 55, citicoline-treated animals exhibited improved choriocapillary (CC) condition, reduced hydropic degeneration of endothelial cells (ECs), and increased metabolic activity. The majority of retinal pigment epithelium (RPE) cells maintained normal morphology, and photoreceptor (PR) ultrastructure remained intact. In the ON, myelin sheath restoration, reduced axoplasmic edema, and activation of reparative processes in glial cells were observed.

Citicoline demonstrates significant therapeutic potential for protecting neuronal structures and slowing disease progression in uveitis, making it a promising candidate for clinical use.

Thus, it was determined that the severity of the inflammatory response in animals receiving citicoline on the seventh day of the disease was 0.83 ± 0.21 points, which was 50.3% lower than in untreated animals ($p=0.049$). The reduction in the clinical manifestations of uveitis was primarily due to a decrease in corneal and iris edema in animals treated with citicoline compared to those who did not receive neuroprotective therapy ($p<0.05$).

For the first time, it was established that non-infectious anterior and intermediate uveitis, in its early stages, leads to rapidly progressing degenerative changes in the choroid, retina, and optic nerve. The study demonstrated that early administration of citicoline reduces retinal cytoarchitectural disruptions, decreases retinal and optic nerve cell edema, and activates intracellular compensatory

processes. The neuroprotective effects of citicoline contributed to the activation of metabolic processes in glial cells and the axoplasm of the optic nerve.

It was also proven that by day 55, damage to the studied tissues continued to progress. Endothelial cells of the choriocapillaries exhibited degenerative changes, gliosis signs were observed in the retina, and the optic nerve showed pathological alterations in nerve fibers, intercellular edema, and areas of structural loss, along with hydropic degeneration of glial cells.

Experimental citicoline therapy for 55 days demonstrated a significant retinoprotective effect in non-infectious anterior and intermediate uveitis. There was activation of intracellular compensatory and reparative processes in the endothelial cells of the choriocapillaries, the retina, and the optic nerve, leading to ultrastructural restoration or a reduction in degenerative changes within these cells.

Thus, the conducted experimental studies justify the use of citicoline as part of complex pathogenetic therapy for non-infectious anterior and intermediate uveitis, which may help prevent complications associated with neurodegenerative changes in the retina and optic nerve.

Keywords: anterior uveitis, intermediate uveitis, non-infectious uveitis, uveitis, experimental animal model, uveitis model, choroid, retina, optic nerve, neurodegeneration, neuroprotection, citicoline, pathogenesis, histopathology, ultrastructural study, light microscopy study.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1.Зборовська, О.В., Молчанюк, Н.І., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2020). Ультраструктурний стан сітківки та зорового нерву в експерименті неінфекційного переднього та середнього увеїту на кролях без лікування та при використанні нейропротектору. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (3), 80-88. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11586>

(особистий внесок здобувача – аналіз наукової літератури з проблеми, моделювання у тварин переднього та середнього неінфекційного увеїту, опис клінічного перебігу, лікування тварин, опис результатів дослідження, участь у ультразвуковому дослідженні, підготовка рукопису)

2.Горянова, І.С., Зборовська, О.В., Мальцев, Е.В., Дорохова, О.Е. (2024). Морфологічні зміни в сітківці за умов відтворення неінфекційного увеїту та експериментальної терапії цитиколіном. *Офтальмологічний журнал*, 5(520), 27-31. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202452731>

(особистий внесок здобувача – збір та аналіз наукової літератури з проблеми, моделювання у тварин переднього та середнього неінфекційного увеїту, опис клінічного перебігу, лікування тварин, опис результатів дослідження, участь у гістопатологічному дослідженні, підготовка рукопису)

3.Ульянов, В.О., Горянова, І.С., Молчанюк, Н.І. (2024). Нейропротекторна дія цитиколіну при увеїтах: вплив на ультроструктуру хоріокапілярів, сітківки та зорового нерва кролів (пізній термін спостереження). *Офтальмологічний журнал*, 6 (521), 54-60. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202465459>

(особистий внесок здобувача – аналіз наукової літератури з проблеми, моделювання у тварин переднього та середнього неінфекційного увеїту, опис клінічного перебігу, лікування тварин, опис результатів дослідження, участь у ультразвуковому дослідженні, підготовка рукопису)

4.Зборовська, О.В., Горянова, І.С., Ульянов, В.О., Дорохова, О.Е., Мальцев, Е.В., Молчанюк, Н.І. (2024). Вплив нейропротекторної терапії

цитиколіном на перебіг експериментального неінфекційного переднього та середнього увеїту. *Світ медицини та біології*, 4(90), 185-190
<https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-4-90-185-190>

(особистий внесок здобувача – аналіз наукової літератури з проблеми, моделювання у тварин переднього та середнього неінфекційного увеїту, опис клінічного перебігу, лікування тварин, опис результатів дослідження, участь у гістологічному та ультраструктурному дослідженні, підготовка рукопису)

5.Зборовська, О.В., Молчанюк, Н.І., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2021, 3-4 лютого). *Ультраструктурний стан сітківки при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті*. Матеріали науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі з офтальмології 2021». Одеса.

6.Зборовська, О.В., Молчанюк, Н.І., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2021, 20-21 травня). *Ультраструктурний стан сітківки, хоріокапілярів та зорового нерва при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті без лікування та з використанням нейропротектора на ранніх термінах*. Матеріали науково-практичної конференції офтальмології з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021». Одеса.

7.Зборовська, О.В., Мальцев, Е.В., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2021, 22-23 вересня). *Гістологічне дослідження структур ока при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті без та з використанням нейропротекторної терапії на ранніх термінах захворювання*. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання офтальмології 2021». Одеса, Миколаїв.

8.Зборовська, О.В., Мальцев, Е.В., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2021, 20-22 жовтня). *Гістологічне дослідження структур ока при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті на ранніх термінах захворювання*. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Теорія та практика сучасної морфології». Дніпро.

9.Zborovska, O., Horyanova, I., Dorokhova, O. (2023, 6-9. 09). *Eye histological structure in non-infectious anterior and intermediate uveitis without and*

with neuroprotective therapy in late term (experimental study). IOIS. Berlin, Germany.

10.Зборовська, О.В., Молчанюк, Н.І., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2024, 1-2 лютого). *Нейропротекторна терапія в лікуванні переднього увеїту (експериментальне дослідження)*. Матеріали науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі з офтальмології 2024». Одеса.

11.Зборовська, О.В., Ульянов, В.О., Молчанюк, Н.І., Мальцев, Е.В., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2024, 24-26 травня). *Морфологічний стан сітківки та зорового нерва при неінфекційному передньому та середньому увеїті без лікування та при використанні нейропротектора на ранніх термінах захворювання (експериментальне дослідження)*. Матеріали науково-практичної конференції офтальмології з міжнародною участю «Філатовські читання - 2024». Одеса.

12.Зборовська О.В., Ульянов В.О., Горянова І.С., Дорохова О.Е., Мальцев Е.В., Молчанюк Н.І. (2024, 6-8 листопада). *Нейропротекторна терапія в лікуванні переднього та середнього увеїту на ранніх та пізніх строках (експериментальне дослідження)*. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Теорія та практика сучасної морфології». Дніпро.

ЗМІСТ

ЗМІСТ	18
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРЧЕНЬ	20
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПЕРЕДНІ ТА СЕРЕДНІ НЕІНФЕКЦІЙНІ УВЕЇТИ І ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ В МЕДИЦИНІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1. Сучасне уявлення про увеїти.....	31
1.2. Ускладнення увеїтів.....	35
1.3 Лікування.....	39
1.4 Експериментальні увеїти.....	42
1.5 Нейропротектор цитиколін та його застосування в медицині.....	43
1.6 Нейропротектор цитиколін та його застосування в офтальмології.....	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
2.1. Матеріали дослідження	50
2.2. Методи дослідження	51
2.2.1. Моделювання переднього та середнього неінфекційного увеїту...51	51
2.2.2 Контроль перебігу увеїту.....	52
2.2.3 Морфологічні дослідження.....	54
2.3. Статистичний аналіз	55
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	56
3.1. Порівняльна клінічна картина неінфекційного переднього та середнього увеїту в контрольній групі (кролі, що не отримували лікування) та основній групі (кролі, що отримували цитиколін).....	56
3.2. Морфологічна картина неінфекційного переднього та середнього увеїту на ранній строк спостереження у кролів контрольної групи (без лікування).....	61
3.2.1. Світлооптичне дослідження.....	61

3.2.2. Ультраструктурне дослідження.....	66
3.3 Морфологічна картина неінфекційного переднього та середнього увеїту на ранній строк спостереження у кролів основної групи (з лікуванням нейропротектором).....	74
3.3.1. Світлооптичне дослідження.....	74
3.3.2. Ультраструктурне дослідження.....	78
3.4. Морфологічна картина неінфекційного переднього та середнього увеїту на пізній строк спостереження у кролів контрольної групи (без лікування).....	84
3.4.1. Світлооптичне дослідження.....	84
3.4.2. Ультраструктурне дослідження.....	88
3.5. Морфологічна картина переднього та середнього увеїту на пізній строк спостереження у кролів основної групи (з лікуванням нейропротектором).....	96
3.5.1. Світлооптичне дослідження.....	96
3.5.2. Ультраструктурне дослідження.....	102
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	113
ВИСНОВКИ	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	133
ДОДАТОК 1	151
ДОДАТОК 2	154
ДОДАТОК 3	156

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВС – внутрішні сегменти
ВСФК – внутрішні сегменти фоторецепторних клітин
ГЕС – гранулярна ендоплазматична сітка
ГКС – гангліозні клітини сітківки
ГЛЕС – гладка ендоплазматична сітка
ЕК – ендотеліальні клітини
ЗН – зоровий нерв
ЗС – зовнішні сегменти
ЗСФК – зовнішні сегменти фоторецепторних клітин
КС – кортикостероїди
МЮК – мюллерівські клітини
НВ – нервові волокна
ПЕС – пігментний епітелій сітківки
СпА – спонділоартрит
ФК – фоторецепторні клітини
ХК – хоріокапіляри

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

З внутрішньоочним запаленням асоціюється щонайменше 150 захворювань. Серед них увеїт займає значний відсоток і є складним внутрішньоочним захворюванням, спричиненим різними етіологічними факторами [18].

Неінфекційні аутоімунні увеїти – це значна група увеїтів (біля 40%), що виникають при системних захворюваннях організму (анкілозуючий спонділоартрит, хвороба Бехчета, саркаїдоз, запальні захворювання кишечника, псоріатичний артрит та ін.) [18]. Дебют увеїту найбільш часто виникає у віці від 32 до 45 років. Істотну роль розвитку запального процесу в оці може грати порушення проникності гематофтальмічного бар'єру. [55, 87, 114]. Увеїт часто призводить до інвалідизації хворих, являється однією з причин втрати зору у жителів розвинених країн світу при важких формах увеїту, навіть до повної сліпоти (до 20%) [28].

Ризик розвинення ускладнень статистично значимо підвищується при хронічному перебігу увеїту, помірному та тяжкому ступеню запальних змін, використанні системної локальної глюкокортикоїдної терапії, а також у чоловіків [80]. У пацієнтів із тривалим перебігом аутоімунного увеїту ризик розвитку ускладнень значно зростає. Серед найбільш серйозних наслідків можна виділити деструкцію сітківки, яка проявляється порушенням її структурної цілісності, набряк зорового нерва, що супроводжується зниженням його провідності, а також атрофічні процеси у тканинах ока, які поступово призводять до втрати функціональних можливостей органу зору. Усі ці стани не лише погіршують якість життя пацієнтів, але й можуть призводити до інвалідизації або навіть до повної втрати зору.

Серйозними ускладненнями неінфекційного переднього та середнього увеїту є набряк диска ЗН і макулярний набряк. Вони значно погіршують гостроту зору, та можуть привести до інвалідизації. Дані різних авторів

коливаються в процентному співвідношенні ускладнень. Так, A.Rodriguez at al. (1994) пишуть про важкі загрожуючі зору ускладнення, такі як папіліт в 82,7% випадках і кістозний макулярний набряк в 37,9% випадках [109]. H. Uy at al. (2001) виявили кістозний макулярний набряк в 13,4% випадків хворих увеїтом [135].

В іноземній літературі є дані про те, що при передньому увеїті, навіть якщо і не формується макулярний набряк, все одно виявляється потовщення макулярної ділянки, в порівнянні зі здоровим оком [132]. Цей стан довготривалий і зберігається навіть тоді, коли увеїт знаходиться в ремісії. Потовщення макулярної ділянки виявляється в 70% випадків [140].

Таким чином, особливу увагу слід приділяти регулярному моніторингу пацієнтів із аутоімунними увеїтами навіть за відсутності виражених симптомів, що дозволяє своєчасно виявляти накопичення патологічних змін і розробляти індивідуальні підходи до терапії.

Останнім часом з'явилися роботи з доказами ролі запальної природи нейродегенеративних процесів. Ознаки запалення виявлені при хворобі Альцгеймера [17], при бічному аміотрофічному склерозі [52], при хворобі Паркінсона [19], при так званій мезіальній скроневій епілепсії [138]. Крім того, в серії експериментальних робіт було продемонстровано, що індукція запалення в мозку лабораторних тварин може призводити до розвитку патоморфологічних і клінічних симптомів, аналогічних таким при відомих нейродегенеративних хворобах, зокрема хвороби Паркінсона, а використання протизапальних засобів, наприклад циклоспорину А, може зупинити процес нейродегенерації [83, 84]. Також існують роботи, що присвячені вивченню нейродегенерації при цукровому діабеті [42].

Глибоке розуміння патофізіологічних механізмів імунних порушень, які лежать в основі аутоімунних увеїтів, є ключовим аспектом у вдосконаленні діагностики та терапії цих станів. Аутоімунні увеїти є складним мультифакторним захворюванням, що характеризується порушенням балансу імунної відповіді: активацією Т-лімфоцитів, надмірним синтезом прозапальних

цитокінів і утворенням аутоантитіл. Ці процеси запускають каскад запальних змін у тканинах ока, які можуть призводити до прогресуючого порушення зору та інвалідазації пацієнтів.

Вивчення цих механізмів дозволяє визначити ключові молекулярні та клітинні мішені для терапевтичного втручання. Сучасні підходи до лікування аутоімунних увеїтів включають застосування імуносупресивної терапії, спрямованої на зниження активності імунної системи та пригнічення хронічного запалення. Використання таких препаратів, як глюкокортикостероїди, цитостатики або біологічні агенти, сприяє контролю запального процесу, але не запобігає розвитку важких ускладнень. [24, 45, 110, 127].

Крім того, значний інтерес викликає впровадження нейропротекторної терапії, спрямованої на захист нейрональних структур, зокрема сітківки та зорового нерва.

Цитиколін широко досліджувався як нейропротектор у гострій фазі ішемічного інсульту (Clark W.M. та ін., 1997, 1999, 2001). У Західній Європі та Японії було проведено кілька плацебо-контрольованих досліджень, які підтвердили покращення неврологічних функцій у пацієнтів, що отримували цитиколін [30, 31, 32].

У 1996 році Aronowski J. досліджував ефект цитиколіну порівняно з плацебо на експериментальній моделі інсульту у щурів, спричиненого двогодинною перев'язкою правої середньої мозкової артерії. Було встановлено, що у щурів, які отримували цитиколін (в порівнянні зі щурами, що отримували плацебо) відновлювальні процеси були більш вираженими у тканинах головного мозку, що досліджувалось гістологічними методами. [15].

У 2013 році Жилюк В.І. із співавторами у своєму експериментальному дослідженні, присвяченому застосуванню цитиколіну в умовах гіперглікемії при моделюванні діабету, встановили, що цей препарат сприяє активації компенсаторно-адаптаційних процесів у нейрональних і гліальних клітинах. Він зменшує пошкодження мієлінових оболонок нервових волокон, підвищує

щільність упаковки синаптичних пухирців, стабілізує структуру пресинаптичних і постсинаптичних мембран, а також збільшує щільність нейронів і ендотеліоцитів. Отримані результати свідчать про значний терапевтичний потенціал цитиколіну в умовах гіперглікемії [5].

В офтальмології він активно використовується при ураженнях зорового нерву різної етіології, насамперед глаукоми [33, 67, 99, 100]. Але про застосування цитиколіну при увеїтах, дані в літературі відсутні.

Тяжкі форми увеїту становлять особливу загрозу для пацієнтів, адже ризик розвитку сліпоти у таких випадках може досягати 20% [23]. Це не лише ускладнює щоденне життя хворих, але й створює серйозні виклики для їхньої соціальної адаптації. Пацієнти з втратою зору стикаються із обмеженнями у професійній діяльності, самообслуговуванні та спілкуванні, що значно знижує якість їхнього життя.

Тому враховуючи актуальність цієї медико-соціальної проблеми, показали необхідність подальшого, більш глибокого та всебічного вивчення поперше можливих нейродегенеративних уражень сітківки при неінфекційних передніх та середніх увеїтах, а по-друге, пошук можливих нейропротекторних препаратів, які можуть попереджувати ці ураження, що і визначило мету та завдання нашої роботи.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування неінфекційних передніх та середніх увеїтів за допомогою патогенетично обґрунтованої нейропротекторної терапії цитиколіном (експериментальне дослідження).

Завдання дослідження:

1. Вивчити морфологічні зміни судинної оболонки, сітківки та зорового нерву ока кролів в ранні строки розвитку неінфекційного переднього та середнього увеїту без застосування нейропротектора цитиколіна.
2. Вивчити морфологічні зміни судинної оболонки, сітківки та зорового нерву ока кролів в ранні строки розвитку неінфекційного переднього та середнього увеїту з застосуванням нейропротектора цитиколіна.

3. Вивчити морфологічні зміни судинної оболонки, сітківки та зорового нерву ока кролів в пізні строки розвитку неінфекційного переднього та середнього увеїту без застосування нейропротектора цитиколіна.

4. Вивчити морфологічні зміни судинної оболонки, сітківки та зорового нерву ока кролів в пізні строки розвитку неінфекційного переднього та середнього увеїту з застосуванням нейропротектора цитиколіна.

5. Порівняти клінічний перебіг експериментального неінфекційного переднього та середнього увеїту у кроликів без та з застосуванням цитиколіна.

Об'єкт дослідження – передній і середній неінфекційний увеїт.

Предмет дослідження – клінічні прояви неінфекційного переднього та середнього увеїту у кролів, морфологічні зміни судинної оболонки, сітківки та зорового нерва кролів при модельованому неінфекційному передньому та середньому увеїті.

Методи дослідження: біомікроскопія та офтальмоскопія за допомогою щілинної лампи і безконтактної лінзи 90D, світлооптичні дослідження очей дослідних тварин з використанням оглядового фарбування препаратів та ультраструктурні дослідження очей кролей, статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів

1. Вперше встановлено, що експериментальний неінфекційний передній та середній увеїт, що змодельований за допомогою кінської сироватки, в ранні строки дослідження (до 2-х тижнів) відтворення захворювання сприяє швидко прогресуючим дегенеративним змінам в судинній оболонці, сітчастій оболонці та зоровому нерві що проявляються: гідропічною дистрофією ендотеліальних клітин хоріокапілярів; порушенням архітекtonіки сітківки з дистрофічними та деструктивними змінами в клітинах пігментного епітелію, міжклітинним набряком, фрагментацією і дегенерацією зовнішніх сегментів фоторецепторних клітин та гіперплазією гліальних клітин; набряком аксоплазми та деформацією мієлінової оболонки нервових волокон, пошкодженням компонентів цитоскелету і дистрофічними змінами в гліальних клітинах зорового нерву.

2. Вперше встановлено, що застосування нейропротектора (цитиколіну) в

ранні строки при змодельованому за допомогою кінської сироватки неінфекційному передньому та середньому увеїті у кролів активує внутрішньоклітинні компенсаторні процеси в сітківці, зокрема, в пігментному епітелії сітківки, що призводить до зменшення ознак гідропічної дегенерації та нормалізації ультраструктури клітин, сприяє активації метаболічних процесів в гліальних клітинах і аксоплазмі в ЗН, при цьому структура сітчастої оболонки залишається майже не порушеною, в ній добре візуалізувались її шари, ділянки дезорганізації шарів сітківки відсутні.

3. Розширено наукові знання щодо морфологічного стану сітківки в пізні строки (33-55 доба) змодельованого за допомогою кінської сироватки неінфекційного переднього та середнього увеїту у кролів. Відмічається прогресія виявлених в ранні строки деструктивних процесів у судинній і сітчастій оболонці; також з'являються тракції сітківки в скловидне тіло та поява субатрофії та атрофії, додатково до вже наявних раніше дисконкомплексації її шарів. Одночасно спостерігаються резидуальні пошкодження хоріокапілярів, сітківки, зорового нерву і ознаки перебігу компенсаторно-відновлювальних процесів.

4. Вперше встановлено, що застосування нейропротектора (цитиколіну) в пізні строки при змодельованому за допомогою кінської сироватки неінфекційному передньому та середньому увеїті у кролів попереджає порушення гістоархітектоніки сітківки, зменшує дистрофічні зміни її клітин. На ультраструктурному рівні, відмічається активація внутрішньоклітинних компенсаційно-відновлювальних процесів в ендотеліальних клітинах хоріокапілярів в сітківці та зоровому нерві, що призводить до нормалізації їх ультраструктури або до зменшення в клітинах проявів альтеративних змін.

5. Доповнені знання про протинабряковий ефект цитиколіну: зменшення набряку рогівки та райдужки в ранні строки застосування нейропротектора при змодельованому за допомогою кінської сироватки неінфекційному передньому та середньому увеїті у кролів. У перші три доби після введення провокуючої дози кінської сироватки у кролів спостерігаються ознаки гострого запалення:

сльозотечу, світлобоязнь, ін'єкцію склери, набряки райдужки та рогівки, клітинну завись та фібрин у передній камері ока. Гіпопійон реєструється у 33–42% випадків. Максимальний рівень запалення спостерігався на третю добу, проте на сьому добу у тварин, які отримували цитиколін, запальна реакція знизилася на 50,3% порівняно з контрольною групою ($0,83 \pm 0,21$ балів проти $1,67 \pm 0,36$ балів). На 10–13-ту добу ознаки запалення зникають в обох групах.

Відмінності одержаних результатів від відомих раніше

В наукових джерелах наявні дані щодо експериментальних увеоретинітів та стану сітківки і зорового нерву при них. Але досліджень стосовно нейродегенерації в сітківці і зоровому нерві при модельованих увеїтах – відсутні [49, 57, 112, 124]. В нашому дослідженні, на відміну від попередніх, кінська сироватка не має прямого дегенеративного впливу на сітківку. Тому нами вперше встановлено, що при змодельованому, за допомогою кінської сироватки, неінфекційному передньому та середньому увеїті, вже на ранньому строці спостереження (8-13-та доба) виявляються нейродегенеративні зміни в сітчастій оболонці, які швидко прогресують. Вони стають більш вираженими на пізніх строках (33-55-та доба) захворювання.

В світі ведуться постійні наукові дослідження стосовно препаратів, які можуть позитивно вплинути на макулярний набряк при неінфекційних увеїтах, зменшивши його [144]. Робіт стосовно використання цитиколіну при патології сітківки, зумовленої передніми та середніми неінфекційними увеїтами немає. В нашій роботі вперше встановлено, що застосування нейропротектора (цитиколіну) при модельованому неінфекційному передньому та середньому увеїті у кролів (за допомогою кінської сироватки) на ранніх строках активує внутрішньоклітинні компенсаторні процеси в сітківці. А на пізніх строках попереджає порушення гістоархітекτονіки сітківки, зменшує дистрофічні зміни її клітин.

Основними функціями цитиколіну являються стимуляція біосинтезу структурних фосфоліпідів мембран нейронів завдяки чому зменшується набряк

та покращується проведення нервових імпульсів [120]. В нашому дослідженні ми доповнили знання про протинабряковий ефект цитиколіну: зменшення набряку рогівки та райдужки на ранніх строках застосування нейропротектора при змодельованому за допомогою кінської сироватки неінфекційному передньому та середньому увеїті у кролів.

Особистий внесок здобувача

Спільно з науковими керівниками д.мед.н., проф. Зборовською О.В. та д.мед.н., проф. Ульяновим В.О. визначено мету, завдання і методологію роботи. Особисто автор провів аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з проблеми дослідження, що дало можливість розробити план виконання дисертаційної роботи. Провів аналіз отриманих даних, науково обґрунтував та інтерпретував результати, підготував їх до публікації. Автор спільно з к.мед.н. Дороховою О.Е. моделював на кролях неінфекційний передній та середній увеїт, а також проводив їх огляд, оцінював клінічну картину. Гістоморфологічні та електронномікроскопічні дослідження проведені на базі лабораторії патологоанатомічних та електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» за консультативної допомоги д.мед.н. проф. Мальцева Е.В. та к.біол.н., ст.наук. співробітника Молчанюк Н.І. У наукових роботах, опублікованих за темою дисертації в співавторстві, провідна роль в постановці завдань дослідження, аналізі результатів і можливості їх застосування належить автору даної роботи.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації повідомлені, розглянуті і обговорені на науково-практичній конференції «Лютневі зустрічі з офтальмології 2021» в м. Одеса в 2021 році; на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021» в м. Одеса в 2021 році; на всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання офтальмології 2021» в м. Одеса, Миколаїв в 2021 році; на п'ятій всеукраїнській науково-практичній конференції «Теорія та практика сучасної морфології» в м. Дніпро в 2021 році; на міжнародній науково-практичній конференції IOIS, 2023 в м. Berlin,

Germany в 2023 році; на науково-практичній конференції «Лютневі зустрічі з офтальмології 2024» в м. Одеса в 2024 році; на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання - 2024» в м. Одеса в 2024 році; на восьмій всеукраїнській науково-практичній конференції «Теорія та практика сучасної морфології» в м. Дніпро в 2024 році.

Обсяг та структура дисертації

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю викладання.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 159 сторінках машинописного тексту. Робота містить анотацію, зміст, перелік умовних позначень, вступ, основну частину, що складається з викладу матеріалів та методів дослідження, власних досліджень, висновків і списку використаних джерел, який включає 146 літературних джерел на 18 сторінках. Дисертація ілюстрована 43 рисунками та 2 таблицями.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження, представлені в дисертаційній роботі, проведені в ДУ «Інституті очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» та є фрагментом науково-дослідної роботи: «Вивчити ефективність нейропротекторної дії піримідинових нуклеотидів на гангліозні клітини сітківки і аксони зорового нерва у хворих на ендогенний передній увеїт», № держреєстрації 0119U101224 (2019-2021 рр.) та науково-дослідної роботи «вивчити ефективність імунокорекції в лікуванні ішемічної нейропатії зорового нерва», № держреєстрації 0122U001492 (2022- 2024 рр.)

Практичне значення отриманих результатів

1. Обґрунтовано застосування в комплексній терапії нейропротектору цитиколіну при неінфекційному передньому та середньому увеїті, що буде сприяти попередженню ускладнень у вигляді нейродегенеративних проявів сітківки та зоровому нерві.

2. Встановлено, що при внутрішньом'язовому введенні 0,2 мл (50 мг) цитиколіну натрію кролям з модельованим переднім та середнім увеїтом, зменшується розвиток дегенеративних змін в сітківці та зоровому нерві.

Впровадження в практику

Результати роботи впроваджено в практику лабораторії патоморфології та електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», в навчальний процес кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університету, в навчальний процес кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПЕРЕДНІ ТА СЕРЕДНІ НЕІНФЕКЦІЙНІ УВЕЇТИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ В МЕДИЦИНІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасне уявлення про увеїти

Запальні захворювання очей – це одна з актуальних проблем офтальмології. Вагоме місце серед яких, займають увеїти. Це загрозливе захворювання, що може призводити до значного зниження функцій зору у пацієнтів. Адже при тяжких формах увеїту ризик розвитку сліпоти може досягати 20% [134].

Термін «увеїт» визначає процес запалення в ділянці судинної оболонки ока, яка включає райдужну оболонку, цилиарне тіло та судинну оболонку (передній, середній, задній увеїти та панувеїт) [56, 74].

І хоча про увеїт відомо з давніх часів, механізми розвитку запального процесу в оці до кінця не вивчені. А етіологічні фактори, що приводять до розвитку увеїту, можуть бути різними.

Увеїт – це не окреме захворювання. Він може бути частиною багатьох різних процесів та хвороб, а також включає в себе безліч клінічних проявів [56].

Приблизно у 30-60% хворих увеїти приймають хронічний перебіг. У розвинених країнах число хворих на увеїт щорічно становить 15–38 осіб на 100 тис. населення, серед яких 10–35 % становляться сліпими або слабозорими [26]; приблизно від 70 до 90% увеїтів мають неінфекційну етіологію [54].

Такі фактори, як вік, стать, етнічна приналежність, географічне розташування, вплив навколишнього середовища, генетична схильність та соціальні звички, визначають рівень поширеності різних типів увеїту [107, 134].

За етіологією увеїти розподіляються на: інфекційні – більш поширені (30–60 %) у країнах, що розвиваються, неінфекційні – це значна група увеїтів що

виникають при системних захворюваннях організму (біля 40%) – більш поширені в розвинених країнах світу [134]. Аутоімунний увеїт визначається аутореактивною імунною відповіддю проти тканин судинної оболочки ока і сітківки. У результаті пацієнти з увеїтом часто страждають на серйозну втрату зору після стійкого запалення через імунно-опосередковане пошкодження тканин-мішеней. Хронічне запалення судинної оболонки може призводити до деструктивних змін у сітківці, зоровому нерві та інших структурах ока, спричиняючи значне погіршення зорових функцій [96].

Хоча патофізіологія неінфекційного увеїту до кінця не ясна, передбачається, що він може бути багатофакторним аутоімунним захворюванням, або викликаний дисбалансом протизапальних і запальних клітин, що призводить до вивільнення кількох цитокінів . У таких випадках увеїт виступає не лише як локальний запальний процес, а й як складний синдром, що відображає системний характер патології [74].

У 1987 році Міжнародна дослідницька група з увеїтів (IUSG) представила систему класифікації, що базувалася на анатомічній локалізації запалення. У 2004 році Робоча група зі стандартизації номенклатури увеїтів (SUN) удосконалила цей підхід, додавши критерії, які враховують початок, тривалість і перебіг захворювання. Також було запропоновано методику градації клітинних елементів і ступеня опалесценції передньої камери для більш точного оцінювання увеїтів. Незважаючи на певну суб'єктивність цього підходу, класифікація SUN залишається основною у більшості сучасних досліджень [59, 125, 126].

Фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) є важливим регулятором запальних процесів, який бере участь у запуску та підтримці запальних реакцій [90]. Разом із тим, ФНП- α здатний викликати патологічні зміни, спричиняючи надмірний запальний процес і пошкодження тканин. Основними джерелами цього цитокіну є макрофаги, лімфоцити, а також деякі клітини, що не належать до імунної системи [133].

Одним із ключових наслідків взаємодії ФНП- α з його рецепторами є

швидка активація вироблення цитокінів, зокрема інтерлейкінів ІЛ-1 і ІЛ-6. Це запускає прозапальний каскад, який може стати причиною ушкодження та руйнування тканин [47].

У пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника рівень ФНП- α значно підвищується в тканинах кишечника, тоді як при ревматоїдному артриті він накопичується у синовіальній рідині. У хворих на увеїт цей цитокін виявляється у високих концентраціях як у крові, так і у водянистій волозі ока, що свідчить про його активну роль у запальних процесах [92, 102, 118].

Активація Т-клітин сприяє підвищенню секреції ІЛ-2, γ -інтерферонів та ФНП- α . Водночас, розвиток аутоімунного увеїту переважно зумовлений активністю Т-клітин [39].

У структурі всіх увеїтів аутоімунні увеїти становлять до 50% і характеризуються найбільш складним і важким течією. Дебют багатьох аутоімунних процес починається саме з виникнення увеїту.

Найбільш дослідженим є взаємозв'язок переднього увеїту з антигеном гістосумісності HLA-B27 [71, 121, 126, 139]. У випадках, коли запалення не має інфекційної природи і не вдається встановити конкретну причину (що трапляється у 45% випадків), увеїт розглядається як ідіопатичний аутоімунний процес або класифікується як неінфекційний увеїт [62, 94].

Частіше за все він виникає при системних захворюваннях організму (анкілозуючий спонділоартрит (СПА), хвороба Бехчета, саркоїдоз, запальні захворювання кишківника, псоріатичний артрит та ін.). Ці патології супроводжуються вираженими імунними порушеннями, що стають основою для розвитку аутоімунних процесів, які провокують хронічне запалення судинної оболонки ока. Увеїти цього типу нерідко мають прогресуючий характер і можуть супроводжуватися різноманітними ускладненнями, що негативно впливають на зорові функції та якість життя пацієнтів [18].

Відомо, що гострий передній увеїт розвивається не у всіх пацієнтів, які страждають СПА. Схильність до виникнення увеїта може пояснити також наявність того чи іншого алеля у конкретного пацієнта. Китайські вчені

провели дослідження та виявили, що у хворих з увеїтом частіше зустрічається субтип HLA-B 2705, ніж HLA-B 2704 [105]. Що також було підтверджено в дослідженні індійських вчених [27].

За сучасними даними у хворих з аутоімунним увеїтом бувають два основних види імунної відповіді: генетично детермінований (спадковий) та набутий (адаптивний) [63].

Частина хворих на СПА передній увеїт є домінуючим клінічним проявом, що визначає тяжкість стану. Як правило, увеїт починається гостро, продовжується зазвичай менше 3 місяців і відрізняється частим рецидивуванням (до 5-6 разів на рік) [82]. При цьому рецидиви можуть мати затяжний характер, погано піддаватися місцевій протизапальній терапії та призводити до ускладнень [48].

Дебют аутоімунного увеїту, що найчастіше припадає на віковий період від 32 до 45 років [22, 97, 104, 134], робить це захворювання особливо значущим не лише з медичної, але й з соціально-економічної точки зору. У цей період людина зазвичай досягає піку своєї професійної діяльності, бере активну участь у соціальному та сімейному житті.

Увеїти є однією з причин втрати зору у мешканців розвинених країн світу. Можуть призводити до інвалідизації хворих, а також до сліпоти (у 20% випадків) при важких формах увеїту [28]. Раптова втрата зору або суттєве погіршення зорових функцій через увеїт може стати важливим обмежуючим фактором, який знижує працездатність, порушує здатність до самообслуговування та обмежує можливості повноцінної комунікації.

Крім того, економічний аспект також є важливим: тривале лікування, вартість медикаментів, витрати на реабілітацію та необхідність перекваліфікації чи зміни професії значно збільшують фінансове навантаження на родини пацієнтів і на систему охорони здоров'я загалом.

За локалізацією серед усіх форм увеїта, на передній приходиться більш ніж 75% випадків [74, 130].

Іноді увеїт є першим проявом системного захворювання і, відповідно,

служить ключем до їх діагностики [16, 44]. Також він може розвинутися задовго до першого прояву спондилита, або дебютувати на тлі малосимптомного спондилита, тому в даний час, відповідно до класифікаційних критеріїв ASAS (Spondylo Arthritis international Society – Міжнародне товариство з вивчення спондилоартритів), його враховують при ранній діагностиці аутоімунного спондилоартриту [123]. Найвища поширеність увеїту при спондилоартропатії відзначається при анкілозуючому спондиліті – 33%. Гострий увеїт 90,5%, при цьому монолатеральний 87,3%. Рецидиви відбуваються у 50,6% [146].

Обмежені епідеміологічні дані свідчать про те, що захворюваність на увеїт може зростати, принаймні в західному світі, можливо, відображаючи загальне зростання аутоімунних захворювань [55].

1.2. Ускладнення увеїтів

Особливу небезпеку неінфекційні передні та середні увеїти становлять через свою здатність тривало перебігати у прихованій формі, без явних клінічних проявів. Проте навіть у таких випадках у тканинах ока поступово накопичуються патологічні зміни, які з часом стають незворотними. Хронічний характер запального процесу призводить до постійної активації імунної системи, яка атакує власні тканини, зокрема сітківку, судинну оболонку та зоровий нерв. Тобто ризик розвинення ускладнень статистично значимо підвищується при хронічному перебігу увеїту, помірного та тяжкого ступеню запальних змін, використанні системної і локальної глюкокортикоїдної терапії, а також у чоловіків [80].

Особливу увагу слід приділити чоловікам, які входять до групи підвищеного ризику розвитку ускладнень при увеїтах. Статистичні дані свідчать, що у цієї категорії пацієнтів ускладнення діагностуються частіше, ніж у жінок, що, ймовірно, пов'язано з комплексом біологічних та імунологічних факторів. Гормональні відмінності між чоловіками та жінками можуть

впливати на регуляцію запальних процесів, зокрема на продукцію цитокінів, що відіграють ключову роль у патогенезі увеїтів [80].

В багатьох випадках гострий перебіг захворювання переходить у мляво перебігаючий і хронічний [50]. Хронічний та рецидивуючий передній увеїт становить приблизно 11–31% усіх випадків переднього увеїту [122].

Ризик розвитку ускладнень при увеїті значно зростає за умов хронічного перебігу захворювання, коли запальний процес триває протягом тривалого часу, часто супроводжуючись періодами ремісії та загострень. Такий затяжний характер запалення сприяє поступовому пошкодженню структур ока, включаючи сітківку, судинну оболонку та зоровий нерв, що може призводити до незворотних змін і значного зниження зорових функцій. Тобто при хронічному перебігу увеїту та при тяжких його формах, в патологічний процес можуть залучатися зоровий нерв (ЗН) та макулярна ділянка сітківки. Тоді розвиваються ускладнення: набряк диска ЗН і макулярний набряк [9, 13, 40, 58, 78, 122].

Ці патологічні стани не лише погіршують якість зору, але й створюють додатковий ризик незворотних змін у структурах ока. Але причини цих ускладнень, на сьогоднішній день, не вивчені повністю [61].

Здорова сітківка підтримується у відносно зневодненому, прозорому стані, сумісному з оптимальною світлопроникністю. Накопичення рідини є результатом дисбалансу між процесами, що керують входом та виходом рідини, коли порушуються внутрішні або зовнішні гематоретинальні бар'єри [34].

Набряк диска зорового нерва характеризується порушенням провідності зорового сигналу, що може призводити до зниження гостроти зору, появи дефектів поля зору та порушення кольорового сприйняття. Затяжний перебіг цього стану може викликати атрофію зорового нерва, що значно ускладнює відновлення зорових функцій.

Кістозний макулярний набряк, у свою чергу, є основною причиною центрального погіршення зору при увеїтах. Цей стан характеризується

накопиченням рідини в макулярній зоні сітківки, що призводить до її потовщення та дезорганізації. Як наслідок, пацієнти відчують спотворення зображень, погіршення центрального зору та зниження контрастної чутливості. У випадку тривалого перебігу макулярний набряк може призводити до дистрофічних змін у сітківці, ускладнюючи лікування та реабілітацію.

Найбільш на кількість та якість зіру впливає наявність кіст у внутрішньому ядерному і зовнішньому ядерних шарах і відслонка нейроепітелія [64].

Таким чином, особливу увагу слід приділяти регулярному моніторингу пацієнтів із аутоімунними увеїтами навіть за відсутності виражених симптомів, що дозволяє своєчасно виявляти накопичення патологічних змін і розробляти індивідуальні підходи до терапії.

Макулярний набряк може мати різні клінічні прояви. Всі макулярні набряки слід лікувати. Макулярний набряк з активним запаленням зазвичай дуже добре реагує на загальне лікування увеїта. Однак у випадку без видимого запалення відповідь на таку терапію зазвичай менш ефективна [60].

Відповідно до останніх рекомендацій по лікуванню, імпланти дексаметазону слід використовувати в якості першої інтравітреальної терапії. Інгібітори фактора росту ендотелію судин (інгібітори VEGF) є схемами лікування другої лінії. Таким чином, вибір такої терапії в першу чергу заснований на ступенях запалення [60]. Але треба пам'ятати, що імпланти дексаметазону інтравітреально призводять до таких ускладнень, як глаукома та атрофія ЗН.

Ці окремі ускладнення можуть дозволити використовувати інгібітори VEGF в якості терапії першої лінії. Поліпшення макулярного отека може бути досягнуто з об'єднаними групами активних речовин [60].

Різні дослідники подають неоднозначні дані щодо частоти виникнення ускладнень увеїтів, таких як набряк зорового нерву і кістозний макулярний

набряк, що може бути пов'язано з відмінностями у популяціях пацієнтів, методах дослідження або стадіях захворювання. [9, 14, 109, 135].

A. Rodriguez at al. (1994) пишуть про важкі загрожуючі зору ускладнення, такі як папіліт в 82,7% випадках і кістозний макулярний набряк в 37,9% випадках [109].

Інші дослідження свідчать про меншу поширеність цих ускладнень. Так Н. Uy at al. (2001) виявили кістозний макулярний набряк в 13,4% випадків хворих увеїтом [135]. М. Accorinti at al. (2019) стверджує, що зареєстровані показники макулярного набряку при увеїті складають від 20% до 70% залежно від додаткових тестів, що використовуються (огляд очного дна, флюоресцентна ангіографія, оптична когерентна томографія).

Макулярний набряк може розвинутися через увеїт або виникнути як побічний ефект ліків, що приймаються при різних захворюваннях [9]. С. Alvarez-Guzman at al. (2021) вказує, що найбільш розповсюдженим ускладненням, що призводить до порушення зору у 41% хворих є макулярний набряк. Найбільш часто він виявляється при хронічному запаленні [14].

Крім того, тривалість і стадія увеїту, а також специфічні особливості запального процесу можуть обумовлювати різний рівень ураження тканин. Додатковим фактором є варіації у протоколах лікування, що впливають на кінцевий результат. У деяких випадках клінічний підхід до класифікації та оцінки цих ускладнень також може відрізнятися, що ускладнює порівняння результатів різних досліджень.

Незважаючи на варіативність даних, набряк зорового нерву і кістозний макулярний набряк залишаються одними з найважливіших і найскладніших ускладнень увеїтів. Вони мають критичне значення для збереження зорових функцій, оскільки можуть спричиняти як значне зниження гостроти зору, так і повну втрату зорових можливостей.

Однак існують дані, які свідчать про те, що навіть за відсутності клінічно значимого кістозного макулярного набряку при передньому увеїті, у більшості випадків виявляється асиметрія макулярного рельєфу в порівнянні

зі здоровим оком [132]. Це вказує на те, що макулярна область залишається вразливою навіть після стихання активної запальної фази.

Більше того, подібні залишкові зміни можуть зберігатися протягом тривалого часу, що свідчить про наявність субклінічних або структурних ушкоджень у макулярній зоні. Потовщення макули в 70% випадків при даному захворюванні є скоріше правилом, ніж винятком [140].

Макулярний набряк може зберігатися навіть тоді, коли запалення контролюється, чи знаходиться в стані ремісії, тому лікування повинно бути направлене і на усунення цього ускладнення [51, 117]. Набряк зорового нерву при увеїті розвивається не так часто, але його загроза зниженню зору теж дуже висока [72, 81, 89].

Хронічний, нелікований макулярний набряк призводить до незворотної втрати зору через пошкодження фоторецепторів. Він може зберігатися навіть за умов контрольованого увеїту, а також виникати внаслідок попереднього запального процесу та незворотного порушення гематоретинального бар'єру [46].

Важливу роль у погіршенні прогнозу увеїтів відіграє тривале використання системної та локальної глюкокортикоїдної терапії. Хоча глюкокортикоїди залишаються основними препаратами для контролю запального процесу, їх застосування пов'язане з низкою серйозних побічних ефектів, які можуть ускладнювати перебіг основного захворювання та негативно впливати на загальний стан пацієнтів [86].

1.3 Лікування

Комплексний підхід до лікування запальних захворювань очей є надзвичайно важливим через їхню складну природу та різноманітність клінічних проявів. На даний час відсутні чітко стандартизовані протоколи терапії для неінфекційних увеїтів. Зазвичай лікування починається із використання глюкокортикостероїдів, після чого, за необхідності, додаються

або замінюються на інші імуносупресивні препарати, залежно від характеру захворювання та ефективності початкового лікування [43].

Мета терапії увеїтів – покращити зір, зняти запалення очей, запобігти рецидиву та уникнути побічних ефектів лікування [141].

Сучасні підходи до лікування неінфекційних передніх та середніх увеїтів ґрунтуються на використанні глюкокортикостероїдів (локально та системно), [128] імуносупресивної терапії, та біологічної терапії (що рекомендується у разі неефективності чи непереносимості кортикостероїдів або звичайних імунодепресантів).

Використання таких препаратів, як глюкокортикостероїди, цитостатики або біологічні агенти, спрямовані на зниження активності імунної системи та пригнічення хронічного запалення, сприяють контролю запального процесу, але не запобігають розвитку важких ускладнень [86]. Лікування спрямовано на зменшення болю і запобігання запалення тканин ока [12, 77, 79, 136].

Стандартом лікування увеїту, особливо якщо він супроводжується кістозним макулярним набряком, є системна імуносупресія пероральними кортикостероїдами (КС) (Преднізолон) [45], чи їх місцевим застосуванням [88].

Однак це лікування не зменшує у хворих частоту зниження зору і сліпоти, а довготривале використання КС може супроводжуватися виникненням значної кількості як локальних, так і загальносистемних ускладнень: розвиток катаракти, глаукоми, вторинних інфекцій, внаслідок зниження рівня імунної резистентності синдрому Кушинга [24, 110, 127].

Серед найбільш поширених ускладнень глюкокортикоїдної терапії виділяють підвищення внутрішньоочного тиску, яке може призводити до розвитку вторинної глаукоми, що вимагає додаткового лікування або хірургічного втручання. Довготривале застосування глюкокортикоїдів також сприяє формуванню катаракти, яка є однією з основних причин зниження гостроти зору у пацієнтів із хронічними увеїтами [24, 110, 127].

Крім того, використання глюкокортикоїдів може підвищувати ризик виникнення інфекційних ускладнень через пригнічення імунної відповіді. Це

особливо небезпечно для пацієнтів із супутніми імунодефіцитними станами або такими захворюваннями, як діабет, де ризик інфекцій і так є високим. Загострення супутніх хронічних захворювань, таких як гіпертензія або остеопороз, також є частими побічними ефектами системного застосування глюкокортикоїдів [24, 110, 127].

Для лікування макулярного набряку при увеїтах використовують також і анти-ФРЕС [41]. Є дані за використання інтерферонів, [37, 68] що ефективні при увеїтах та лікуванні макулярного набряку. Однак, побочні ефекти включають тяжку депресію, нейтропенію та неврит зорового нерва [21, 128]. У той же час немає даних за використання нейропротекторних препаратів при увеїтах [22, 69, 77, 104, 136].

Біологічні препарати, зокрема адаліумаб, набувають все більшого поширення завдяки їхній ефективності та здатності зменшувати залежність від кортикостероїдів, що допомагає мінімізувати побічні ефекти, пов'язані з лікуванням [70].

Рефрактерним увеїт вважався у випадках, коли застосування максимальних доз протизапальних або імуносупресивних препаратів не забезпечувало належного контролю захворювання. Це проявляється щонайменше одним рецидивом хвороби протягом року, і для його лікування потрібно підвищення дозування пероральних кортикостероїдів або інших імуносупресантів, таких як інфліксімаб, етанерцепт чи даклізумаб. Лікування рефрактерного увеїту вимагає обережного балансу між ризиками втрати зору, побічними ефектами та токсичністю імуносупресивної або цитотоксичної терапії [38].

Використання тільки ГКС при лікуванні пацієнтів з хронічними увеїтами становить не більше 50 % та забезпечує лише часткову ремісію [106]. Рецидив захворювання виникає в найближчі 2-3 тижні після відміни препарату. Позитивні результати отримані при поєднанні стероїдів з цитостатиками (зокрема, з циклоспорином або азатіоприном) у пацієнтів з хронічними увеїтами на тлі системних захворювань одиничної тканини [73].

Патогенез увеїтів недостатньо вивчений [35], тому протизапальне лікування неспецифічне і може супроводжуватися значними ускладненнями. Моделювання експериментального увеїту є можливим ключем до кращого розуміння цього захворювання [124].

Ведуться постійні наукові дослідження стосовно препаратів, які можуть позитивно вплинути на макулярний набряк при неінфекційних увеїтах, зменшивши його. Актуальним є пошук нових терапевтичних підходів, які могли б забезпечити ефективний контроль запалення без значних побічних ефектів. Одним із перспективних напрямів є використання нейропротекторних препаратів, таких як цитиколін, [144].

1.4 Експериментальні увеїти

Для виявлення механізмів перебігу аутоімунних захворювань в даний час широко застосовуються експериментальні моделі, найчастіше на мишах та щурах [49, 57, 112, 124].

У літературі наявні дані щодо стану сітківки та зорового нерва при експериментальних увеоретинітах, проте відсутня інформація про нейродегенеративні процеси в цих структурах при експериментальних передніх і середніх увеїтах [7].

Існує дослідження, в якому експериментальний увеоретиніт у мишей моделювали за допомогою міжфоторецепторного ретинол-зв'язуючого протеїну, що дозволило оцінити механізми розвитку запального процесу в сітківці та зоровому нерві. У цьому дослідженні було виявлено значне ураження зовнішніх сегментів фоторецепторів і нервових волокон. Міжфоторецепторний ретинол-зв'язуючий протеїн є основним розчинним компонентом міжфоторецепторного матриксу, який оточує зовнішні та внутрішні сегменти фоторецепторних клітин [7, 57, 112].

Існує також дослідження, в якому увеоретиніт моделювали на морських свинках із застосуванням S-антигену сітківки. У цьому експерименті було виявлено селективне ураження зовнішніх шарів сітківки [7, 49].

Існує модель експериментального аутоімунного увеоретиніту (ЕАУ), який може бути викликаний у деяких видів ссавців шляхом імунізації розчинним екстрактом сітківки великої рогатої худоби. Цей увеїт характеризується як руйнівним ретинітом, так і увеїтом.

Окрім цього, відома швидкоплинна форма увеїту - індукований ендотоксином увеїт (ЕІУ), спостерігається при введенні щурам або мишам бактеріального ендотоксину. Гострий рецидивуючий увеїт, який називається «експериментальний меланін-індукований увеїт» (ЕМІУ), розвивається при імунізації щурів Lewis меланіном хоріоїдеї биків [124].

Генетично модифіковані тварини також використовують користуються для моделювання аутоімунних увеїтів. У мишей, трансфікованих геном HLA-A29, у віці 8-12 місяців спонтанно розвивається увеїт [36].

1.5 Нейропротектор цитиколін та його застосування в медицині

Останні дослідження підтверджують запальну природу нейродегенеративних процесів [95]. Ознаки хронічного запалення виявлені при таких патологіях, як хвороба Альцгеймера [17], бічний аміотрофічний склероз [52], хвороба Паркінсона [19] і темпорально-мезіальна епілепсія [138]. Крім того, серія експериментальних досліджень показала, що штучно викликане запалення в головному мозку лабораторних тварин може спричинити структурні зміни, подібні до тих, що спостерігаються при нейродегенеративних захворюваннях, а також призводити до розвитку характерних клінічних симптомів, зокрема хвороби Паркінсона, а використання протизапальних засобів, наприклад циклоспорину А, може зупинити процес нейродегенерації [83, 84].

Також існують роботи, що присвячені вивченню нейродегенерації при цукровому діабеті [23, 42].

Таким чином, встановлення ролі запалення в патогенезі нейродегенеративних захворювань дозволяє не лише краще зрозуміти механізми їх розвитку, але й відкрити нові терапевтичні можливості. Це створює передумови для впровадження протизапальних стратегій у лікуванні цих хвороб, що може мати значний вплив на покращення стану пацієнтів і запобігання прогресуванню патологічних процесів.

Останнім часом нейропротекторна терапія набуває все більшого поширення як перспективний підхід до лікування нейродегенеративних та офтальмологічних захворювань. Її ефективність зумовлена патогенетично обґрунтованим механізмом дії, спрямованим на захист нервових клітин від пошкоджень, підтримку їхньої життєздатності та відновлення функціональної активності. Один з найбільш відомих та вивчених у світі нейропротекторів є цитиколін [1, 120].

Цитиколін (цитидин-5'-дифосфохолін, або ЦДФ-холін) є природною сполукою, що присутня у всіх клітинах організму. Він виступає попередником фосфатидилхоліну – основного структурного компонента нейрональних та мітохондріальних мембран. Завдяки високій біодоступності (понад 90%), цитиколін ефективно проникає в тканини та бере участь у відновленні клітинних мембран, підтримці енергетичного обміну й нейропротекції [66]. Основними його функціями являється стимуляція біосинтезу структурних фосфоліпідів мембран нейронів завдяки чому зменшується набряк та покращується проведення нервових імпульсів. Також він інгібує апоптоз та стимулює синтез ацетілхоліну, зберігає запас енергії нейронів. Цитиколін легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр [120]. Після всмоктування препарат розпадається на холін та цитидин, які легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр [1, 120].

Цитиколін активно вивчався як нейропротектор (Clark W.M. at al. 1997,1999,2001) в гострій стадії ішемічного інсульту. Ці результати

підкреслюють важливість цитиколіну як препарату, здатного сприяти нейропротекції та покращувати відновлювальні процеси в тканинах мозку.

Були проведені декілька плацебо-контролюємих досліджень в Західній Європі та Японії з доказами покращень неврологічних функцій у хворих, що отримували цитиколін [30, 31, 32]. Ці результати підкреслюють важливість цитиколіну як препарату, здатного сприяти нейропротекції та покращувати відновлювальні процеси в тканинах мозку. Цитиколін здатен не лише зменшувати пошкодження тканин, але й стимулювати їхнє відновлення, покращуючи якість життя пацієнтів і сприяючи тривалій підтримці функціональних можливостей нервової системи [10, 11].

Aronowski J. в 1996 р. Досліджував дію цитиколіну в порівнянні з плацебо в експериментальній моделі інсульта у щурів, викликаного перев'язкою на дві години правої середньої мозкової артерії. Гістологічне дослідження встановило, що в групі щурів, які отримували цитиколін, відновлювальні процеси у тканинах головного мозку були більш вираженими, ніж в групі щурів, що отримували плацебо [15].

Жилюк В.І. із співав. (2013) в експериментальному дослідженні з використанням цитиколіна в умовах гіперглікемії при моделюванні діабету встановили, що він сприяє активізації компенсаторно-адаптаційних процесів в нейрональних і гліальних клітинах, зменшенню порушень мієлінових оболонок нервових волокон, збільшенню щільності упаковки синаптичних пухирців та стабілізації структури пресинаптичної та постсинаптичної мембран, збільшенню щільності нейронів і ендотеліоцитів, що свідчить про високий терапевтичний потенціал цього лікуючого засобу в даних умовах [5].

Нейропротекторний ефект цитиколіну вивчався також на експериментальній моделі щурів, інтоксикованих метанолом Laksmi et.al. (2021). Було виявлено, що щільність ретинальних гангліозних клітин у інтоксикованих щурів, які отримували цитиколін, була вищою, ніж у щурів, які не отримували цитиколіну; а товщина гангліозного шару інтоксикованих щурів, які отримували цитиколін, була тоншою, ніж у щурів, які не отримували

цитиколіну, що означає, що щури, які отримували цитиколін, мали менший набряк ганглійного шару. У той же час не було виявлено відмінностей шару фоторецепторів між групами [75].

Nusanti S. (2022) вивчався вплив цитиколіну на оптичну нейропатію, спричинену етамбутолом в експерименті. Виявлено, що щільність гангліозних клітин сітківки у щурів з інтоксикацією етамбутолом, яким вводили цитиколін, була вищою, ніж у тих, кому не вводили цитиколін. Гангліозний шар сітківки щура без введення цитиколіну більш товстий, ніж у щура з цитиколіном, за рахунок утворенням вакуолей у цитоплазмі гангліозних клітин [93].

Вивчається також і протизапальні механізми дії цитиколіну, що ґрунтується на його здатності стабілізувати клітинні мембрани, тим самим стримуючи надмірне вивільнення глутамату — прозапального нейромедіатора, також він активно знижує вироблення вільних радикалів та запальних цитокінів, які могли б пошкодити нейрони та спровокувати нейрозапалення [25].

1.6 Нейропротектор цитиколін та його застосування в офтальмології

В офтальмології особлива увага також приділяється нейропротекторним препаратам, здатним захищати нейрональні структури та мінімізувати вплив патологічного процесу на функціональний стан ока.

Останнім часом проводять дослідження нейропротекторів та визначають їх здатність впливати на структури ока.

Наприклад, мелатонін (5-метокси-N-ацетилтриптамін) є ендогенним нейромодулятором у сітківці хребетних [131]. Зокрема, Ruth E. Rosenstein зі співавт. у 2010 р. продемонстрували багато цікавих особливостей мелатоніну сітківки, оскільки ця молекула має антиоксидантні, протигрибкові, протизапальні властивості та знижує екситотоксичне пошкодження. Мелатонін здатний знижувати нейротоксичність глутамату сітківки, зменшувати рівень[111]. NO, збільшувати концентрації ГАМК та знижувати окисний стрес.

Мелатонін являє собою ендогенний гормон, який виявляє безліч біологічних ефектів, включаючи антиоксидантні та протизапальні функції [85, 91].

Цікаво, що куркумін, який входить до спеції куркума, також має протизапальні та антиоксидантні властивості. Так у пацієнтів, з увеїтами, що отримували тільки куркумін, не відмічали ускладнень та кількість рецидивів була меншою. Однак, у пацієнтів з туберкульозним увеїтом, відмічались побічні ефекти та більша частота рецидивів захворювання [76]. А в експериментальному дослідженні, доводиться захисна дія куркуміна від окисного ушкодження [145], також виявлена властивість куркуміна інгібувати VEGF та гибель кліток [115].

В наступному дослідженні, вивчаючи дію лютеїну при захворюваннях сітківки, встановлено, що увеїт здатен знижувати експресію родопсину, з подальшим укороченням зовнішніх сегментів фоторецепторів та патологічними змінами гліальних кліток Мюллера. А прийом лютеїну запобігло цим змінам [119].

Нейропротекторний ефект мають також молекули бримонідину, мемантину, антаноністи кальцію, цитиколіну [113]. Але найбільш дослідженим все ж таки є цитиколін.

Цитиколін широко застосовується при різних ураженнях зорового нерва, особливо при глаукомі [33, 67, 99, 100]. Він відіграє ключову роль у передачі сигналу від сітківки та зорового нерва до головного мозку [65], зокрема при нейротоксичних ушкодженнях зорового нерва [100]. Завдяки своїй нейропротекторній дії цитиколін сприяє збереженню гангліозних клітин як у короткостроковій, так і в довготривалій перспективі, запобігаючи їх дегенерації та покращуючи функціональний стан зорової системи [8, 137].

Відзначається позитивний вплив при отриманні пероральної терапії цитиколіном на шар нервових волокон сітківки та внутрішній плексиформний шар гангліозних клітин у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою. [116]. Але краплі цитиколіну для місцевого застосування не мали істотного впливу на поверхневі та глибокі мікросудинні структури сітківки або

хоріокапілярів [29], а з іншого боку існують експериментальні роботи на мишах з вивчення цитиколіну в краплях при лікуванні глаукоми, в яких встановлено покращення стану гангліозних клітин сітківки за електроретинограмою [108].

У зв'язку з особливостями анатомічної структури ока (мала ємкість кон'юнктивального мішка, парабульбарної клітковини) місцева терапія має низьку біодоступність [55]. Це доводить необхідність застосування препаратів, які забезпечують терапевтичну дію через гематофтальмічний бар'єр, таких як цитиколін.

Робіт стосовно використання цитиколіну при патології сітківки, зумовленої передніми та середніми неінфекційними увеїтами немає. Ця прогалина у знаннях підкреслює актуальність проведення експериментальних досліджень, спрямованих на вивчення потенційних можливостей цитиколіну для захисту нейрональних структур сітківки та зорового нерва в умовах запальних процесів.

Всебічне розуміння патогенетичних механізмів неінфекційного увеїту все ще залишається недостатньо вивченим [141]. Запальна реакція, яка зазвичай виконує захисну функцію та сприяє відновленню пошкоджених тканин, у деяких випадках може набувати негативний характер, викликаючи ушкодження структур ока та сприяючи прогресуванню захворювання. Це підкреслює необхідність подальших досліджень для розробки ефективних підходів до лікування, спрямованих на баланс між контролем запалення та збереженням тканинної цілісності [8].

Таким чином, розробка комплексних стратегій, які поєднують імуносупресивну терапію для контролю запального процесу та нейропротекторні засоби для збереження функцій зорової системи, є перспективним напрямом у лікуванні пацієнтів із аутоімунними увеїтами. Це підвищує ефективність терапії, знижує ризик ускладнень і покращує якість життя таких пацієнтів.

Розуміння співвідношення клінічної картини та морфологічних змін при увеїті покращить розуміння патофізіологічних процесів, а запропоноване експериментальне лікування може бути основою для поліпшення лікування в майбутньому [6].

До розвитку ускладнень і хронізації увеїту призводять некоректно проведене лікування, або відсутність лікування взагалі. Що, в свою чергу, призводить до появи набряку диска зорового нерва і макулярного набряку. Які, призводять до необоротної втрати зору.

Припустивши, що дані процеси можуть мати нейродегенеративні прояви, ми вирішили на експериментальній моделі переднього та середнього увеїту дослідити наявність можливих нейродегенеративних змін сітківки за допомогою морфологічних досліджень.

А також виявити, чи може нейропротекторний препарат цитиколін, що має широке застосування при іншій нейродегенеративній патології, впливати на розвиток та інтенсивність цих змін.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження

Експеримент було проведено на 50 кролях породи шиншила. Вага становила від 2,5 до 3 кг, вік був однаковий. За два тижні до початку експерименту кролі утримувались на карантині. Всі тварини перебували на стандартному раціоні харчування, водному режимі та стандартних умовах віварію. В приміщенні температура складала від 18 до 25° С. Дослідження проведені на базі віварію ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України».

Дослідження було проведено з виконанням норм біомедичної етики, схвалених Першим Національним конгресом України по біоетиці (2001), а також Законом України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006), з виконанням етичних норм, передбачених міжнародними принципами Європейської конвенції «О захисті хребетних тварин, які використовуються для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

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», № держреєстрації 0119U101224, 2019-2021 рр. та НДР «вивчити ефективність імунокорекції в лікуванні ішемічної нейропатії зорового нерва», державний реєстраційний номер: 0122U001492, дата реєстрації: дата реєстрації: 2022 р. – 2024 р.

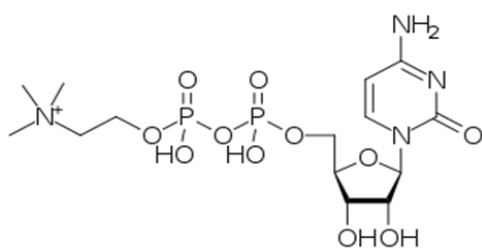
2.2. Методи дослідження

2.2.1. Моделювання переднього та середнього неінфекційного увеїту.

Увеїт моделювався на правих очах кролів (ліві очі залишались інтактними) за методикою описанною Дороховою О.Е. з співавторами [2]. Для всіх кролів техніка моделювання увеїту була однаковою. Попередньо здійснювалась сенсibilізація організму шляхом введення в крайову вену вуха нормальної стерильної кінської сироватки (BIOWEST SAS, France) в кількості 1,0 мл протягом 5 днів з проміжками в 24 години.

Через 10 діб вводили провокуючу дозу – 0,1 мл нормальної кінської сироватки інтравітреально в праве око. Через добу після введення провокуючої дози – розвивався запальний процес в судинній оболонці – неінфекційний передній та середній увеїт.

Дослідних тварин поділили на дві групи: 1) контрольна (24 кроля, 24 ока) – моделювався неінфекційний передній та середній увеїт (без експериментальної терапії); 2) основна (26 кролів, 26 очей) – на фоні модельованого увеїту отримували нейропротектор. Цим кролям щоденно вводили цитиколін натрію



(«Фармак», Україна), по 0,2 мл (50 мг)

внутрішньом'язово протягом всього періоду спостереження з першого дня розвитку запального процесу.

Для зручності підрахунків клінічної картини, дослідних тварин поділили на дві однакові по кількості групи: 1) у 24-х кролів моделювали неінфекційний передній та середній увеїт; 2) у 24-х кролів моделювали неінфекційний передній та середній увеїт і проводили терапію цитиколіном.

Для морфологічного дослідження тварин теж поділили на 2 групи: 1) контрольна (22 кроля, 22 ока) – моделювався неінфекційний передній та середній увеїт (без експериментальної терапії), 2) основна (26 кролів, 26 очей) – на фоні модельованого увеїту отримували цитиколін.

2.2.2 Контроль перебігу увеїту

Біомікроскопія проводилась на щілинній лампі ЩЛ-56 ("МедТех-Прайс", м. Харків, Україна), а офтальмоскопія на щілинній лампі за допомогою лінзи Volk 90D (Volk Optical Inc., США).

Перебіг увеїту контролювався за допомогою офтальмоскопії, біомікроскопії та оцінки ступеня запальної реакції за розробленою Дороховою О.Е. з співавт. бальною системою критеріїв [3]. Фотографування переднього відділу ока виконували за допомогою фотокамери «SonyCybershotDSC-WX350».

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 скловидного тіла (у зв'язку з увеїтом), при їх наявності, було присвоєно 2 бали – як показникам дуже важкого перебігу увеїту. Такі показники, як сльозотеча, світлобоязнь, ін'єкція, набряк рогівки, преципітати, набряк райдужки, розширення судин райдужки, клітинна завесь в передній камері, гіпопійон, свіжі синехії, неможливість візуалізації очного дна (не у зв'язку з увеїтом), оцінювались в 1 бал (табл. 2.1) [3].

Таблиця 2.1

Клінічна оцінка ступеню запального процесу при передньому та середньому неінфекційному увеїті в балах

Клінічна ознака	Бали
Сльозотеча	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Світлобоязнь	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Ін'єкція	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Набряк рогівки	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Преципітати	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Набряк райдужки	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Розширення судин райдужки	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Клітинна взвісь в передній камері	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Фібрин в передній камері	Так– 2 бали; ні – 0 балів
Гіпопіон	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Свіжі сінехії	Так– 1 бал; ні – 0 балів

Термін спостереження за кролями з увеїтом складав від 8 до 55 днів. Було сформовано 2 групи виведення.

В першій (ранній) групі виведення було 22 кроля (22 ока), яких виводили на 8-13 добу – виведення здійснювалось при офтальмоскопічному зникненні симптомів активного увеїту (строк біля 1-2 тижнів), а саме: відсутність сльозотечі, світлобоязні, ін'єкції, зникнення преципітатів, відсутність свіжих синехій та фібрину в передній камері, відсутність розширення судин райдужки та набряку райдужки, відсутність клітин у передній камері. З цієї групи відібрали 4 ока для проведення електронної мікроскопії та 18 очей – для світлової мікроскопії.

В другій (пізній) групі виведення було 26 кролей (26 очей), яких виводили на 33-54 добу. Цей строк виведення був обгрунтований в роботі

Дорохової О.Е., сумісно з Мен Гуанцзюнь [4], де зазначалось, що к 33-55 добі нормалізується температура в проекції циліарного тіла, що свідчить про зникнення запального процесу. З цієї групи відібрали 4 ока для проведення електронної мікроскопії та 22 ока – для світлової мікроскопії.

Виводили з експерименту тварин шляхом повітряної емболії після попереднього введення тіопенталу натрію в дозі 50 мг/кг. Згідно з виведенням кроликів з експерименту, проводилось вилучення очей для гістоморфологічних досліджень. В кожній групі проводились морфологічні дослідження: світлова та електронна мікроскопія.

2.2.3 Морфологічні дослідження

Всі гістоморфологічні дослідження було виконано на базі лабораторії патоморфологічних і електронномікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України».

Для проведення світлооптичного гістоморфологічного дослідження енуклеювані очі фіксувалися в 10% нейтральному формаліні, а потім заливалися в парафін. Виготовлені зрізи товщиною 5 мкм забарвлювалися гематоксилін-еозином. Мікрофотографування препаратів проводилось на мікроскопі «Laboval 4, Carl Zeiss, Jena» на цифрову фотокамеру «Canon PowerShot A480» при зазначених в рисунках підписах збільшення. Вивчалась структура сітківки.

Для проведення ультраструктурного дослідження шматочки тканин фіксувалися в 2,5 % розчині глютарового альдегіду на фосфатному буфері (рН = 7,4) з наступною дофіксацією у 1 % розчині тетроксиду осмію (OsO₄). Потім зразки зневоднювалися в етиловому спирт і у висхідній концентрації (від 30 % до абс. спирту). Просочення тканин та їх полімеризація проводилися в суміші епоксидних смол епон-аралдит. Контрастування ультратонких зрізів товщиною 500 – 700 А (ангстрем) відбувалось за класичною методикою Reynolds [18]. Досліджували зразки тканин на електронному мікроскопі ПЕМ-100-01 (Суми,

Україна) та фотографували з допомогою цифрової камери Power Shot A 480. Збільшення зазначені на електронограмах. Вивчалась ультраструктура хоріокапілярів, сітківки та ЗН [8].

Статистичний аналіз

Для аналізу отриманих даних використовували методи описової та варіаційної статистики. Перевірку розподілу варіант на нормальність проводили з використанням критерію Шапіро-Уїлка. У разі нормального розподілу для порівняння експериментальних груп за виразністю запалення проводили дисперсійний аналіз, у разі якщо нульова гіпотеза відкидалась, для подальшого аналізу застосовували критерій Ньюмена-Кейлса. Для порівняння груп за кількістю кроликів з наявністю різних симптомів увеїту застосовували критерій χ^2 . Для статистичного аналізу використовували програму JASP.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Порівняльна клінічна картина неінфекційного переднього та середнього увеїту в контрольній групі (кролі, що не отримували лікування) та основній групі (кролі, що отримували цитиколін)

Через добу після інтравітреального введення провокуючої дози стерильної нормальної кінської сироватки на правих очах кроликів розвинувся передній та середній увеїт (рис. 3.1)



Рисунок 3.1 Фото ока кроля з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом через добу після інтравітреального введення провокуючої дози стерильної нормальної кінської сироватки.

В результаті проведених досліджень надано характеристику клінічного перебігу експериментального неінфекційного переднього і середнього увеїту у кролів, а також вплив на його перебіг при застосуванні цитиколіну.

В перші три доби після інтравітреального введення провокуючої дози кінської сироватки спостерігали ознаки перебігу гострого запалення у кролів обох експериментальних груп. Офтальмоскопічно та біомікроскопічно у всіх тварин обох груп виявлялися сльозотеча, світлобоязнь та ін'єкція склери. Розширення судин та набряки райдужної оболонки і рогівки спостерігали більш, ніж у 75 % кролів; клітина завись більш ніж у 71 %, фібрин - 58 % тварин. Гіпопійон зустрічався рідше в перші три доби експерименту - у 33-42 % випадків (табл. 3.1). Рівень запалення на першу добу експерименту складав $9,42 \pm 0,29$ балів, у тварин, що отримували цитиколін і $9,29 \pm 0,27$ балів, що не отримували препарат; на третю добу $9,83 \pm 0,57$ і $9,88 \pm 0,55$ балів відповідно [6].

Таблиця 3.1

Динаміка виявлення та змін симптомів експериментального неінфекційного переднього і середнього увеїту (n – кількість експериментальних тварин)

Клінічна ознака	Експериментальний увеїт, група без застосування нейропротектору, доба спостереження, (n)					Експериментальний увеїт і застосування нейропротекторної терапії, доба спостереження, (n)				
	1	3	5	7	10	1	3	5	7	10
Сльозотеча	24	24	12 <i>*p<0,001</i>	2 <i>*p=0,002</i>	0	24	24	11 <i>*p<0,001</i>	2 <i>*p=0,004</i>	0
Світлобоязнь	24	24	12 <i>*p<0,001</i>	2 <i>*p=0,002</i>	0	24	24	11 <i>*p<0,001</i>	2 <i>*p=0,004</i>	0
Ін'єкція	24	24	24	5 <i>*p<0,001</i>	0	24	24	24	4 <i>*p<0,001</i>	0
Набряк рогівки	20	22	18	5 <i>*p<0,001</i>	0	19	23	15 <i>*p<0,001</i>	0 <i>*p<0,001</i>	0 <i>*¹p=0,025</i>

продовження табл. 3.1

Преципітати	22	24	24	7 p<0,0 01	3	19	24	24	5 *p<0, 001	2
Набряк райдужки	16	18	14	6 *p=0, 002	0	17	19	10 *p<0, 008	0 *p<0, 001 * ¹ p =0,02	0
Розшрення судин райдужки	18	18	18	5 *p<0, 001	0	20	19	16	3 *p<0, 001	0
Клітинна завись в передній камері	18	18	18	3 *p<0, 001	0	18	17	17	3 *p<0, 001	0
Фібрин в передній камері	15	17	16	3 *p<0, 001	0	14	16	17	1 *p<0, 001	0
Гіпопійон	10	10	9	2 *p=0, 017	0	8	9	9	1 *p=0, 005	0
Свіжі сінехії	20	20	20	0	0	22	22	20	0	0

Примітки: * - p<0,05 порівняно з попереднім терміном спостереження; *1 - p<0,05 порівняно з тваринами, які не отримували нейропротекторну терапію.

На п'яту добу увеїту спостерігали поступове зменшення запальної реакції. В обох групах вдвічі зменшилась кількість тварин зі сльозотечею та світлобоязню. У кроликів, які отримували цитиколін додатково до цього, статистично вірогідно зменшувалась кількість тварин з набряком райдужки, на 47,4%, і набряком рогівки на 34,8%, порівняно з попереднім строком спостереження. Статистично вірогідної різниці на п'яту добу увеїту між тваринами, які отримували і не отримували цитиколін не виявлено. Рівень запалення у тварин, які не отримували цитиколін складав в середньому $8,38 \pm 0,58$ балів, за умов застосування нейропротекторної терапії – $7,96 \pm 0,37$ балів [6].

На сьому добу експерименту виявлені самі істотні відмінності клінічного перебігу увеїту між тваринами, які отримували і не отримували

нейропротекторну терапію. Так, за умов застосування цитиколіну не виявлено жодної тварини з набряком райдужки та рогівки. Середній рівень запалення у тварин, які отримували цитиколін статистично вірогідно був меншим, ніж у тварин з увеїтом без лікування: $0,83 \pm 0,21$ бала проти $1,67 \pm 0,36$ бала ($p=0,049$).

Неможливість візуалізувати очне дно, за рахунок проявів середнього увеїту: клітинної інфільтрації та фібрину в скловидному тілі розвивались з першої доби і були більш виражені на 5 добу перебігу увеїту у всіх тварин обох груп. Неможливість візуалізації очного дна після зменшення активності запального процесу була пов'язана не з перебігом гострої стадії захворювання, а з розвитком його ускладнень, зокрема помутніння кришталика та зарощенням зіниці.

Нарешті на 10–13-ту добу після введення провокуючої увеїт дози кінської сироватки клінічні ознаки запалення зникали у кролів обох груп [6].

Для кращої візуалізації динаміки змін клінічних проявів протягом періоду спостереження до 10 днів (включно), ми створили наступні гістограми (рис. 3.2, 3.3).

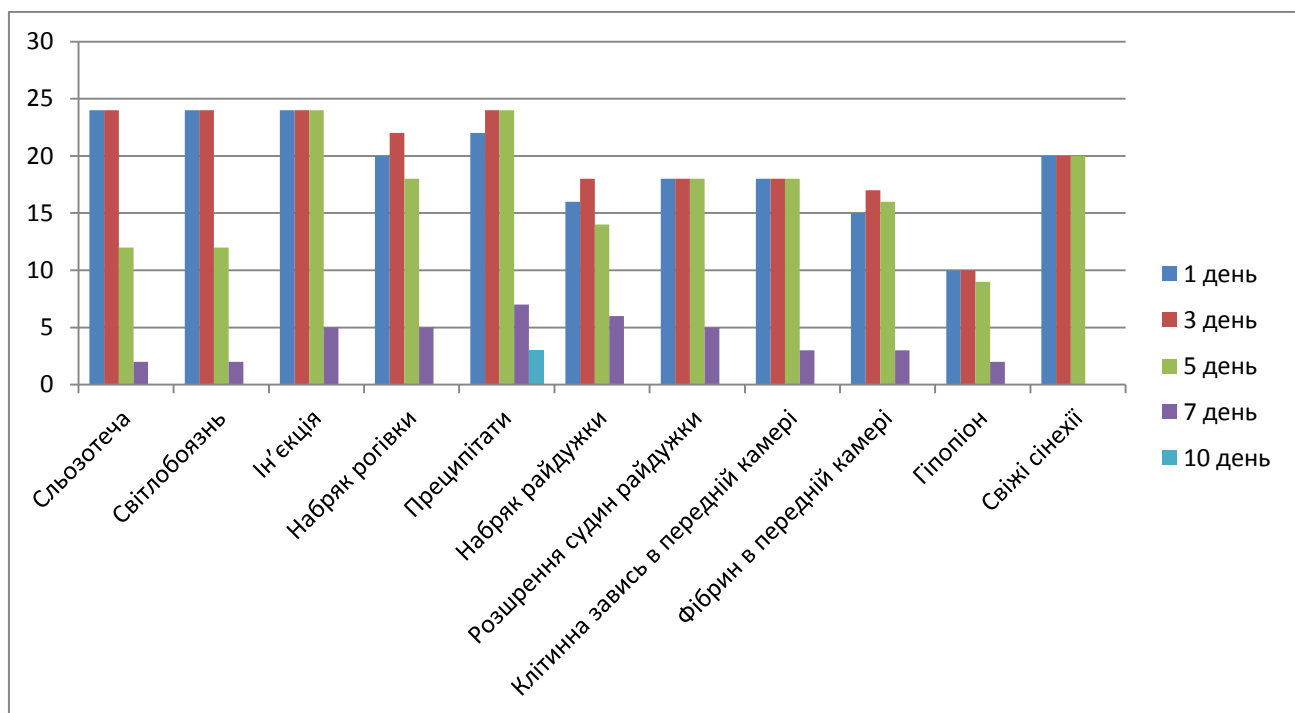


Рисунок 3.2 Динаміка змін зустрічальності клінічних симптомів експериментального неінфекційного переднього і середнього увеїту в

контрольній групі (без лікуванням цитиколіном) в перші 10 днів (n 24). Вісь y – кількість кроликів, вісь x – клінічні симптоми.

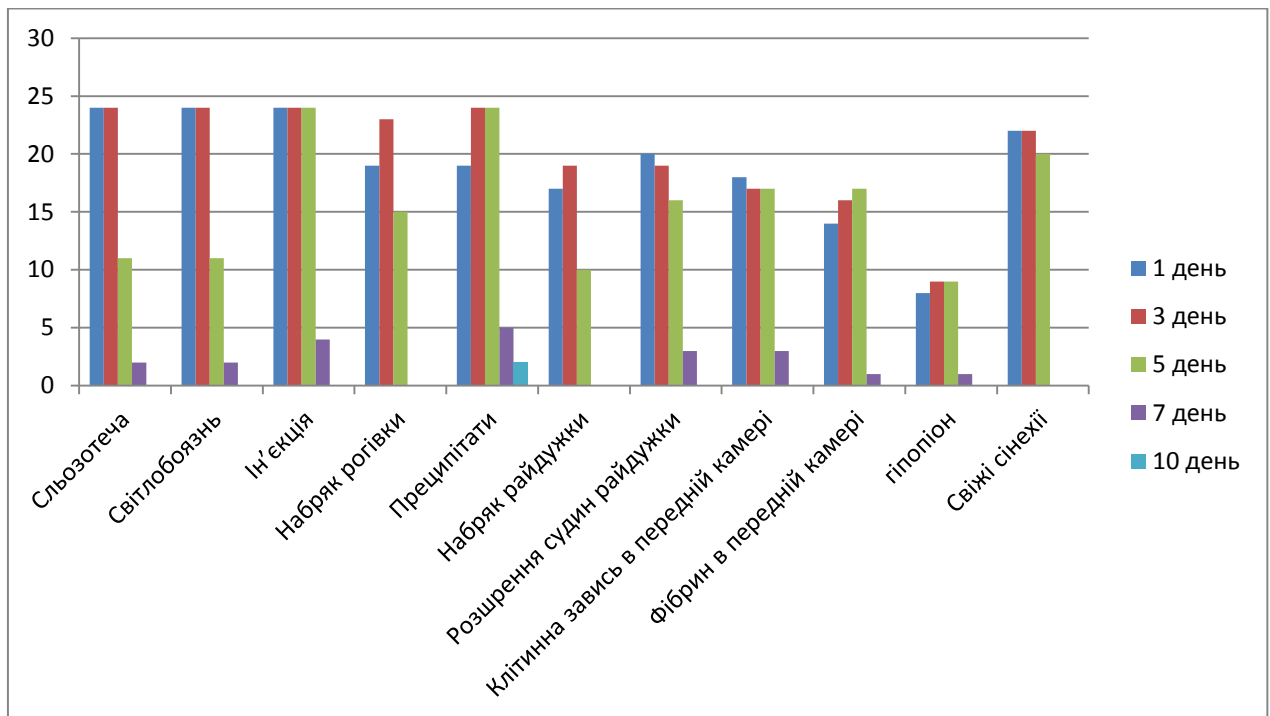


Рисунок 3.3 Динаміка змін зустрічальності клінічних симптомів експериментального неінфекційного переднього і середнього увеїту в основній групі (лікування цитиколіном) в перші 10 днів (n 24). Вісь y – кількість кроликів, вісь x – клінічні симптоми.

Важливим для прогнозування наслідків увеїту є розуміння якісних параметрів викликаних запальним процесом структурних змін в оболонках ока. Тому, дослідили і співставили структурні зміни в хоріоїдеї, сітківці і зоровому нерві наприкінці гострого періоду переднього та середнього увеїту (10–13 доба після введення провокуючої дози кінської сироватки) та на пізніх строках, починаючи з 33-ої доби до 55 доби [4, 6].

3.2. Морфологічна картина неінфекційного переднього та середнього увеїту на ранній строк спостереження у кролів контрольної групи (без лікування)

3.2.1. Світлооптичне дослідження

В результаті проведених досліджень встановлено, що в контрольній групі тварин при моделюванні неінфекційного переднього та середнього увеїту через 8 - 13 діб ми отримали різноманітні результати. В деяких випадках структура сітківки в цілому залишається збереженою, диференціюються її шари, та окремі клітини в них. В інших випадках після моделювання увеїту мало місце проникнення запальних клітин лімфоцитарного ряду із склоподібного тіла безпосередньо всередину тканин сітчастої оболонки, зокрема, до її внутрішнього ядерного шару (рис. 3.4) [1].

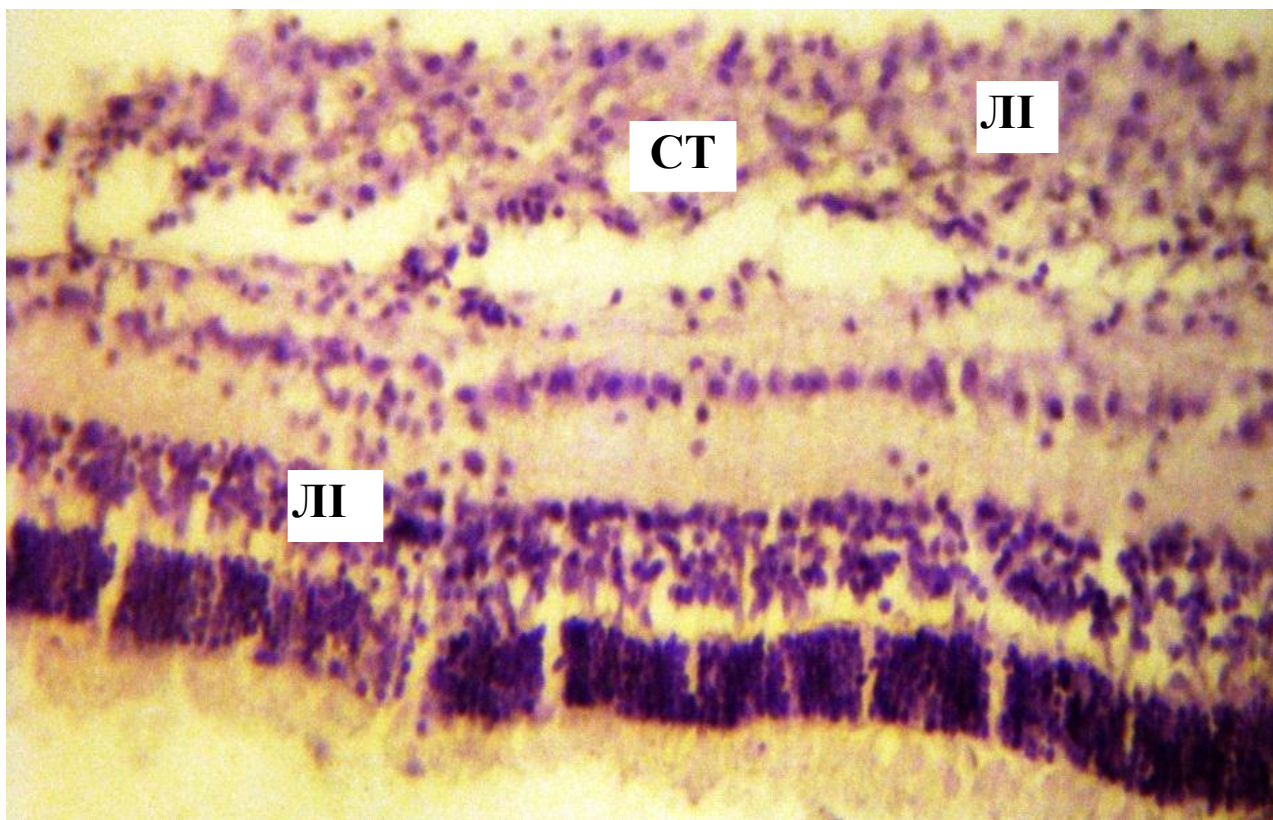


Рисунок 3.4 Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, 11-а доба спостереження.

Лімфоцитарна інфільтрація склоподібного тіла та внутрішніх шарів сітківки хворого ока. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 160×.

Умовні позначення: ЛІ – лімфоцитарна інфільтрація, СТ – склоподібне тіло.

Разом з тим, поруч з мінімально зміненими, (рис. 3.5) 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.

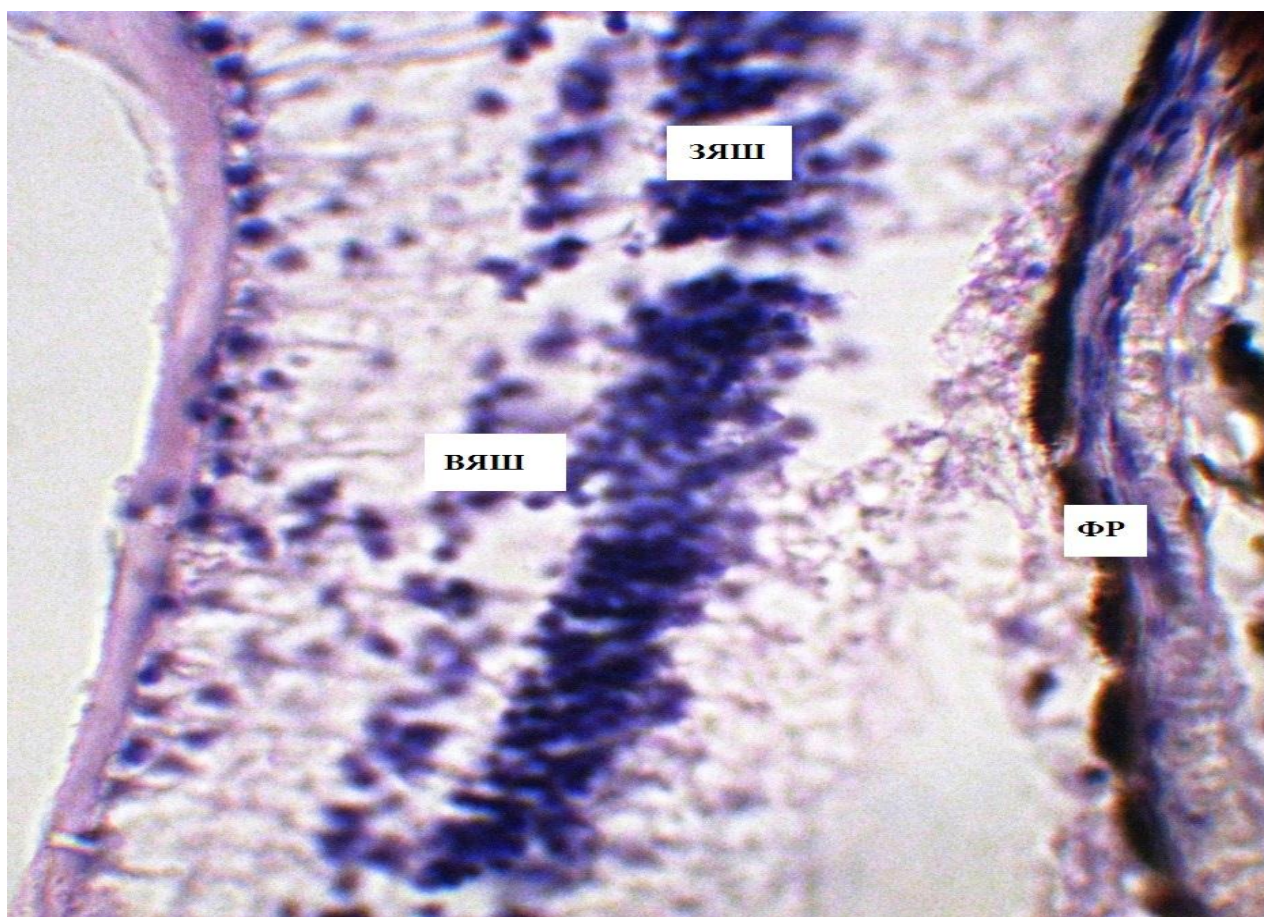


Рисунок 3.5 Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, 11-а доба спостереження. Набряк і дезорганізація внутрішнього ядерного шару, відсутність диференціації межі

між внутрішнім ядерним і зовнішнім ядерним шаром. Деструкція фоторецепторів. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 280×.

Умовні позначення: ВЯШ – внутрішній ядерний шар, ЗЯШ – зовнішній ядерний шар, ФР – фоторецептори.

Набряк і дезорганізація внутрішнього ядерного шару, відсутність диференціації межі між внутрішнім ядерним шаром і зовнішнім ядерним шаром.

Зустрічались ділянки сітківки з вираженими деструктивними змінами, де візуалізувались зруйновані фоторецептори (рис. 3.6) [1].

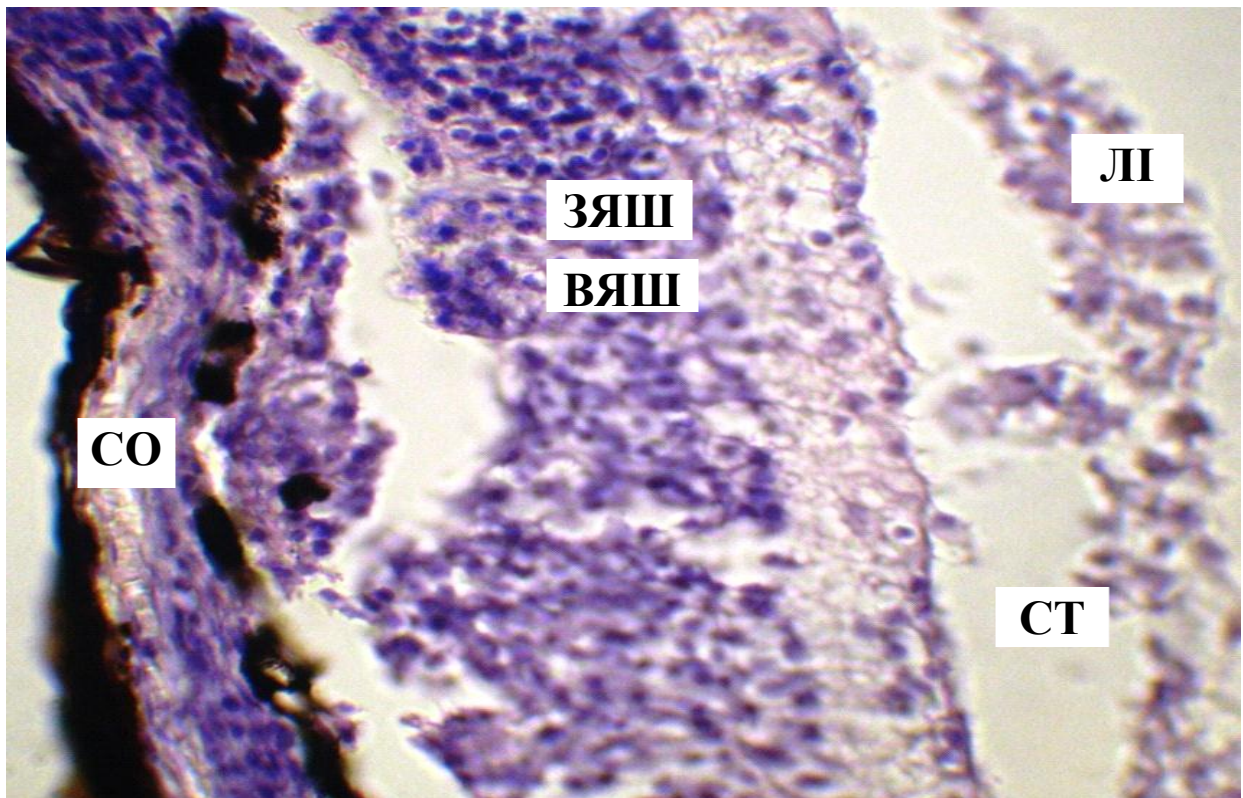


Рисунок 3.6 Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, 11-а доба спостереження. Деструктивні зміни в сітківці. Конгломерат з клітин зовнішнього і внутрішнього ядерних шарів; відсутність шару фоторецепторів. Лімфоцитарна

інфільтрація склоподібного тіла. Судинна оболонка розширена і інфільтрована лімфоцитами. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 280×.

Умовні позначення: ЛІ – лімфоцитарна інфільтрація, СТ – склоподібне тіло, СО – судинна оболонка, ВЯШ – внутрішній ядерний шар, ЗЯШ – зовнішній ядерний шар.

Також наявні ознаки деструктивних змін сітчастої оболонки. Серед них можна відзначити розширення за рахунок набрякової рідини внутрішнього ядерного шару (ВЯШ). Завдяки цьому він практично зливається із зовнішнім ядерним шаром (ЗЯШ), а зовнішній сітчастий шар не визначається (рис. 3.7).

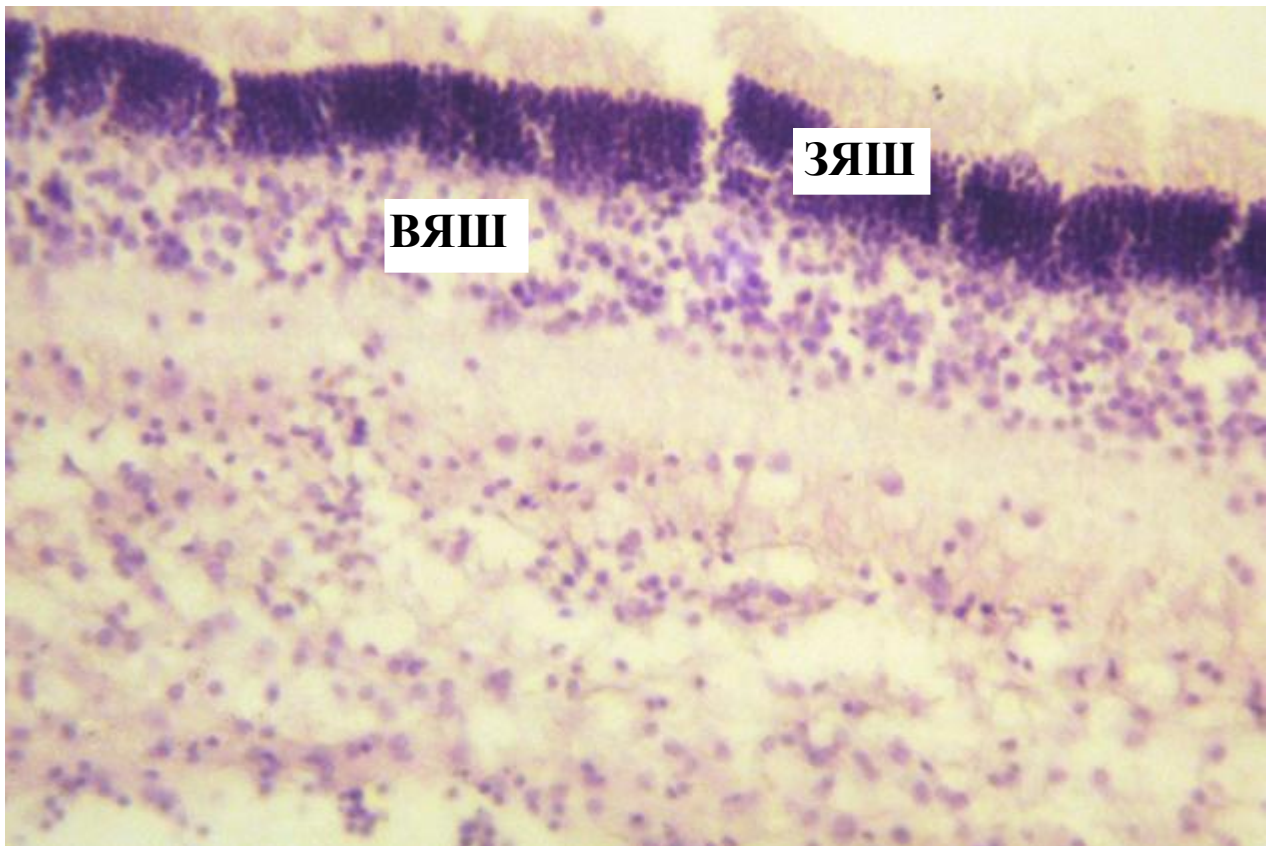


Рисунок 3.7 Постійний гістологічний препарат сітківки кроля з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, 11-а доба спостереження. Деструкція шарів сітчастої оболонки клітинами ексудату. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 160×.

Умовні позначення: ВЯШ – внутрішній ядерний шар, ЗЯШ – зовнішній ядерний шар.

Деструкція сітківки може мати і хвилястий характер, поєднуючись із потовщенням, за рахунок набряку хоріоїдеї (рис. 3.8).

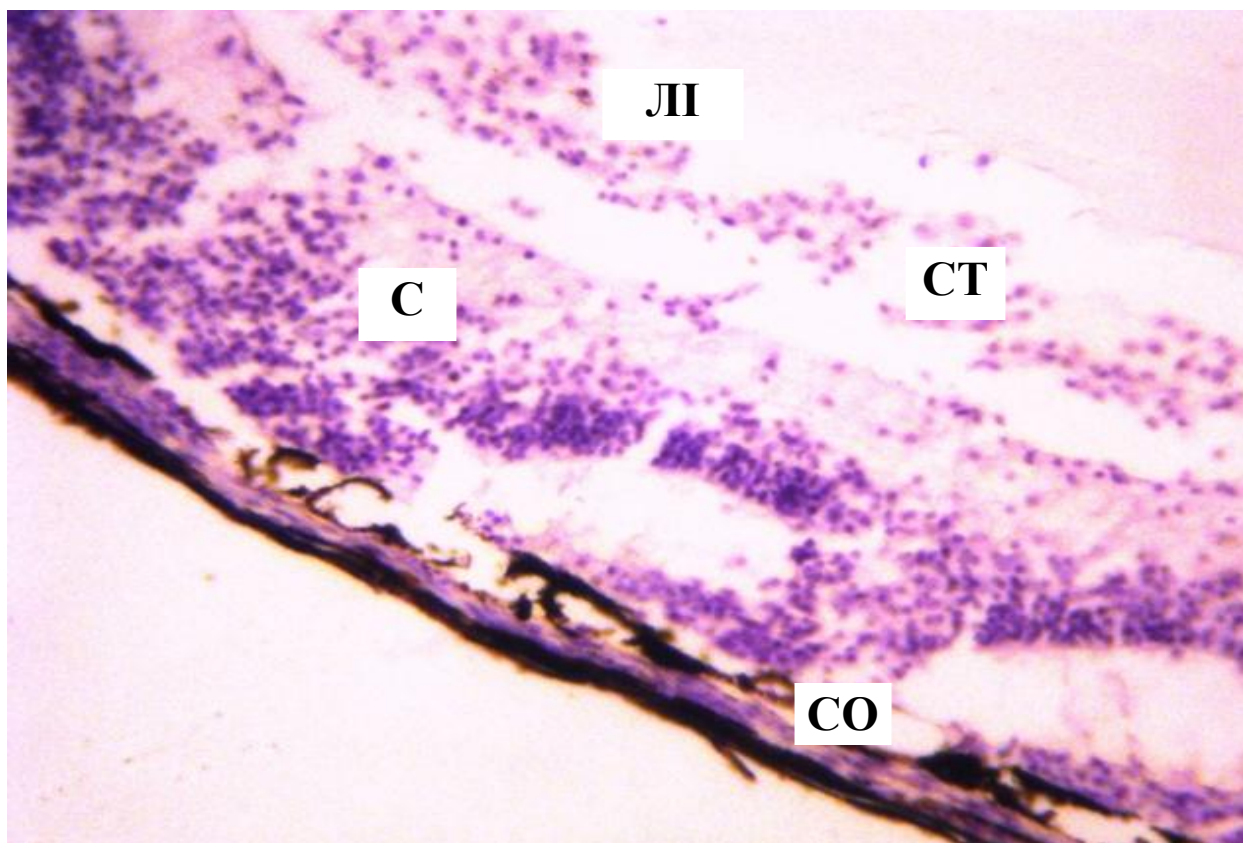


Рисунок 3.8 Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, 11-а доба спостереження. Сітківка деструктована, хвиляста, судинна оболонка розширена, у склоподібному тілі 5-7 шарів лімфоцитів біля поверхні сітківки. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 100×.

Умовні позначення: ЛІ – лімфоцитарна інфільтрація, СТ – склоподібне тіло, С – сітківка, СО – судинна оболонка.

Встановлено, що перебіг переднього та середнього увеїту супроводжувався пошкодженням структури сітківки з набряком і

дискомплексцією її шарів, руйнуванню ФК і клітин пігментного епітелію (ПЕС), дистрофічними змінами гангліозних клітин на 8-13 добу відтворення захворювання [6].

Таким чином, у кролів, що не отримували цитиколін, на фоні переднього і середнього увеїту та знаходження великої кількості різних імунокомпетентних клітин, викликано трофічні і метаболічні порушення в оці. Останні призводять до руйнування її нейронів і гліальних клітин, а також порушення природного шарування [1].

3.2.2. Ультроструктурне дослідження

Через 10 діб після моделювання увеїту в шарі хоріокапілярів (ХК) судинної оболонки більшість ендотеліальних клітин (ЕК) набували ознак гідропічної дистрофії. Фенестри на стоншених ділянках ЕК погано визначались. Просвіти ХК мали підвищену електронну щільність, в них виявлялись поодинокі деструктивно змінені еритроцити та лейкоцити. У частини ЕК спостерігалось збільшення кількості внутрішньоклітинних органел, що може вказувати на компенсаторну активацію метаболічних процесів (рис. 3.9) [7].

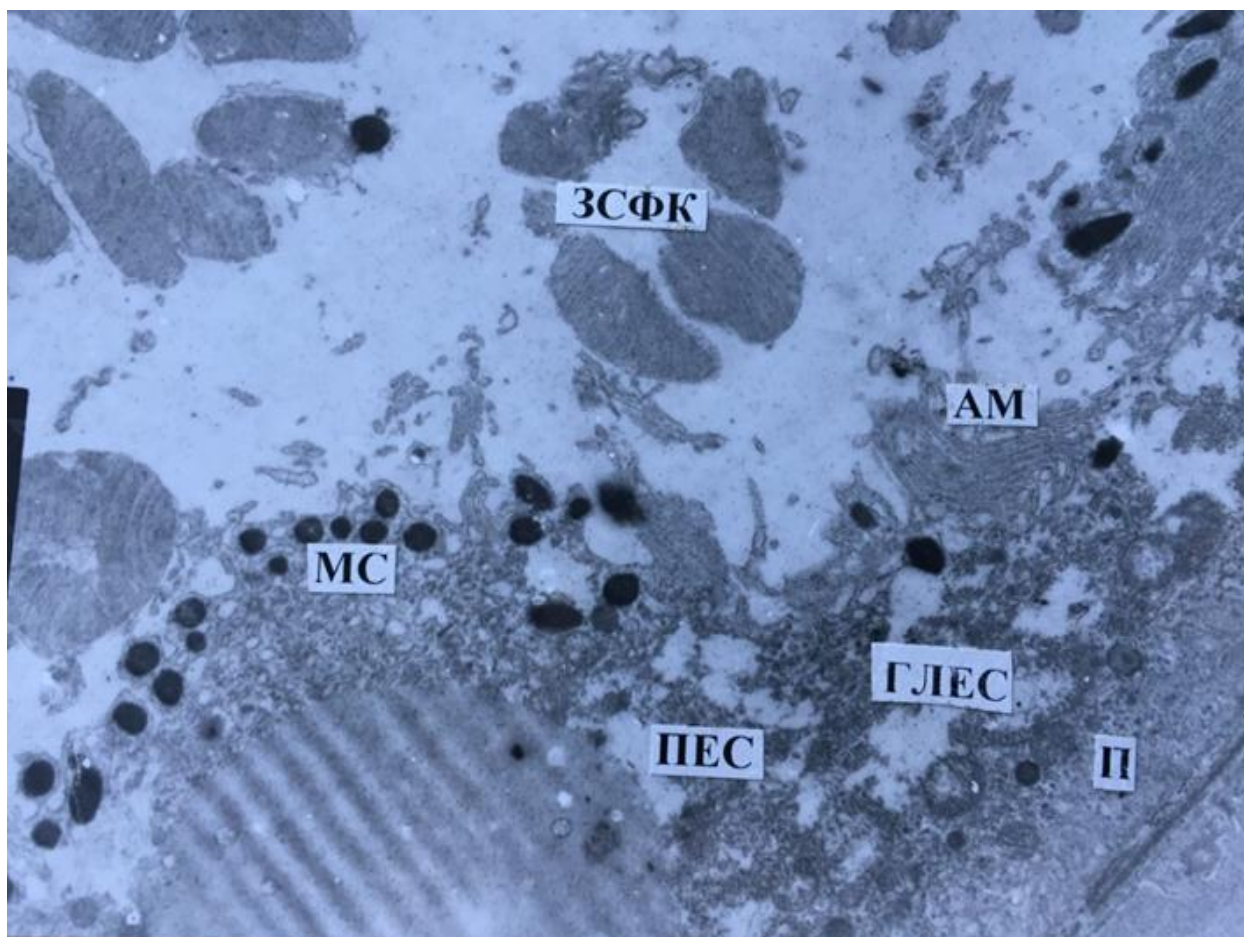


Рисунок 3.9 Ультраструктура сітківки кроля через 10 діб після моделювання увеїту. Пошкодження апікального та базального рельєфу клітин пігментного епітелію. Деструкція їх цитоплазматичних структур. Міжрецепторний набряк. Фрагментація і деструкція зовнішніх сегментів фоторецепторів. Збільшення 5000×.

Умовні позначення: ПЕС – пігментний епітелій сітківки, ЗСФК – зовнішні сегменти фоторецепторних клітин, П- полісоми, ГЛЕС - гладка ендоплазматична сітка, АМ – апікальні мікрворсинки, МС – меланосоми.

Клітини пігментного епітелію сітківки (ПЕС) виявились найбільш пошкодженими в сітківці. В цьому шарі частина клітин була повністю зруйнована, інша мала різний ступінь деструкції органел та плазмолеми. Найбільш глибокі зміни зачіпали апікальну ділянку, де спостерігалось тотальне руйнування мікрворсинок. Виявлялась відсутність базальних складок,

пошкодження пухирців гладкої ендоплазматичної сітки (ГлЕС) та цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС), порушення мітохондрій, яке полягало в деструкції крист та в набряці внутрішньомітохондріального матриксу. Деякі крупні мітохондрії мали зруйновану зовнішню мембрану (рис. 3.9) [7].

Поряд з цим в окремих клітинах ПЕС визначалась дещо збільшена кількість мітохондрій та полісом, що відображало посилення в них білок синтезуючої та енергетичної функцій, направлених на внутрішньоклітинні репаративні процеси [7].

Цитоархітектоніка у шарі зовнішніх сегментів фоторецепторних клітин (ЗСФК) на окремих ділянках була грубо порушеною за рахунок значного міжрецепторного набряку. У міжклітинному просторі спостерігались фрагменти відокремлених ЗСФК та частини зруйнованих клітин ПЕС (рис. 3.9). Мембранні диски ЗСФК в цих зонах також були значною мірою пошкоджені. У внутрішніх сегментах фоторецепторних клітин (ВСФК) спостерігався помірний набряк мембранних органел та цитозолю. Ядра ФК були без видимих змін. У глибоких шарах сітківки слабкі деструктивні зміни мали осередковий характер [7].

На ультраструктурному рівні у тварин з увейтом без лікування цитиколіном в судинній оболонці виявлені дистрофічні зміни ендотеліоцитів хоріокапілярів; в сітківці дистрофічні і деструктивні зміни клітин пігментного епітелію, ушкодження фоторецепторних клітин на 13-ту добу експерименту (рис. 3.10) [6].

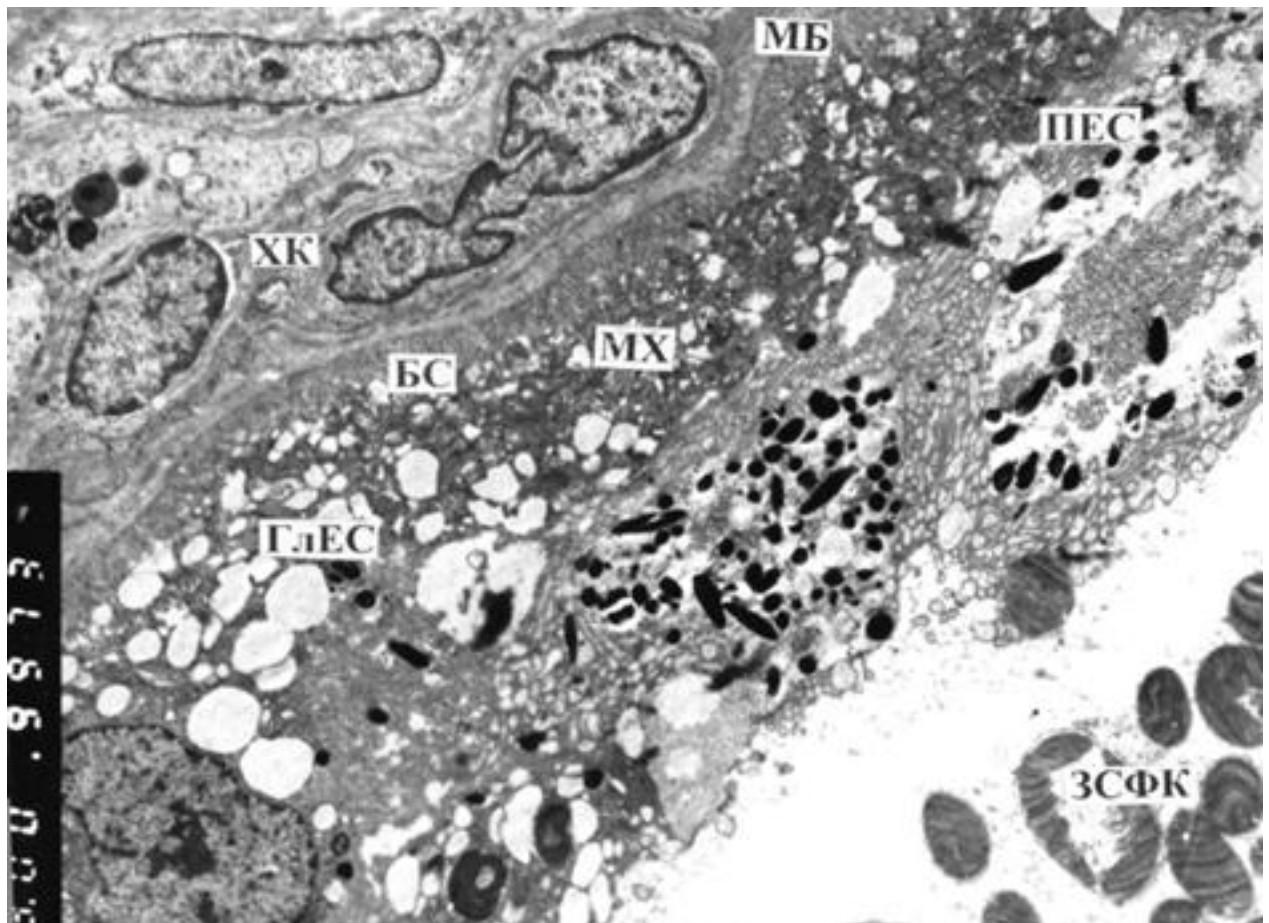


Рисунок 3.10 Ультраструктура хоріоїдеї та сітківки кроля на 11 добу після моделювання увеїту, без лікування. Гідропічна дистрофія клітин пігментного епітелію. Збільшення 5000×.

Умовні позначення: ПЕС - пігментний епітелій сітківки, ГЛЕС - гладка ендоплазматична сітка, МБ – мембрана Бруха, МХ – мітохондрії, ХК – хоріокапіляр, ЗСФК – зовнішні сегменти фоторецепторних клітин, БС – базальні складки.

На великих ділянках під клітинами ПЕС спостерігаються відломки відпрацьованих дисків ЗСФК з осередковою деструкцією мембран. Місцями помітне значне відшарування дисків ЗСФК від клітин ПЕС. В інтеррецепторному матриксі та між ФК спостерігалися ознаки набряку. Незначний набряк виявлявся між мембранами дисків ЗС. На окремих ділянках ФК виявлялася деструкція мембран дисків ЗС, фрагментація крист мітохондрій і

просвітлення внутрішньомітохондріального матриксу у внутрішніх сегментах (ВС) і розширення цистерн ГЕС, а також велика кількість полісом в цитоплазмі (Рис. 3.11).

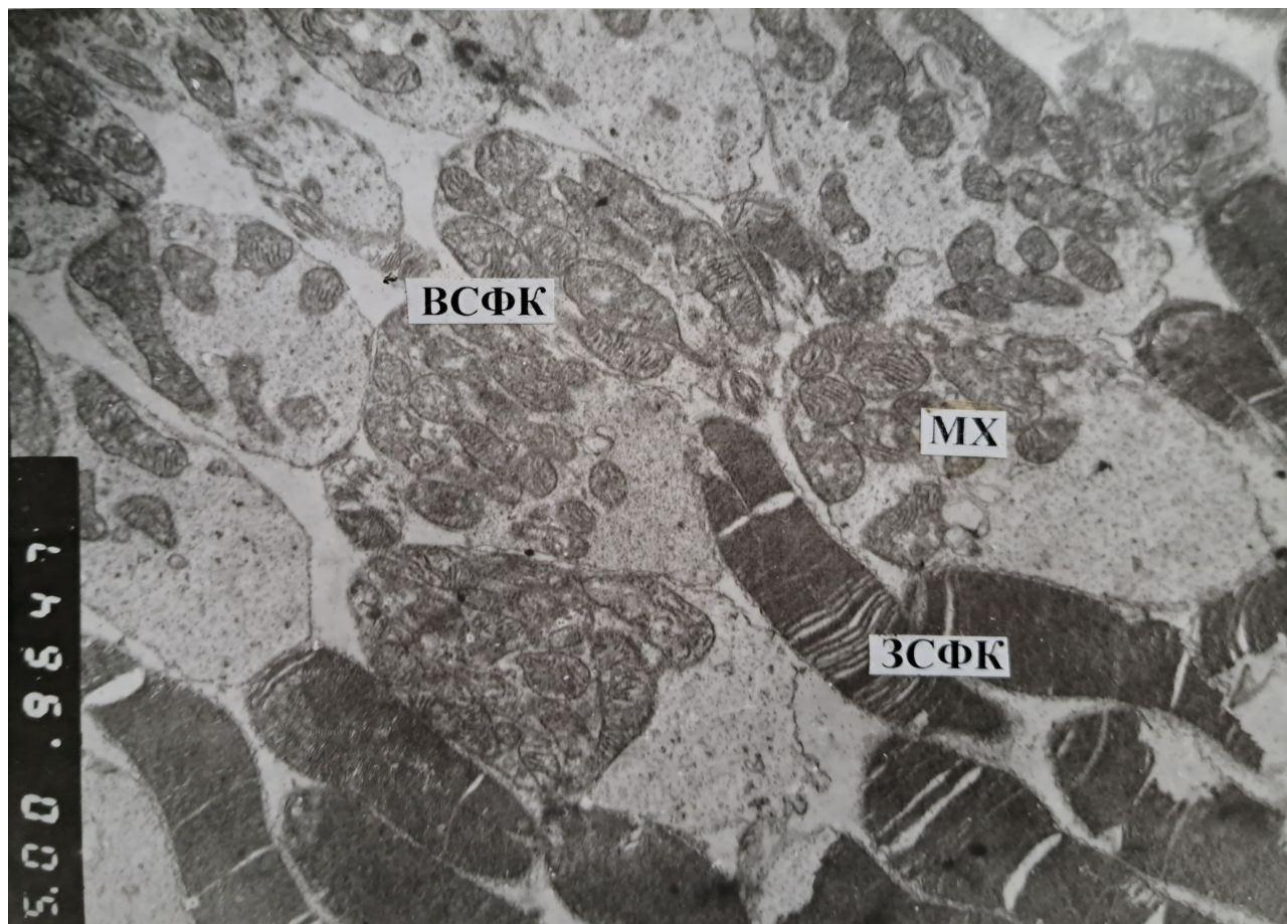


Рисунок 3.11 Ультраструктура сітківки кроля на 11 добу після моделювання увеїту, без лікування. Легкі між – та внутрішньоклітинні ознаки набряку в області зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторних клітин. Збільшення 5000×.

Умовні позначення: ЗСФК – зовнішні сегменти фоторецепторних клітин, ВСФК – внутрішні сегменти фоторецепторних клітин, МХ – мітохондрії.

В гангліозному шарі мілкі гангліозні клітини (ГК) були з просвітленою цитоплазмою, а крупні ГК практично в нормальному стані, за винятком ГЕС, в якій короткі, вузькі цистерни дегранульовані (Рис. 3.12).

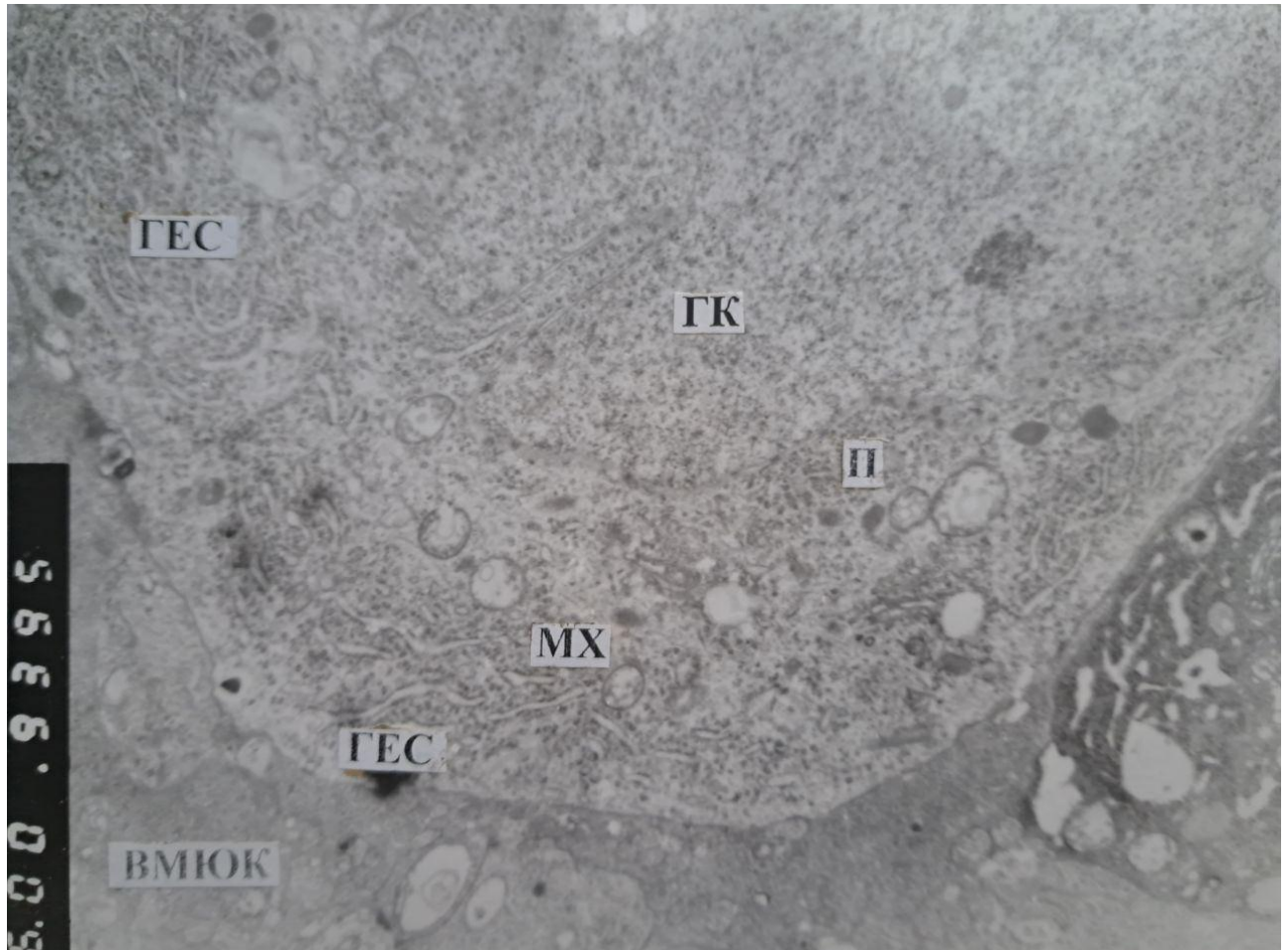


Рисунок 3.12 Ультраструктура сітківки кроля на 11 добу після моделювання увейту, без лікування. Гангліозна клітина практично з нормальною структурою. Збільшення 6000×.

Умовні позначення: ГК - гангліозні клітини, ВМЮК - відростки мюллерівських клітин, ГЕС - гранулярна ендоплазматична сітка, МХ - мітохондрії, П- полісоми.

Дослідження зорового нерва (ЗН) виявило у більшості нервових волокон (НВ) набряк аксоплазми та нечіткість структури нейротрубочок та нейрофіламентів, патологію мітохондрій, яка полягала в набряку внутрішньо мітохондріального матриксу та повною або частковою деструкцією їх крист.

Спостерігалась деформація мієлінових оболонок НВ з розшаруванням на ламели (рис. 3.13). В окремих НВ великого калібру мієлінова оболонка була майже повністю зруйнована. Крім того, зустрічались осередки міжклітинного набряку та безструктурні ділянки. Серед гліальних клітин деякі мали ознаки гідропічної дистрофії – розширені цистерни ГЕС та вакуолізовані мітохондрії, інші були з елементами компенсаційно-відновних процесів [7].

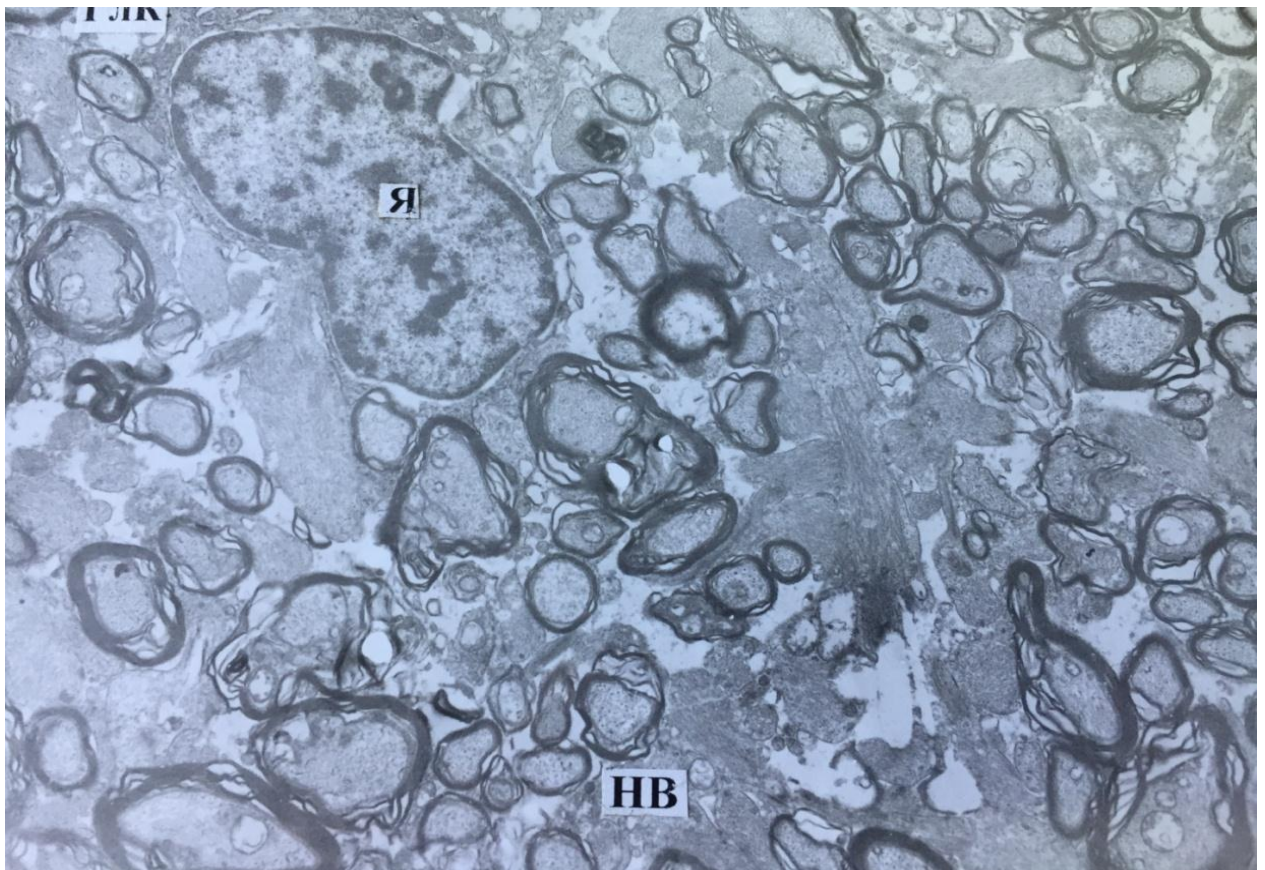


Рисунок 3.13 Ультраструктура зорового нерва кроля на 11 добу після моделювання увеїту. Осередкове пошкодження відростків гліальних клітин, деформація і розшарування мієлінових оболонок нервових волокон. Збільшення 4000×.

Умовні позначення: НВ – нервові волокна, ГЛК – гліальна клітина, Я – ядро.

В ЗН – набряк аксоплазми, ушкодження компонентів цитоскелету, дистрофічні зміни гліальних клітин, деформація мієлінової оболонки НВ (рис. 3.14) [6].

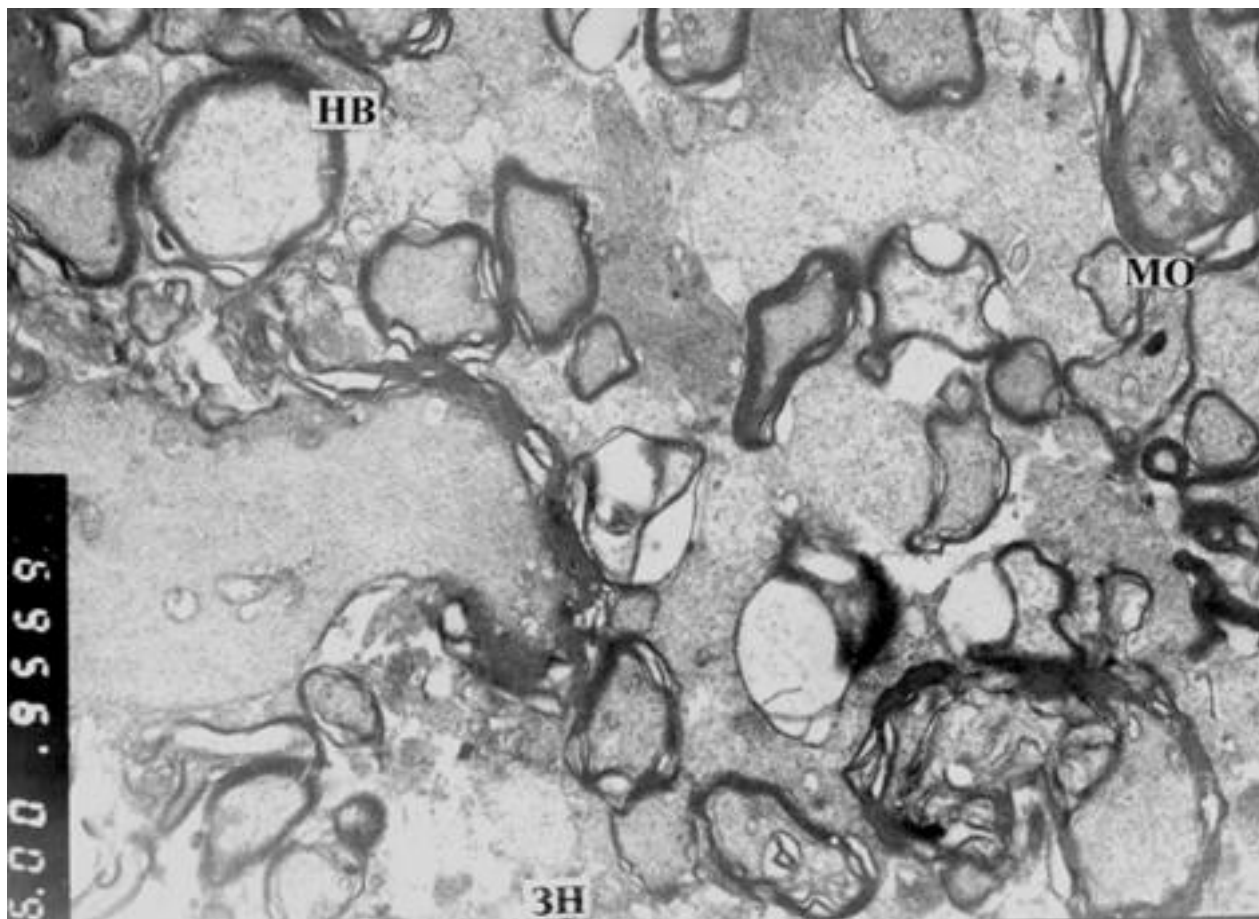


Рисунок 3.14 Ультраструктура зорового нерву кроля на 11 добу після моделювання увеїту, без лікування. Деформація мієлінової оболонки з елементами роз'єднання на ламели. Набряк аксоплазми в окремих нервових волокнах. Збільшення 6000×.

Умовні позначення: ЗН – зоровий нерв, НВ – нервові волокна, МО – мієлінова оболонка.

Аналіз ультраструктури сітківки показав, що через 11 днів після введення кінської сироватки в клітинах всіх її шарів спостерігалися процеси як деструктивного, так і компенсаторно-відновного характеру. Найбільш

пошкоджуючою структурою сітківки являється шар пігментного епітелію. В даному шарі виявляються повністю зруйновані клітини, клітини на різному рівні деструкції органел та плазмолемми, а також клітини з елементами їх відновлення, тобто в клітинах збільшена кількість мітохондрій та полісом, що відображає посилення в них білоксинтезуючої та енергетичної функцій, направлених на внутрішньоклітинні репаративні процеси. В шарі ХК судинної оболонки зміни в одних ЕК ХК характеризувалися явищами гідропічної дистрофії, в інших – активацією метаболічних процесів, за рахунок збільшення кількості внутрішньоклітинних органел. Однак, просвіт ХК мав підвищену електронну-щільність, що відрізнялось від норми.

Таким чином, на клітинному рівні, ми також бачимо початкові дистрофічні зміни в судинній оболонці, сітківці, а також у ЗН, що підтверджує наші дані, отримані при дослідженні методом світлової мікроскопії. Тобто, на ультраструктурному рівні у тварин з увеїтом без лікування цитиколіном в судинній оболонці виявлені дистрофічні зміни ЕК ХК; в сітківці дистрофічні і деструктивні зміни клітин ПЕС, ушкодження ФК на 11-13 добу експерименту і дистрофічні зміни гліальних клітин ЗН [6].

3.3 Морфологічна картина неінфекційного переднього та середнього увеїту на ранні строки спостереження у кролів основної групи (з лікуванням нейропротектором)

3.3.1 Світлооптичне дослідження

На фоні експериментальної терапії нейропротектором цитиколіном кількість клітин, інфільтруючих склоподібне тіло і сітчасту оболонку в їх різних ділянках, значно варіювало (рис 3.15), були такі її ділянки, в яких клітини імунного захисту взагалі не спостерігалось [1]. Але зберігався набряк у внутрішніх шарах сітківки.

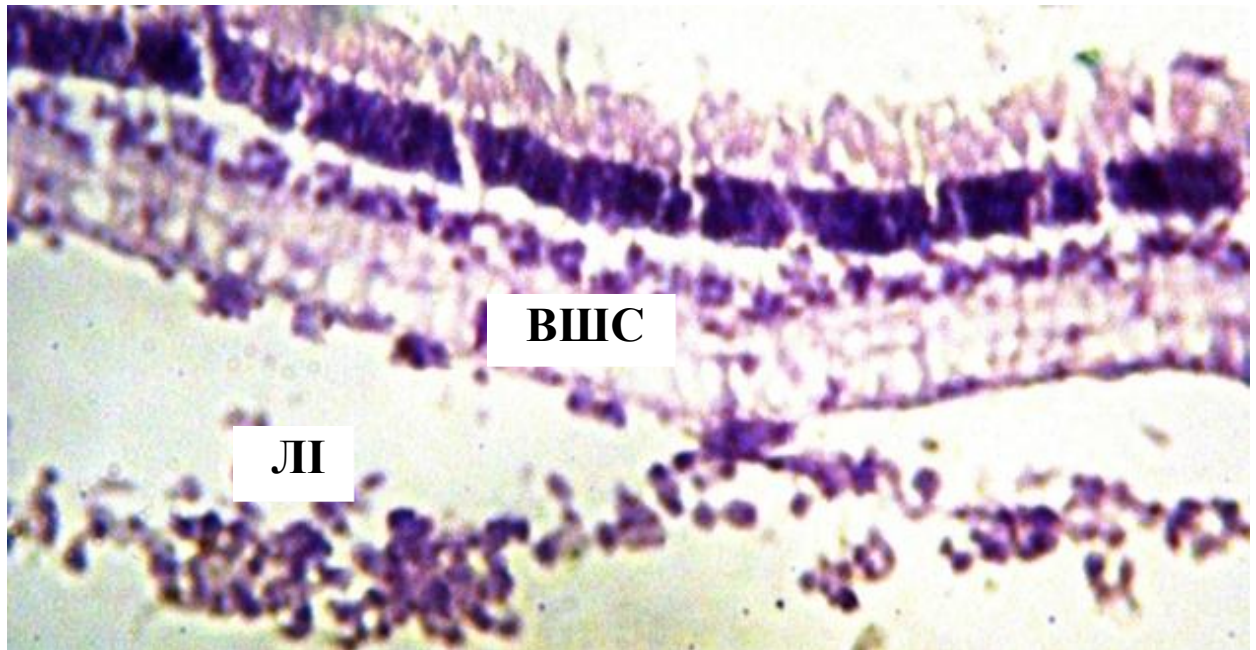


Рисунок 3.15 Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом на фоні експериментальної терапії цитиколіном, 8-а доба спостереження. Будова сітківки майже нормальна, хоча поблизу неї розташовуються в значній кількості лімфоцити, зберігається набряк у внутрішніх шарах сітківки. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 160×.

Умовні позначення: ЛІ – лімфоцитарна інфільтрація, ВШС – внутрішні шари сітківки..

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. Подекуди спостерігалась поліморфно-клітинна інфільтрація склоподібного тіла і окремих ділянок сітківки (рис. 3.16). [1].

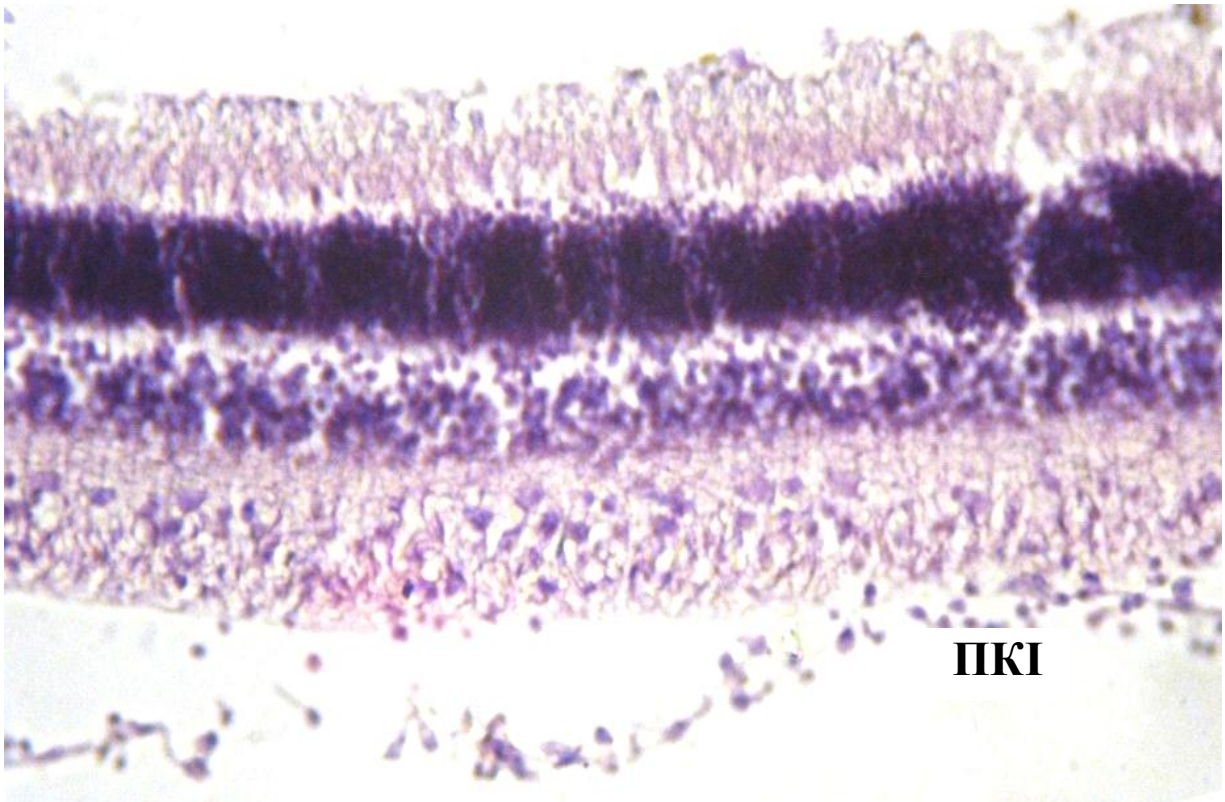


Рисунок 3.16 Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом на фоні експериментальної терапії цитиколіном, 8-а доба спостереження. Цитоархітектоніка сітківки не порушена. Слабка поліморфна клітинна інфільтрація склоподібного тіла і окремих ділянок сітківки. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 160×.

Умовні позначення: ПКІ – поліморфно клітинна інфільтрація.

Спостерігали поодинокі гангліозні клітини сітківки з дистрофічними змінами (рис. 3.17) [1].

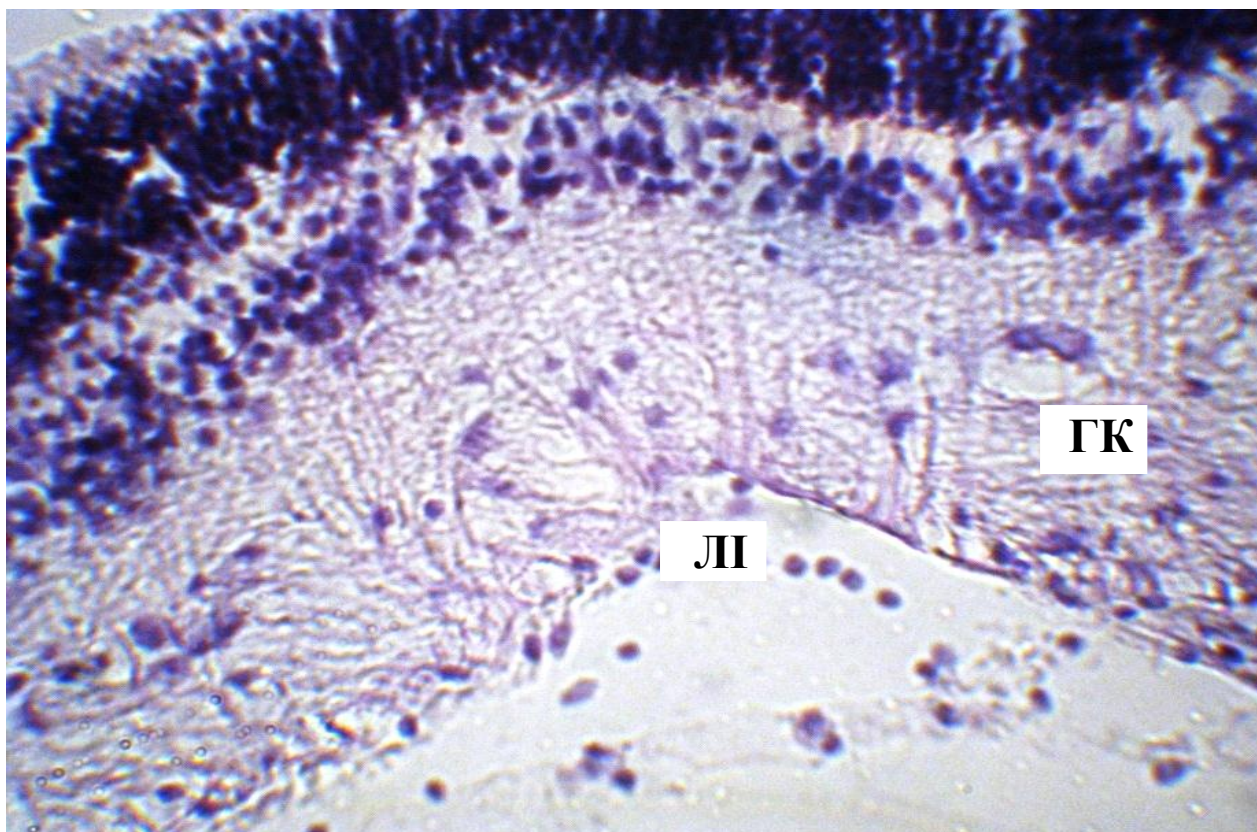


Рисунок 3.17 Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом на фоні експериментальної терапії цитиколіном, 13-а доба спостереження. Гангліонарна клітина з ознаками вакуолізації цитоплазми і деформованим ядром. Лімфоцитарна інфільтрація склоподібного тіла і окремих ділянок сітківки. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 280×

Умовні позначення: ГК – гангліонарна клітина, ЛІ – лімфоцитарна інфільтрація.

Експериментальна терапія нейропротектором цитиколіном показала значний позитивний вплив на структуру сітківки при неінфекційному передньому та середньому увеїті. Відзначено зменшення клітинної інфільтрації склоподібного тіла та сітківки, а також збереження шаруватої структури сітківки без ознак дезорганізації. Дистрофічні зміни у гангліонарних клітинах носили поодинокий характер, що вказує на потенціал цитиколіну для мінімізації нейродегенеративних процесів. Дані свідчать про перспективність

цитиколіну у зменшенні запальних процесів та захисті структур сітківки при увеїті.

3.3.2. Ультраструктурне дослідження

У кролів, які протягом 10 днів отримували нейропротектор, в шарі ХК переважали ЕК з ознаками компенсаційно-відновних процесів: їх крупні витягнуті ядра мали звивисту каріолему, цистерни ГЕС були помірно розширеними із тонкозернистим вмістом, спостерігались скупчення полісом. Наряду з цим частина ЕК ХК залишалась у стані набряку [7].

В шарі ПЕС спостерігалась досить гетероморфна картина. Так, частина клітин структурно була близькою до норми, інша – мала ознаки гідропічної дистрофії, хоч і менш вираженої, ніж в клітинах ПЕС попередньої групи. В частині клітин спостерігались ознаки активації їх метаболічної діяльності (рис. 3.18).

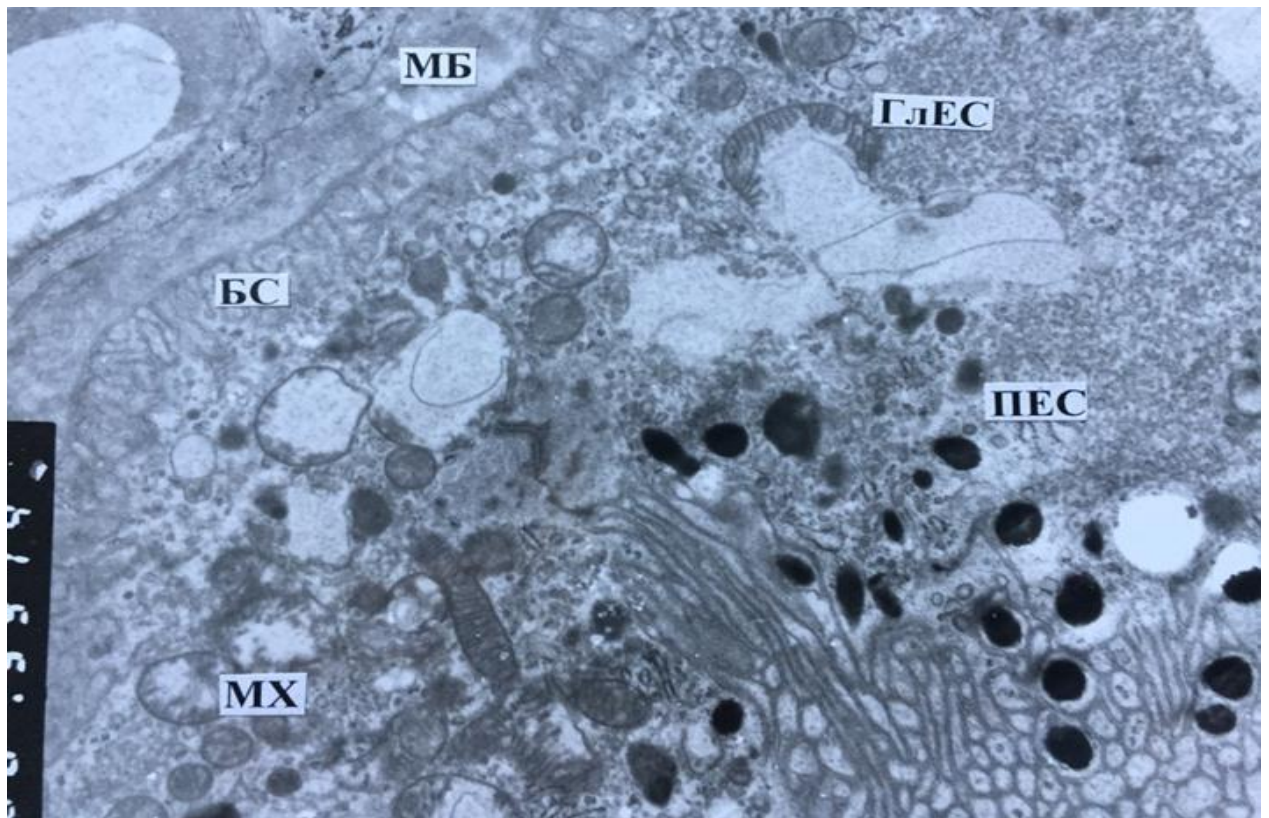


Рисунок 3.18 Ультраструктура сітківки кроля основної групи на 11 добу (після 10-денного застосування нейропротектора) на фоні модельованого

увеїту. Фрагмент клітини пігментного епітелію. Базальна складчатість та апікальні мікроворсинки у нормальному стані. Мітохондрії з добре розвиненими щільноупакованими кристами, частина їх вакуолізована. Цитоплазма збагачена полісомами. Збільшення 8000×.

Умовні позначення: МБ – мембрана Бруха, ПЕС – пігментний епітелій сітківки, БС – базальна складчатість, ГЛЕС - гладка ендоплазматична сітка, МХ – мітохондрії.

В області ФК зберігались елементи міжклітинного набряку, визначалась локальна деструкція мембран дисків ЗСФК, патологія мітохондрій у ВСФК; незначне просвітлення цитоплазми та підвищена кількість у ній полісом. В інших шарах сітківки осередково спостерігались елементи внутрішньоклітинного набряку, проте в більшості клітин структура була збереженою з посиленням ознак білкового синтезу, направленого на внутрішньоклітинні потреби за рахунок великої кількості полісом (рис 3.19). [7].

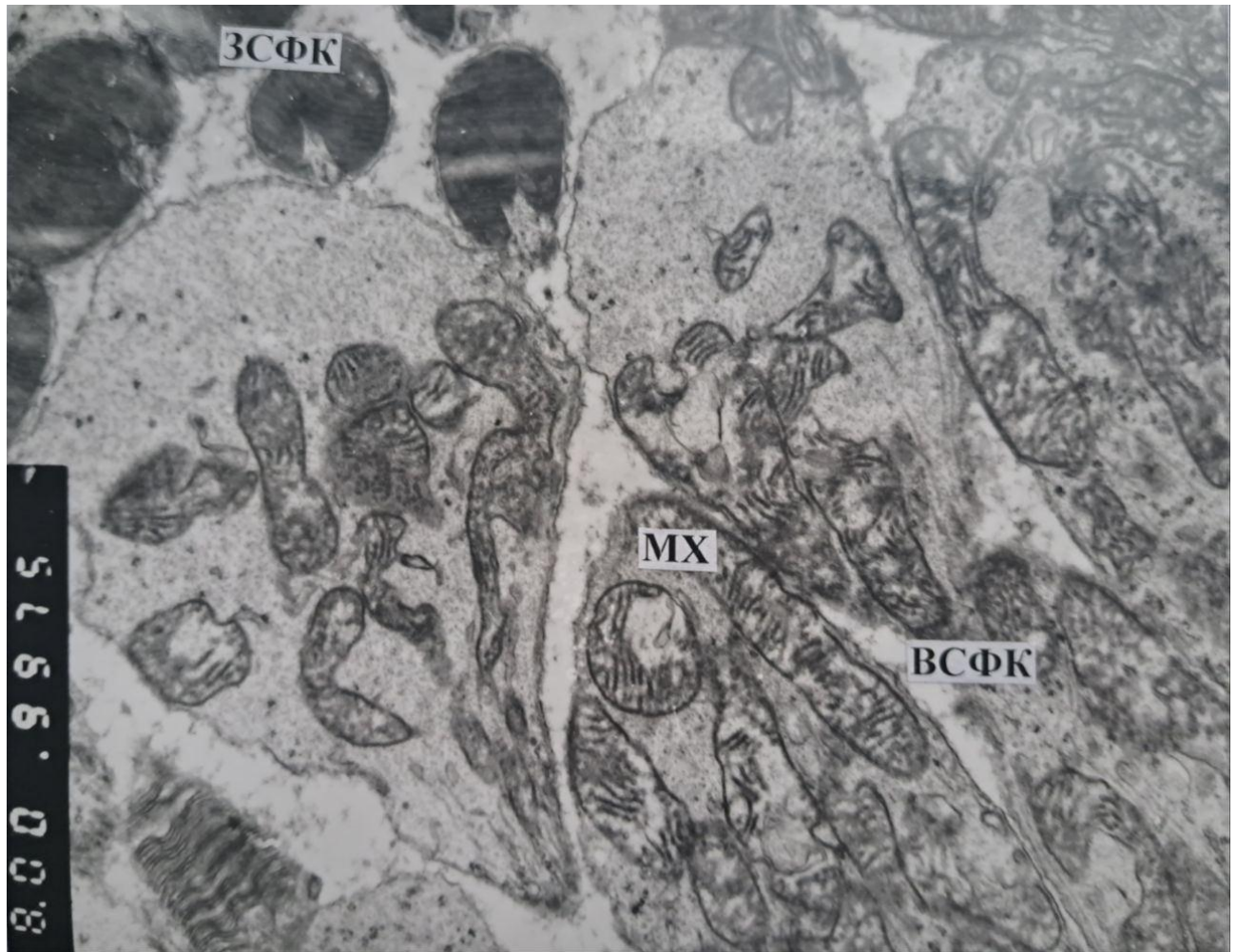


Рисунок 3.19 Ультраструктура сітківки кроля основної групи на 11 добу (після 10-денного лікування нейропротектором) модельованого увеїту. Збільшення 8000 \times .

Умовні позначення: МХ – мітохондрії, ЗСФК – зовнішні сегменти фоторецепторних клітин, ВСФК – внутрішні сегменти фоторецепторних клітин.

Застосування нейропротекторної терапії цитиколіном зменшувало вираженість негативних ультраструктурних змін в оболонках очного яблука при експериментальному передньому та середньому увеїті. В першу чергу зменшувався інтерстиційний набряк, посилювались компенсаторно-відновлювальні процеси в нейронах сітківки, зменшувались дистрофічні зміни епітеліоцитів хоріокапілярів (рис. 3.20) [6].

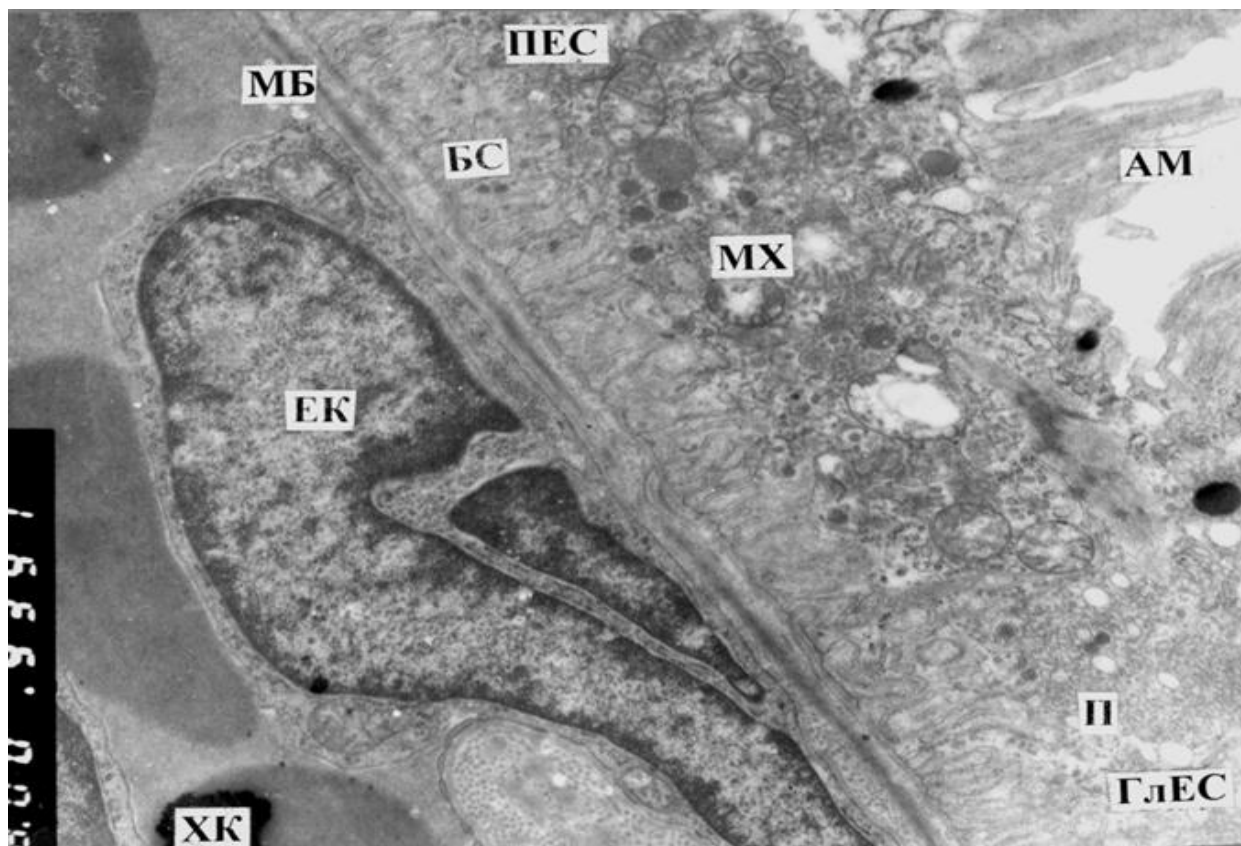


Рисунок 3.20 Ультраструктура сітківки кроля після 10-денного (на 11 добу) лікування нейропротектором модельованого увеїту. Ознаки компенсаційно-відновних процесів в ендотеліальній клітині хоріокапіляра та в клітині пігментного епітелію. Збільшення 8000×.

Умовні позначення: ПЕС - пігментний епітелій сітківки, МБ – мембрана Бруха, БС – базальні складки, ЗСФК – зовнішні сегменти фоторецепторних клітин, П- полісоми, ГлЕС - гладка ендоплазматична сітка, АМ – апікальні мікроворсинки, МХ – мітохондрії, ЕК - ендотеліальна клітина, ХК – хоріокапіляри.

У ЗН після застосування нейропротектора деформація мієлінових облонок та явища набряку в аксоплазмі зустрічались в меншій мірі і в меншій кількості НВ. В аксоплазмі більшості НВ мітохондрії та інші органели мали

нормальну ультраструктуру. Найбільш збереженими виявлялись НВ мілконого калібру. Більшість гліальних клітин мали ознаки посиленних компенсаційно-відновних процесів. Їх ядра були переважно з дифузним хроматином, 1 або 2 периферійно розташованими ядерцями, звивистою каріолемою. В цитоплазмі виявлялось багато полісом, в окремих розширених цистернах ГЕС – скупчення фібрилярних структур. Все це відображало посилення білоксинтезуючих процесів як на внутрішньоклітинні, так і на позаклітинні потреби (рис. 3.21) [7].

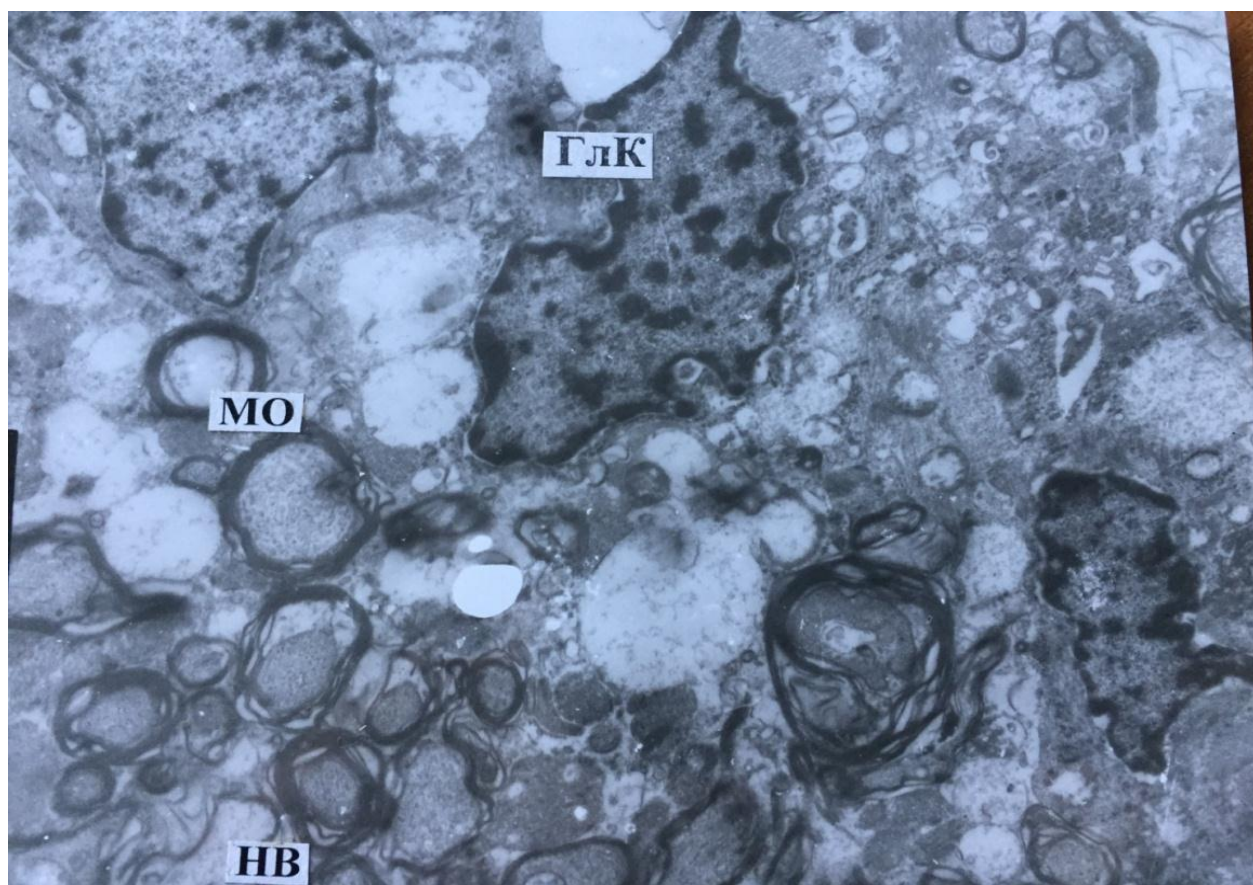


Рисунок 3.21 Ультраструктура зорового нерву кроля після 10-денного (на 11 добу) застосування нейропротектора на фоні модельованого увеїту.

Ядра гліальних клітин із звивистою каріолемою та переважанням дифузного хроматину. Цитоплазма збагачена полісомами. Зберігається гідропія мембранних органел, локальне розшарування мієлінових оболонки. Збільшення 5000×.

Умовні позначення: ГлК – гліальна клітина, МО – мієлінова оболонка, НВ – нервові волокна.

Більшість гліальних клітин мали ознаки посилених компенсаційно-відновних процесів. (рис. 3.22) [6].

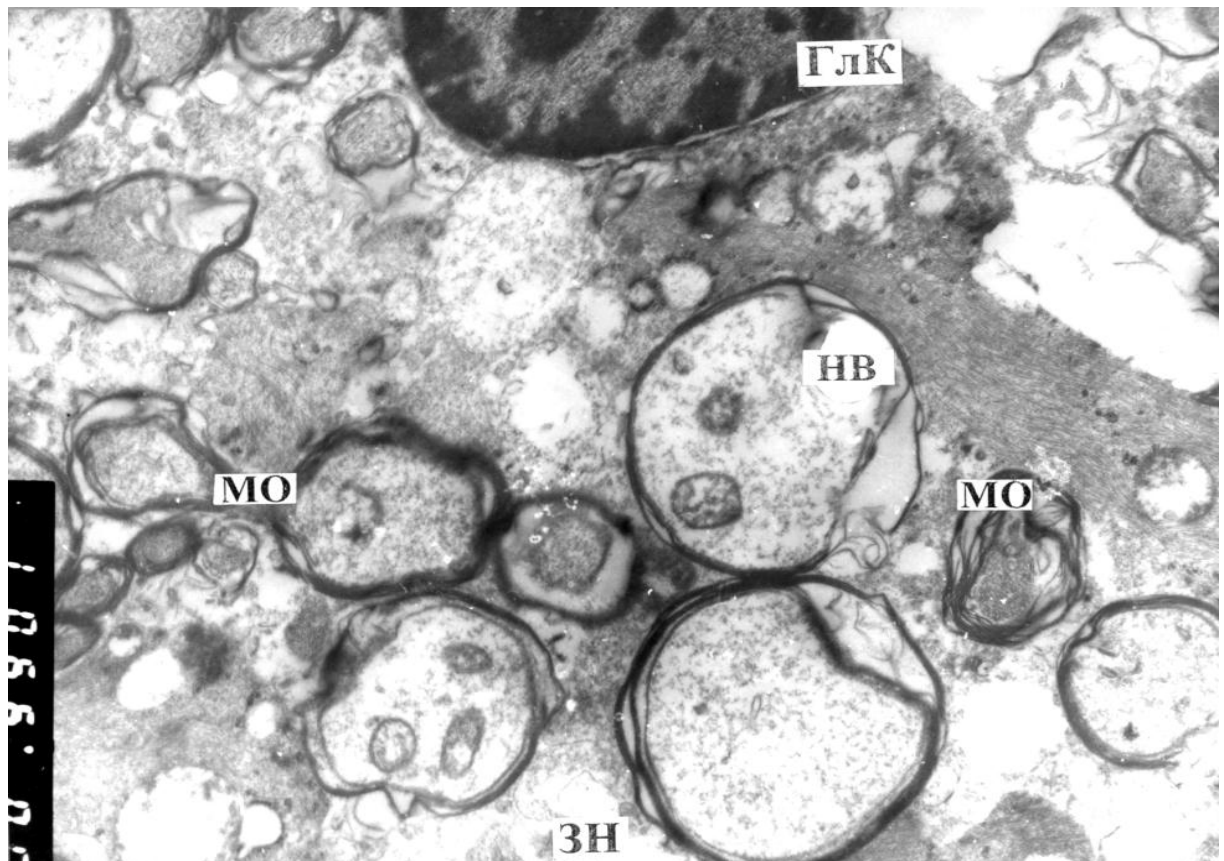


Рисунок 3.22 Ультраструктура зорового нерву кроля після 10 -денного (11 доба) лікування нейропротектором модельованого увеїту.

Гідропічні зміни в аксоплазмі і осередкове розшарування аксонів нервових волокон. Збільшення 8000×.

Умовні позначення: ЗН – зоровий нерв, ГлК – гліальна клітина, МО – мієлінова оболонка, НВ – нервові волокна.

Аналіз матеріалу показав, що на фоні розвиненого модельованого увеїту виникають деструктивні явища і в нервових структурах. З огляду на те, що

трофіка ПЕС та ЗСФК цілком залежить від стану ХК, саме в цій зоні спостерігались найбільш виражені альтеративні зміни. Більш глибокі шари сітківки були менше ураженими. Застосування цитиколіна помітно активувало компенсаторно-відновні процеси, що проявлялось в ядерних змінах: звивиста форма, переважання дифузного хроматину, наявність ядерців; та цитоплазматичних – збільшення білоксинтезуючих органел та мітохондрій з розвиненими кристами. Проте повного відновлення структури у цей строк спостереження не відбувалось. Зберігались осередки деструкції, локальні набрякові явища, пошкодження мієлінових оболонок [7].

Після 10–денного лікування нейропротектором модельованого увеїту архітектоніка сітківки була майже без змін. В клітинах ПЕС частина мітохондрій з набряклим матриксом та осередковою деструкцією крист. Спостерігається осередкове руйнування пухирців ГЕС. Видимих структурних змін немає. Деяке просвітлення цитоплазми ГК та набухання мітохондрій, також помітне просвітлення аксоплазми аксонів.

3.4. Морфологічна картина неінфекційного переднього та середнього увеїту на пізній строк спостереження у кролів контрольної групи (без лікування)

3.4.1. Світлооптичне дослідження

В контрольній групі (без лікування) через 33 – 54 доби спостереження визначалося прогресування деструктивних процесів у сітчастій оболонці. Про що 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 нейронів в ядерних шарах, а також зменшення чисельності гангліозних клітин (рис 3.23) [1].

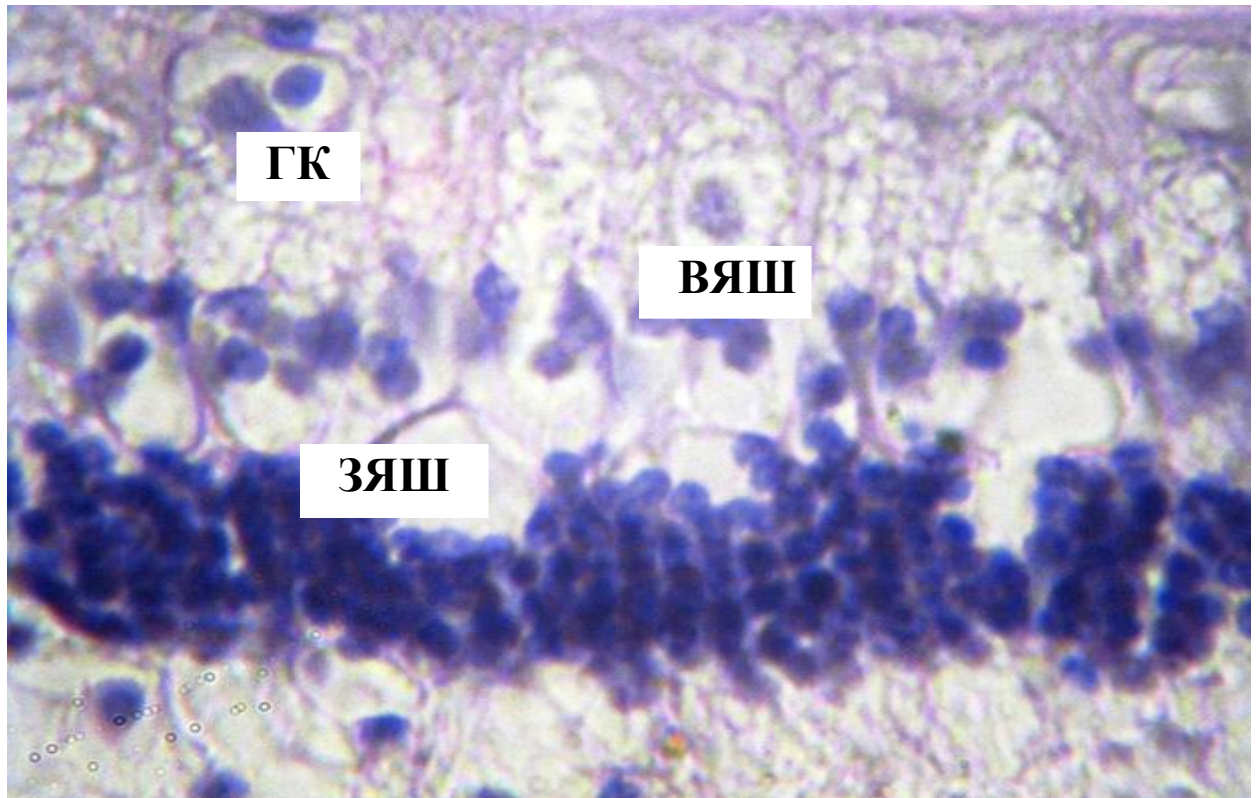


Рисунок 3.23 Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, 50-а доба спостереження. Ділянка субатрофованої сітківки з 1–2 шарами нейронів у внутрішньому (ВЯШ) та 4–5 шарами нейронів у зовнішньому ядерних шарах (ЗЯШ) та деструктивно зміненою гангліозною клітиною (ГК). Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 640×

Умовні позначення: ГК – гангліонарна клітина, ВЯШ – внутрішній ядерний шар, ЗЯШ – зовнішній ядерний шар.

На рисунку 3.24 наведено осередок деструкції сітківки з дисконкомплексацією її шарів, загибеллю нейронів [6].

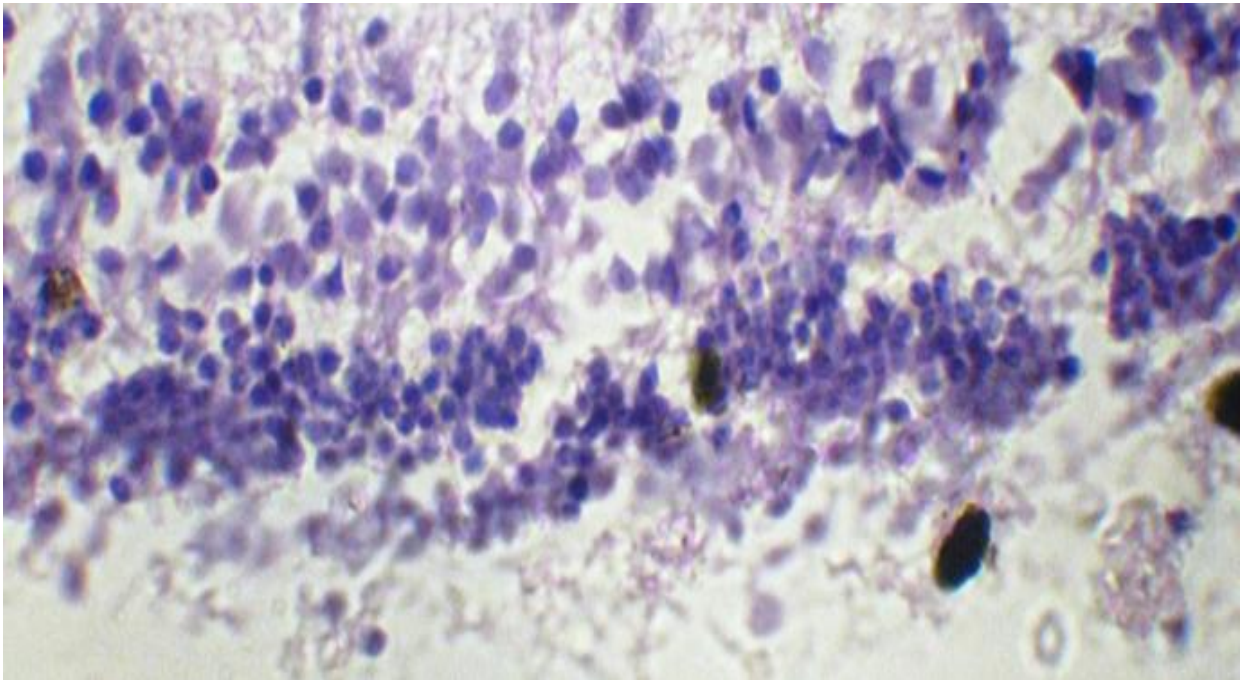


Рисунок 3.24 Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, 33-а доба спостереження. Осередок дископлексації шарів сітківки. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 280×

Але є ділянки сітківки, де її будова практично не порушена, що має місце далеко не повсюдно. Ділянка сітківки зі збереженою будовою наведена на наступному рисунку (рис. 3.25). Відмічається лише деструкція зовнішніх сегментів фоторецепторів (ФР).

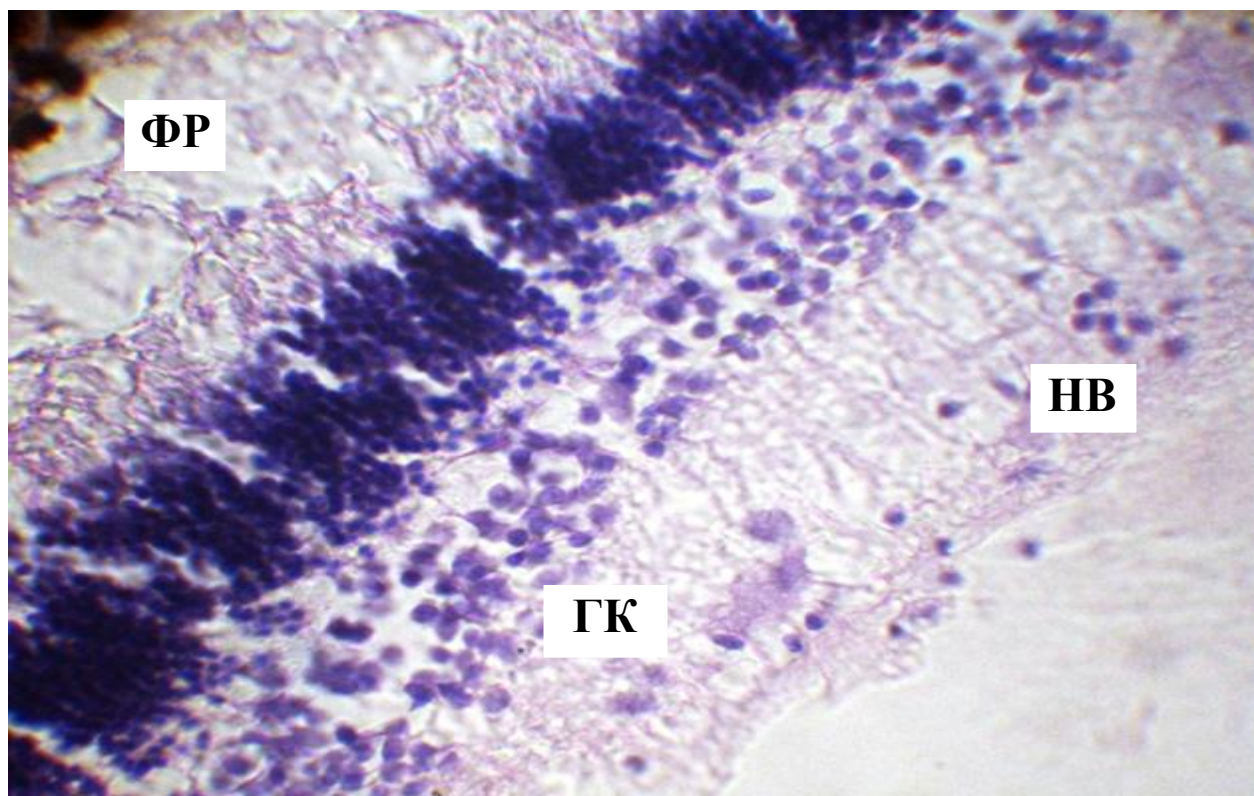


Рисунок 3.25 Постійний гістологічний препарат сітківки кроля з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, 38-а доба спостереження. Шаруватість сітківки збережена, але в шарах гангліозних клітин (ГК) та нервових волокон (НВ) присутні поодинокі лімфоцити. Деструкція зовнішніх сегментів фоторецепторів (ФР). Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 280×

Умовні позначення: ГК – гангліонарна клітина, НВ – нервові волокна, ФР – фоторецептори.

Таким чином, у кроликів контрольної групи, що не отримували нейропротектор, відмічалось прогресування дегенеративних і деструктивних процесів у сітчастій оболонці у віддалені терміни спостереження. Тим не менш, зберігалися і ділянки сітчастої оболонки, що мали будову, близьку до нормальної [1].

3.4.2. Ультраструктурне дослідження

Через 55 днів після модельованого увеїту в хоріоїдеї капіляри та судини дещо з нерівномірним просвітом (рис. 3.26).

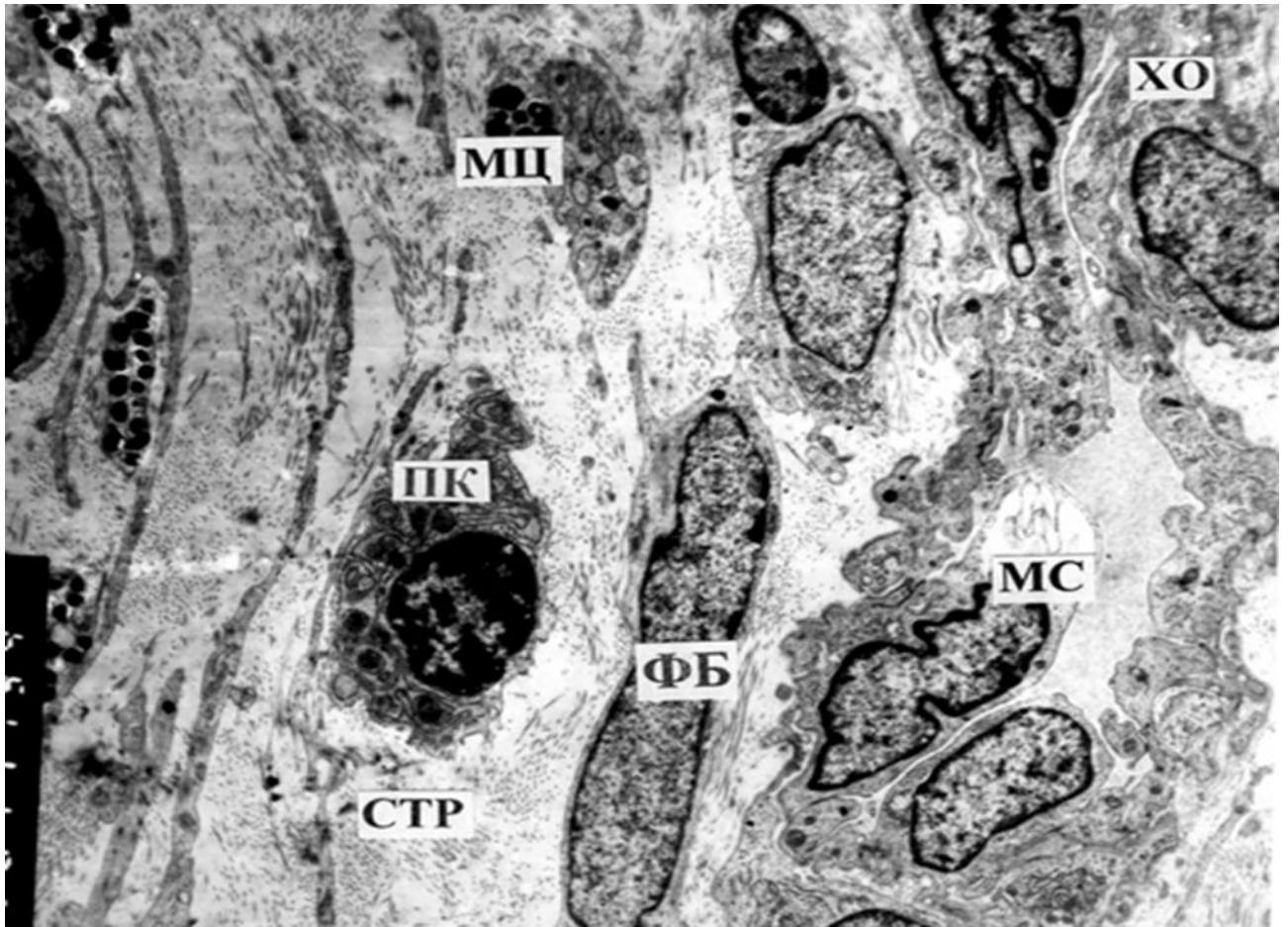


Рисунок 3.26 Ультраструктура хоріоїдеї кроля 55-денного модельованого увеїту. Просвітлення основної речовини сполучної тканини, венули із осередковим звуженням просвіту, ендотеліальні клітини в активному стані та із скупченням лізосом в цитоплазмі. Збільшення 3000×.

Умовні позначення: СТР – строма, ПК – плазматична клітина, ФБ – фібробласт, МС – мікросудина, МЦ – меланоцит, ХО – хоріоїдея.

Так на 55 добу після моделювання увеїту ХК судинної оболонки мають нерівномірний просвіт, місцями звужений, місцями розширений по відношенню до такого контрольної групи тварин. Місцями він значно звужений і перекритий тілами ЕК з елементами гіпертрофії, частина ЕК перебуває в стані альтерації. Вони розташовані дещо звивисто, утворюючи фістони та мікрочирости (осередкові випинання плазмолем). В просвіті трапляються поодинокі лейкоцити та тромбоцити. Основна речовина сполучної тканини, яка оточує капіляри, місцями з ознаками набряку. Колагенові фібрили тут розташовані розріджено, між ними спостерігаються фібробласти в активному стані, поодинокі плазматичні клітини та меланоцити (рис . 3.26) [8].

В сітківці у шарі ПЕС клітини підлягають ультраструктурним змінам і втрачають типові функції: (рис. 3.27, 3.28).

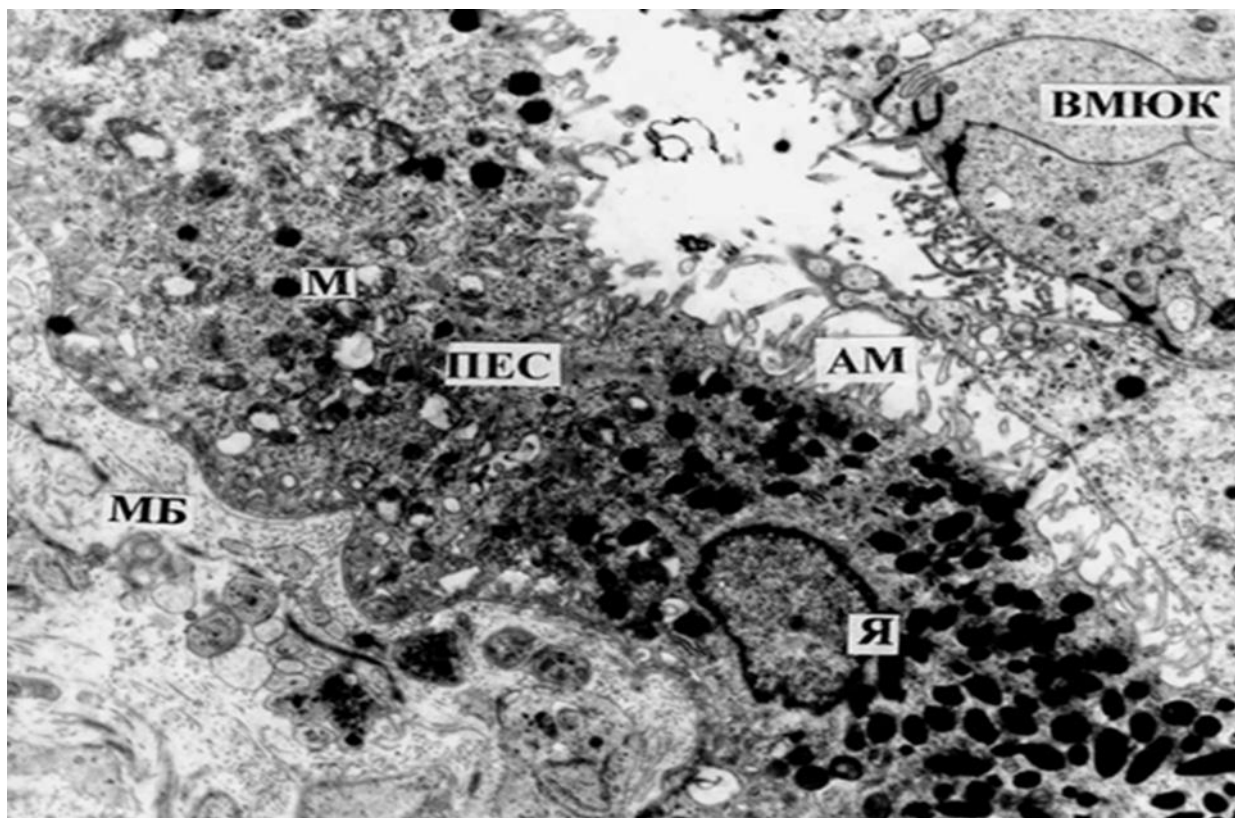


Рисунок 3.27 Сітківка кроля після 55-денного модельованого увеїту. Хвилеподібне розташування шару пігментного епітелію з патологічними змінами його клітин. Відсутність фоторецепторних клітин. Гіперплазія відростків мюллерівських клітин. Збільшення 4000×.

Умовні позначення: МБ – мембрана Бруха, ПЕС — пігментний епітелій сітківки, АМ – апікальні мікрворсинки, Я – ядро, М – мітохондрії, ВМЮК – відростки мюллерівських клітин.

Більшість клітин з патологією мітохондрій та розширеними цистернами ГЕС, редукцією апікальних мікрворсинок та нерівномірністю складок на базальній поверхні та відсутність меланосом в цитоплазмі (рис. 3.27, 3.28).

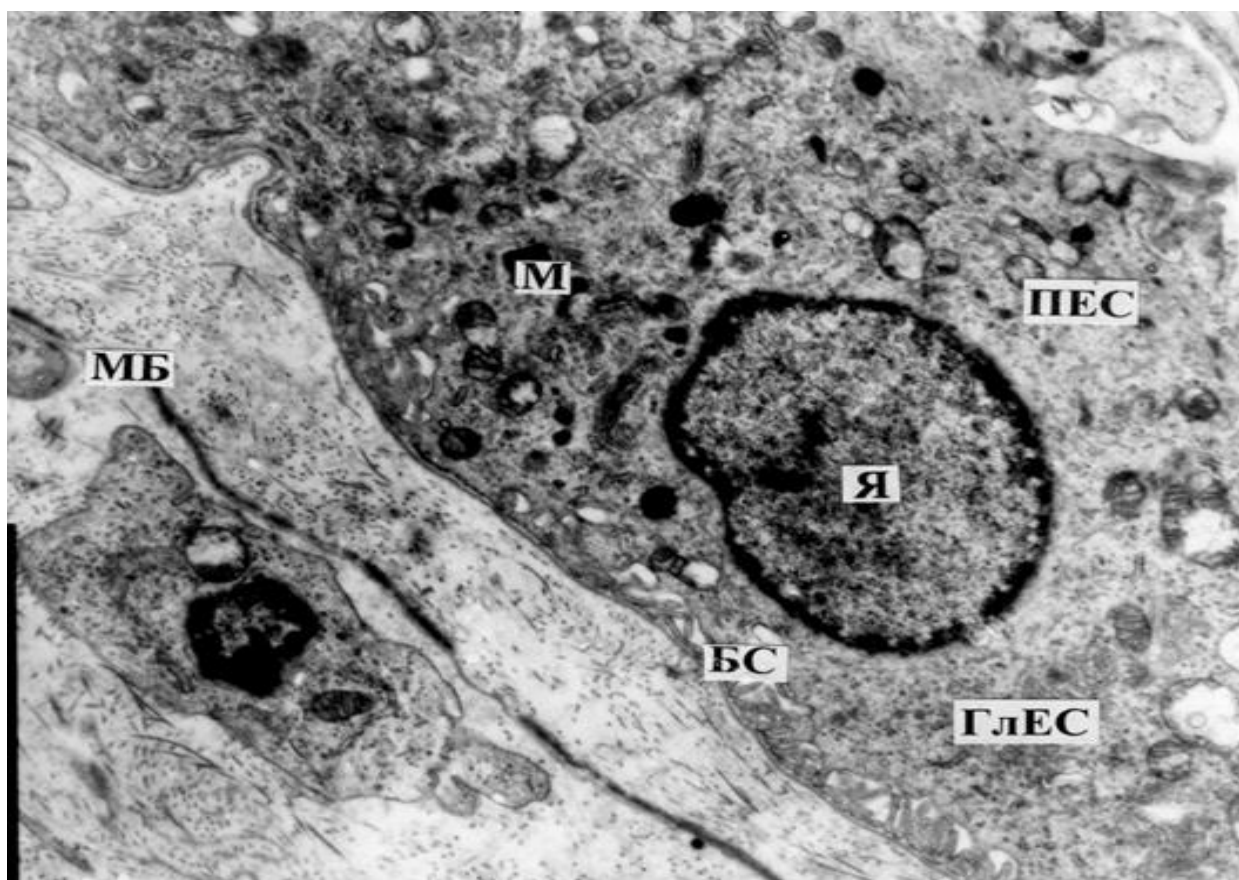


Рисунок 3.28 Ультраструктура сітківки кроля після 55-денного модельованого увеїту. Клітини пігментного епітелію з патологією мітохондрій, відсутністю меланосом, з редукцією апікальних мікрворсинок. Збільшення 6000×.

Умовні позначення: МБ – мембрана Бруха, ПЕС - пігментний епітелій сітківки, ГЛЕС - гладка ендоплазматична сітка, Я – ядро, М – мітохондрії, БС – складки на базальній поверхні.

Лише окремі клітини по структурі близькі до норми. Під шаром клітин ПЕС спостерігаються відокремлені клітини подібні на клітини ПЕС, утворені макрофаги. Під шаром ПЕС, близько або на віддалі розташовані відростки мюллерівських клітин (МЮК). ФК та інші нервові клітини та їх відростки зустрічаються не в значній кількості між відростками МЮК. В даній області спостерігаються поодинокі клітини з пігментними гранулами. Скоріше всього це видозмінені клітини ПЕС(рис. 3.29).

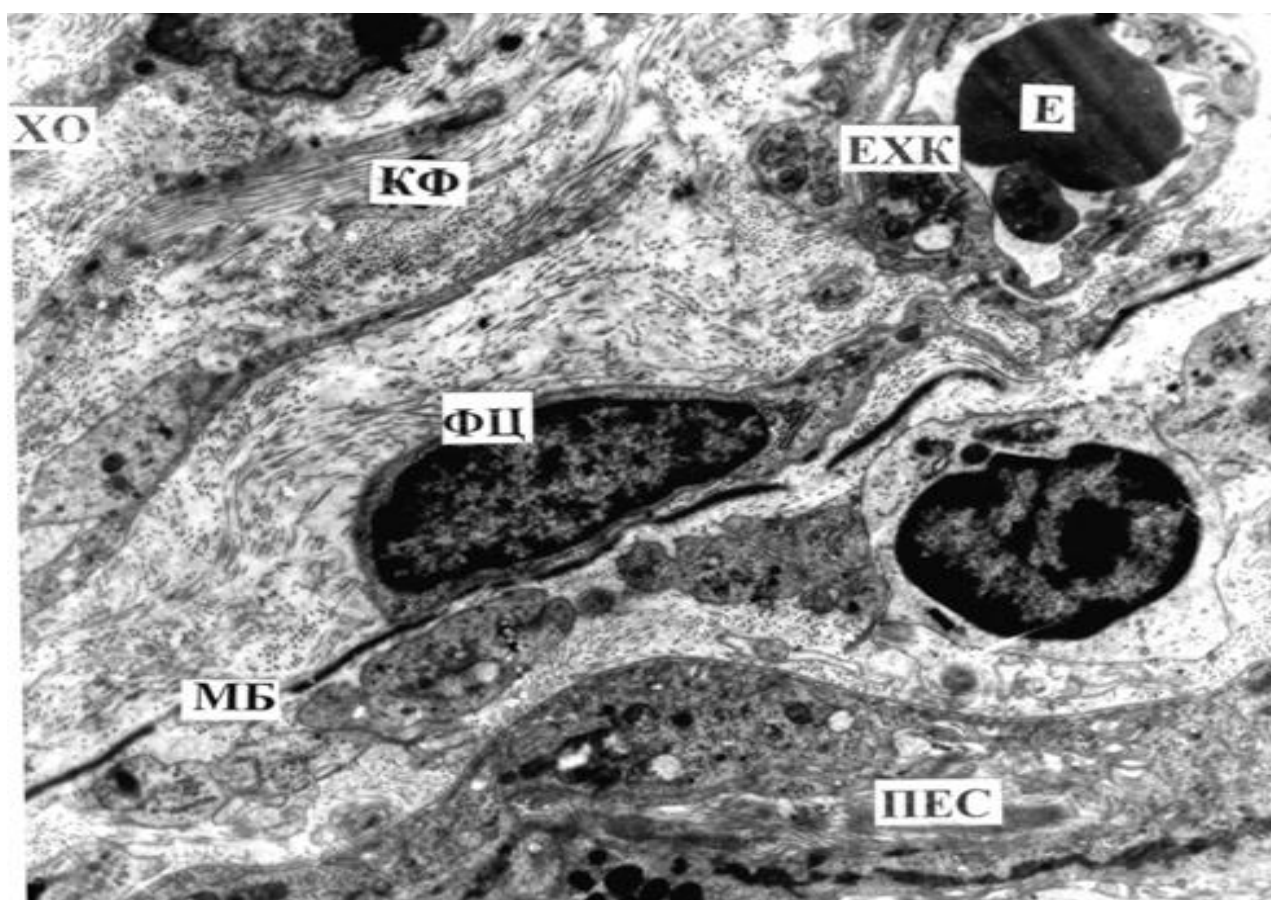


Рисунок 3.29 Ультраструктура сітківки кроля після 55-денного модельованого увеїту. Структури хоріоїдеї в нормальному стані. Видозмінена клітина пігментного епітелію сітківки з елементами деструкції органел. Збільшення 4000×.

Умовні позначення: ПЕС - пігментний епітелій сітківки, ЕХК – ендотелій хоріокапіляра, ФБ – фібробласт, Е – еритроцит, КФ – колагенові фібрили, ХО – хоріоїдея, МБ – мембрана Бруха.

Під клітинами ПЕС інші шари сітківки зруйновані і повністю заміщені відростками МЮК та поодинокими зміненими клітинами ПЕС, які зустрічаються як під шаром ПЕС, так і окремо по всій сітківці. ЗС і ВСФК відсутні. Виявляються лише залишки ядер ФК, частина з яких із зміненим малюнком хромосом (Рис. 3.30, 3.31).

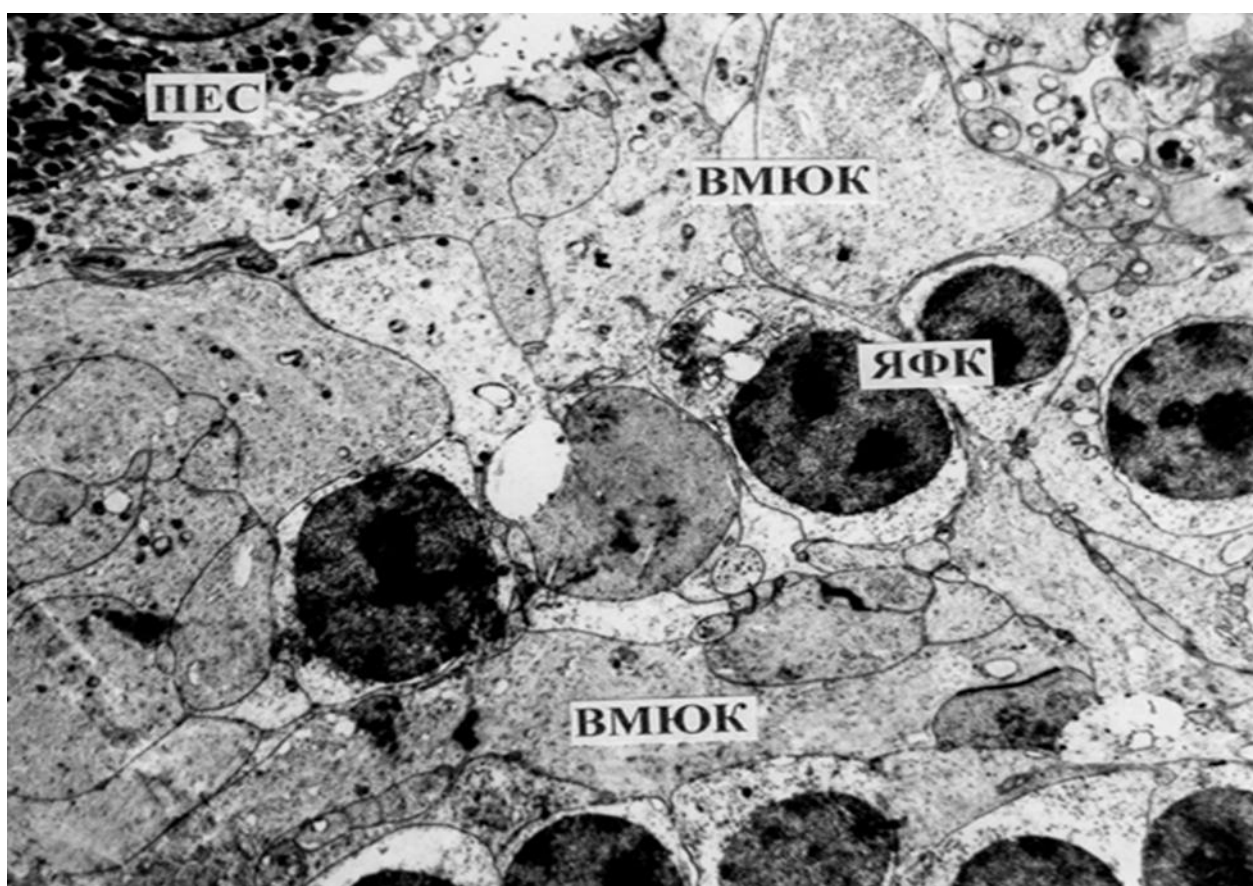


Рисунок 3.30 Сітківка кроля після 55-денного модельованого увеїту. Гіперплазія відростків мюллерівських клітин, відсутність зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторних клітин, їх ядра з елементами патології. Збільшення 2500×.

Умовні позначення: ПЕС — пігментний епітелій сітківки, ВМЮК — відростки мюллерівських клітин, ЯФК — ядра фоторецепторних клітин.

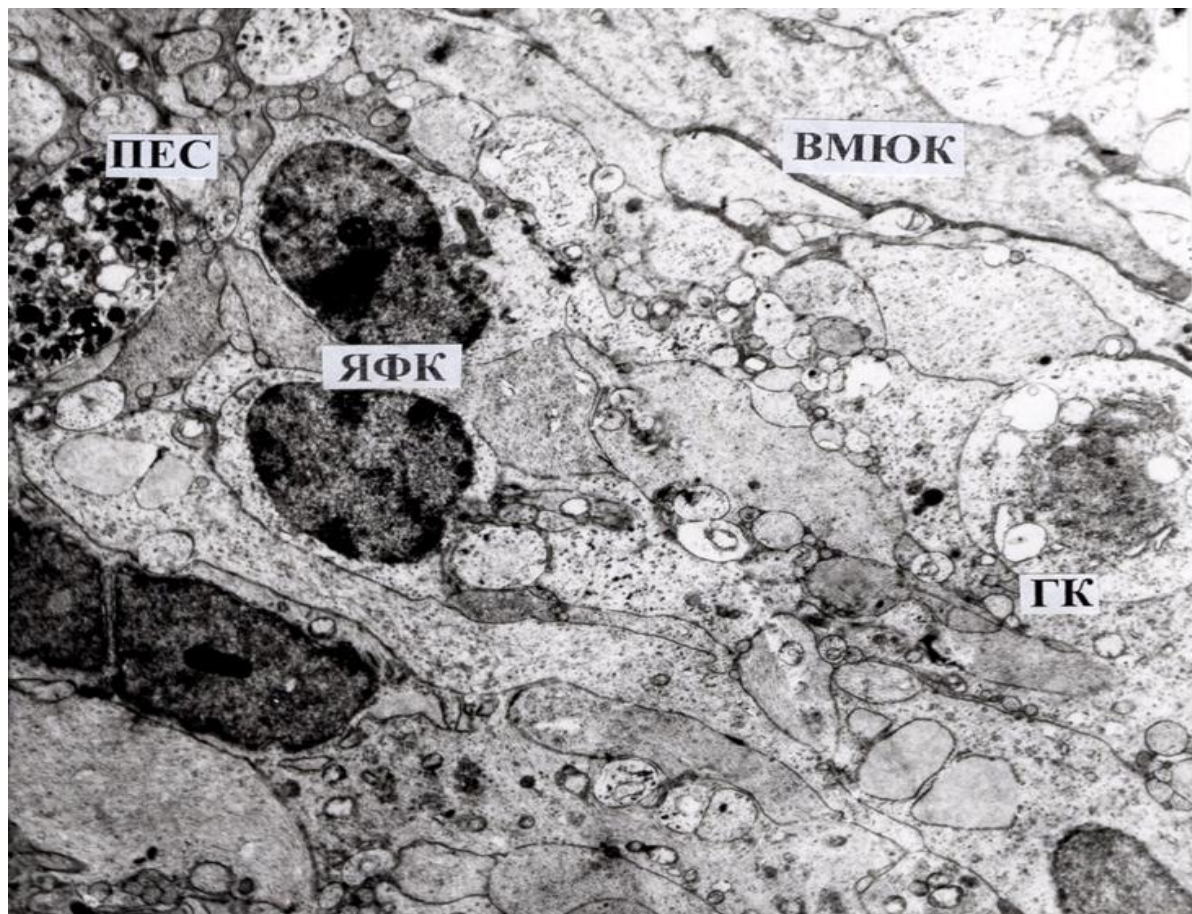


Рисунок 3.31 Ультраструктура сітківки кроля після 55-денного модельованого увеїту. Гіперплазія відростків мюллерівських клітин, відсутність зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторних клітин, патології їх ядра та інших структур сітківки. Збільшення 2500×.

Умовні позначення: ПЕС - пігментний епітелій сітківки, ВМЮК – відростки мюллерівських клітин, ЯФК – ядра фоторецепторних клітин, ГК – гангліозна клітина.

В сітківці шар ПЕС розташований хвилеподібно. Окремі клітини ПЕС з повною або осередковою деструкцією крист та набряком

внутрішньомітохондріального матриксу, містять невелику кількість меланосом. Складки на базальній поверхні місцями відсутні, місцями неглибокі і короткі. Апікальні мікрворсинки практично редуковані. В області даного шару спостерігається екстраклітинний набряк. Під клітинами ПЕС інші шари сітківки повністю заповнені відростками мюллерівських клітин (МЮК) та поодинокими зміненими клітинами ПЕС. Зовнішні та внутрішні сегменти ФК відсутні. Виявляються лише залишки ядер ФК, частина з яких із повною конденсацією хроматину. ФК, інші нервові клітини та їх відростки зустрічаються рідко між відростками МЮК і перебувають в стані гідропічної дистрофії (рис . 3.30, 3.31) [8].

Структура їх ендотеліальних клітин близька до норма або знаходяться в стані гіпертрофії. Проте в їх гіалоплазмі виявляється підвищений вміст лізосом, що говорить про прояви в них деструктивних змін. Сполучна тканина хоріоїдеї з осередковими ознаками набряку, що вказує на підвищену проникність ендотеліальних клітин судин.

В частині НВ ЗН на 55 добу без використання нейропротектора відмічалась деформація мієлинової оболонки та роз'єднання її ламел НВ, відшарування аксолеми від мієлинової оболонки, набряк аксоплазми. В аксоплазмі спостерігалась патологія мітохондрій: набряк внутрішньомітохондріального матриксу, майже повна деструкція їх крист, нечіткість мікротрубочок і нейрофіламентів. В гліальних клітинах виявлялась елементи гідропічної дистрофії. В окремих даних клітинах визначається збільшена кількість полісом, що свідчить про посилення білоксинтезуючих процесів, направлених на відновлення внутрішньоклітинних структур. Ділянками в ЗН зустрічались ознаки міжклітинного набряку [8].

На 55-ту добу після моделювання увеїту спостерігаються значні структурні порушення в тканинах судинної оболонки, сітківки та зорового нерва (ЗН). У хоріокапілярах судинної оболонки виявлено нерівномірність просвіту, звуження капілярів, а також патологічні зміни ендотеліальних клітин,

включаючи їх гіпертрофію, альтерацію та утворення мікрровиростів. В основній речовині сполучній тканині спостерігається набряк, дезорганізація колагенових фібрил і активність фібробластів [8].

У сітківці пігментний епітелій (ПЕС) демонструє хвилеподібне розташування, деструкцію мітохондрій та відсутність меланосом. Зовнішні та внутрішні сегменти фоторецепторних клітин (ФК) повністю відсутні, їх ядра зазнають патологічних змін. Спостерігається значна гіперплазія відростків мюллерівських клітин, які заміщують інші шари сітківки. У нервових клітинах і фоторецепторах виявлено ознаки гідропічної дистрофії [8].

У зоровому нерві відмічаються значні деструктивні зміни: деформація мієлінової оболонки, набряк аксоплазми, пошкодження мітохондрій і структурні аномалії мікротрубочок та нейрофіламентів. Гліальні клітини також демонструють ознаки гідропічної дистрофії, водночас у них виявлено активацію білоксинтезуючих процесів, що може вказувати на спроби відновлення пошкоджених внутрішньоклітинних структур[8].

Таким чином, через 55 днів після модельованого увеїту в хоріоїдеї капіляри та судини дещо з нерівномірним просвітом. Структура їх ЕК близька до норма або знаходяться в стані гіпертрофії. Проте в їх гіялоплазмі виявляється підвищений вміст лізосом, що говорить про прояви в них деструктивних змін. Сполучна тканина хоріоїдеї з осередковими ознаками набряку, що вказує на підвищену проникність ЕК судин.

В сітківці шар ПЕС з елементами метаплазія клітин, тобто клітини підлягають ультраструктурним змінам і втрачають типові функції: більшість клітин з патологією мітохондрій та розширеними цистернами ГЕС, редукцією апікальних мікрворсинок та нерівномірністю складок на базальній поверхні та відсутність меланосом в цитоплазмі. Лише окремі клітини по структурі близькі до норми.

Загалом, отримані дані вказують на глибокі дегенеративні зміни в тканинах ока (сітківці та ЗН) за відсутності терапії, що підкреслює необхідність подальшого вивчення нейропротекторних підходів для мінімізації структурних пошкоджень та відновлення функцій уражених тканин [8].

3.5. Морфологічна картина переднього та середнього увеїту на пізній строк спостереження у кролів основної групи (з лікуванням нейропротектором)

3.5.1. Світлооптичне дослідження

Нейропротекторна терапія із застосуванням цитиколіну з першого дня відтворення увеїту зменшувала вираженість дисконкомплексації шарів сітківки, яка ставала із майже тотальної осередковою. Відмінності між тваринами, які отримували зазначений препарат і не отримували, збільшувалися на 33-ту добу експерименту [6].

Застосування нейропротекторної терапії в кінцевому рахунку забезпечувало порівняно мінімальні ушкодження сітківки і зорового нерва у віддалені терміни спостереження (рис. 3.32). Хоча цитоархітектоніка сітківки збережена, проте зустрічаються дегенеративно змінені нейронів внутрішнього ядерного шару та шару гангліозних клітин (рис. 3.32) [6].

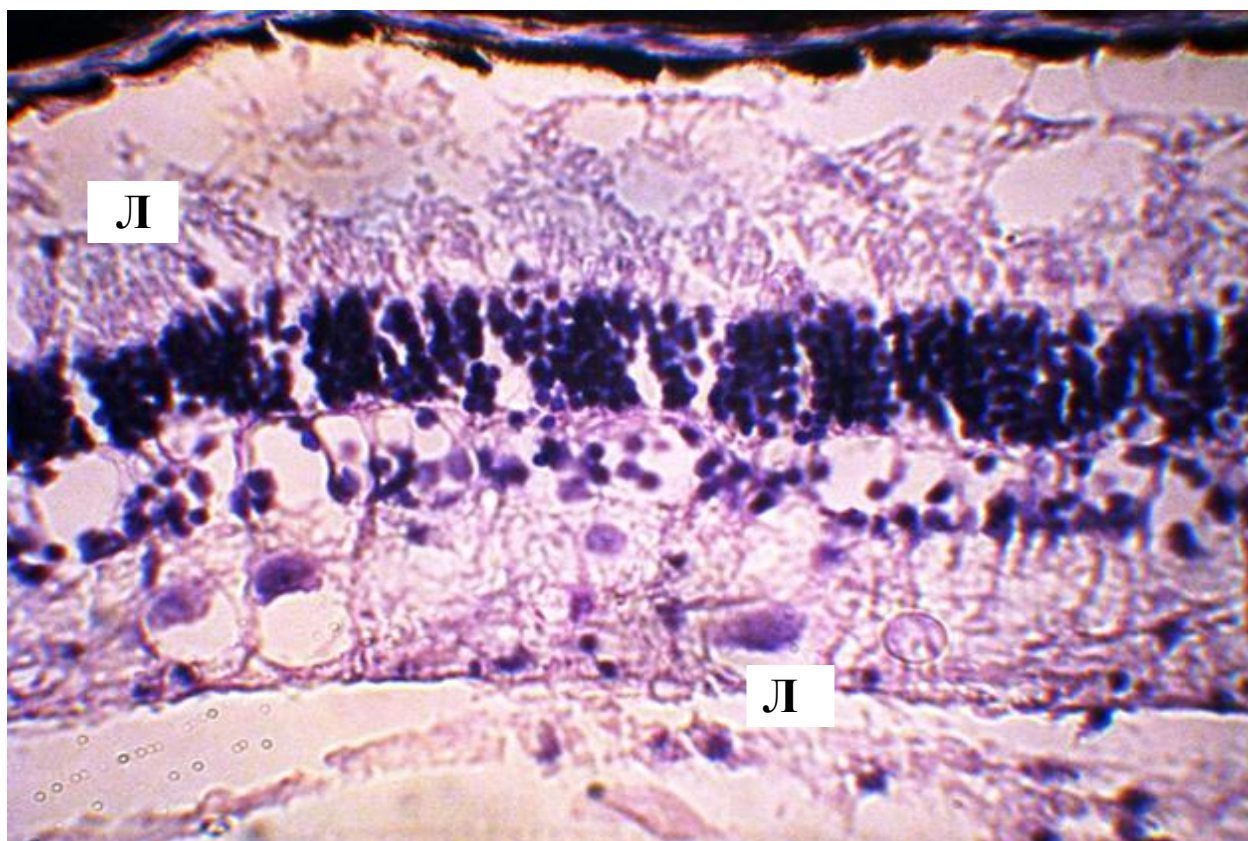


Рисунок 3.32 Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, лікування цитиколіном, 33-а доба спостереження, відносно слабо виражені дистрофічні зміни, поодинокі лімфоцити у поверхневих шарах сітківки та склоподібному тілі хворого ока. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 280×

Умовні позначення: Л – лімфоцити.

Зустрічались ділянки сітківки де не тільки не визначаються окремі нейрони, а й взагалі навіть не помітна пошаровість сітчастої оболонки. Однак цікаво, що до країв цієї зони, що дегенерувала, примикають ділянки, в яких пошаровість ще збережена (рис. 3.33).



Рисунок 3.33 Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, лікування цитиколіном, 33-а доба спостереження. Дегенеративно змінена ділянка сітківки, з порушеною пошаровістю та спаяна з судинною оболонкою (стрілка). Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 32 \times .

На наступній фотографії зображення всіх оболонок очного яблука, що мають нормальну будову (рис. 3.34).

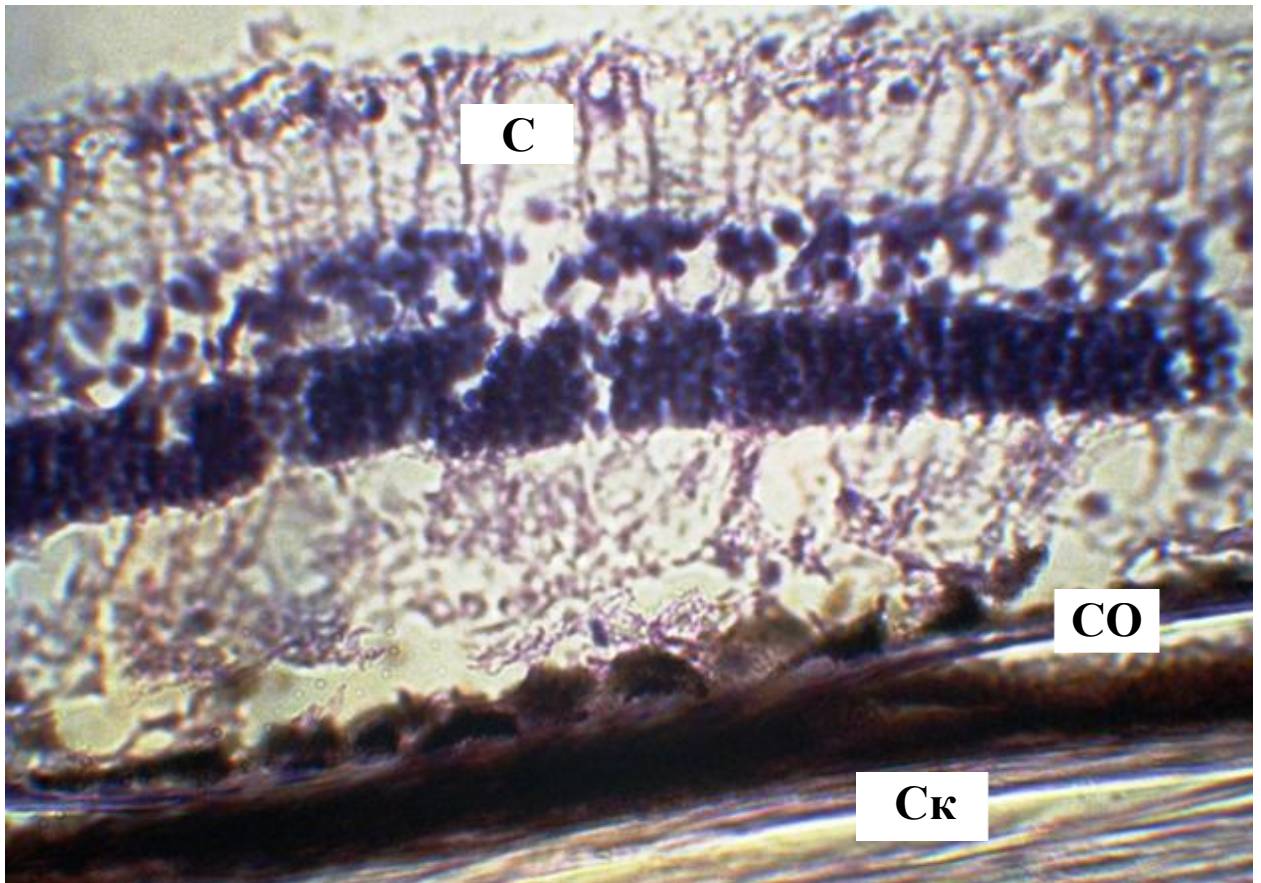


Рисунок 3.34 Постійний гістологічний препарат сітківки кроля з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, лікування цитиколіном, 33-а доба спостереження. Оболонки очного яблука: сітчаста, судинна та склера. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 280×

Умовні позначення: С – сітчаста оболонка, СО – судинна оболонка, Ск – склера.

Сітчаста і судинна оболонки ока цілком відповідають існуючим уявленням про їхню звичайну структуру, хоча тут і є (в нижній частині зображення) два гангліозні нейрони, що дегенерували (рис. 3.35).

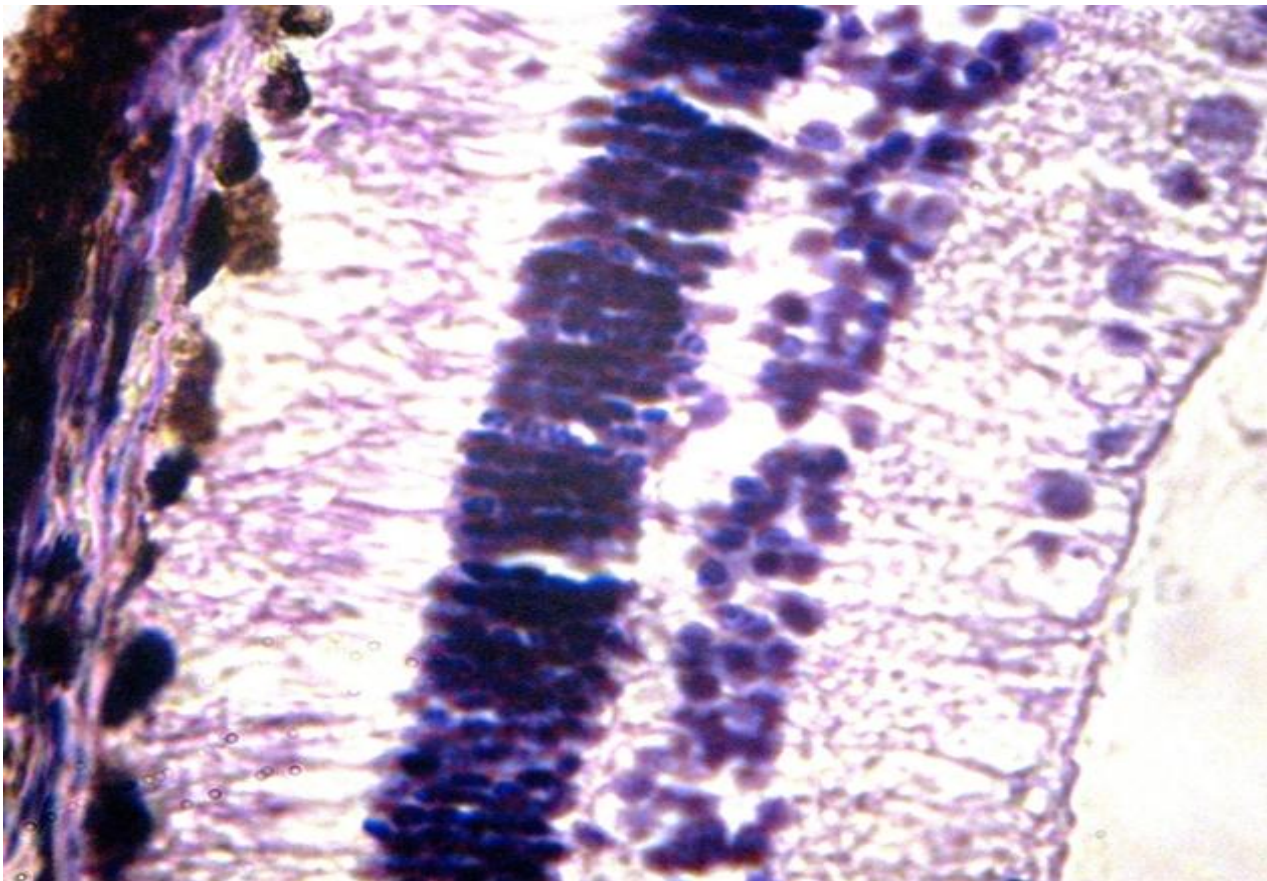


Рисунок 3.35 Постійний гістологічний препарат сітківки кроля з неінфекційним переднім та середнім увеїтом, лікування цитиколіном, 39-а доба спостереження. Сітківка нормальної будови. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 400×

У кролів основної групи на пізньому строці спостереження сітківка мала майже нормальну будову, поряд, тобто вже в склоподібному тілі, розташовувалися без'ядерні залишки імунокомпетентних клітин, що некротизувалися (рис. 3.36) [1].

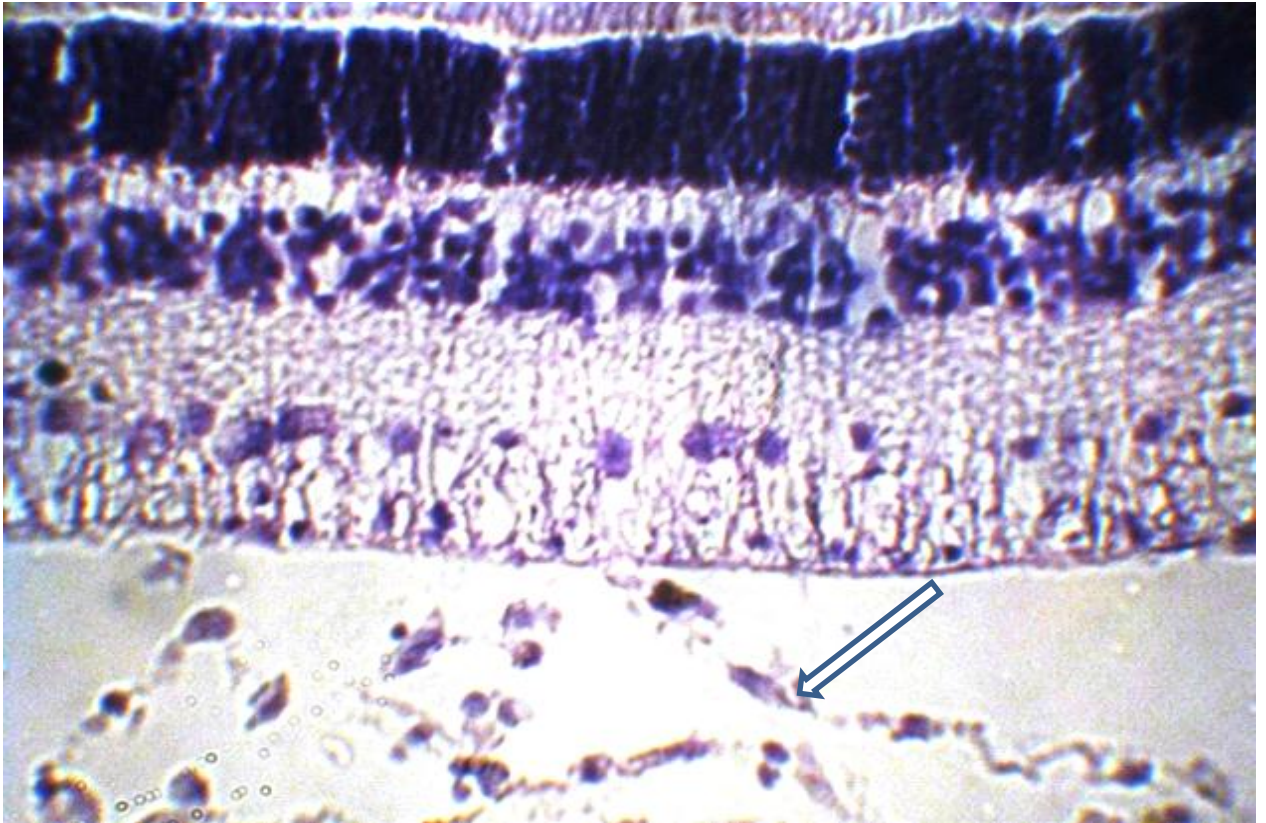


Рисунок 3.36 Постійний гістологічний препарат сітківки кролика з неінфекційним переднім та середнім увеїтом на фоні експериментальної терапії цитиколіном, 54-а доба спостереження. Сітківка нормальної будови, в склоподібному тілі без'ядерні фрагменти імунокомпетентних клітин (стрілка). Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення 280×

Застосування цитиколіну суттєво 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 кролями без експериментального лікування) [1].

Це дозволяє вважати, що застосований нами у цих тварин нейротектор вплинув на стан сітчастої оболонки ока, що знаходилася майже два місяці в дуже несприятливих умовах існування. Звичайно, він не зміг повністю зупинити дистрофічні процеси в сітчастій оболонці, ініційовані в ній запальним процесом, що розгорнувся всередині ока, але сповільнив їхнє прогресування, а тим самим і перехід у нейродегенерацію. Що також важливо.

3.5.2. Ультраструктурне дослідження

Після 55-денного лікування нейропротектором модельованого увеїту в ХК спостерігаються ЕК з елементами легкої гідропічної дистрофії, з нормальною ультраструктурою і в активному стані. В частині ХК просвіт розширений, в ньому спостерігається агрегація еритроцитів та поодинокі лейкоцити, сам простір має помірну електронну щільність (рис. 3.37) [8].

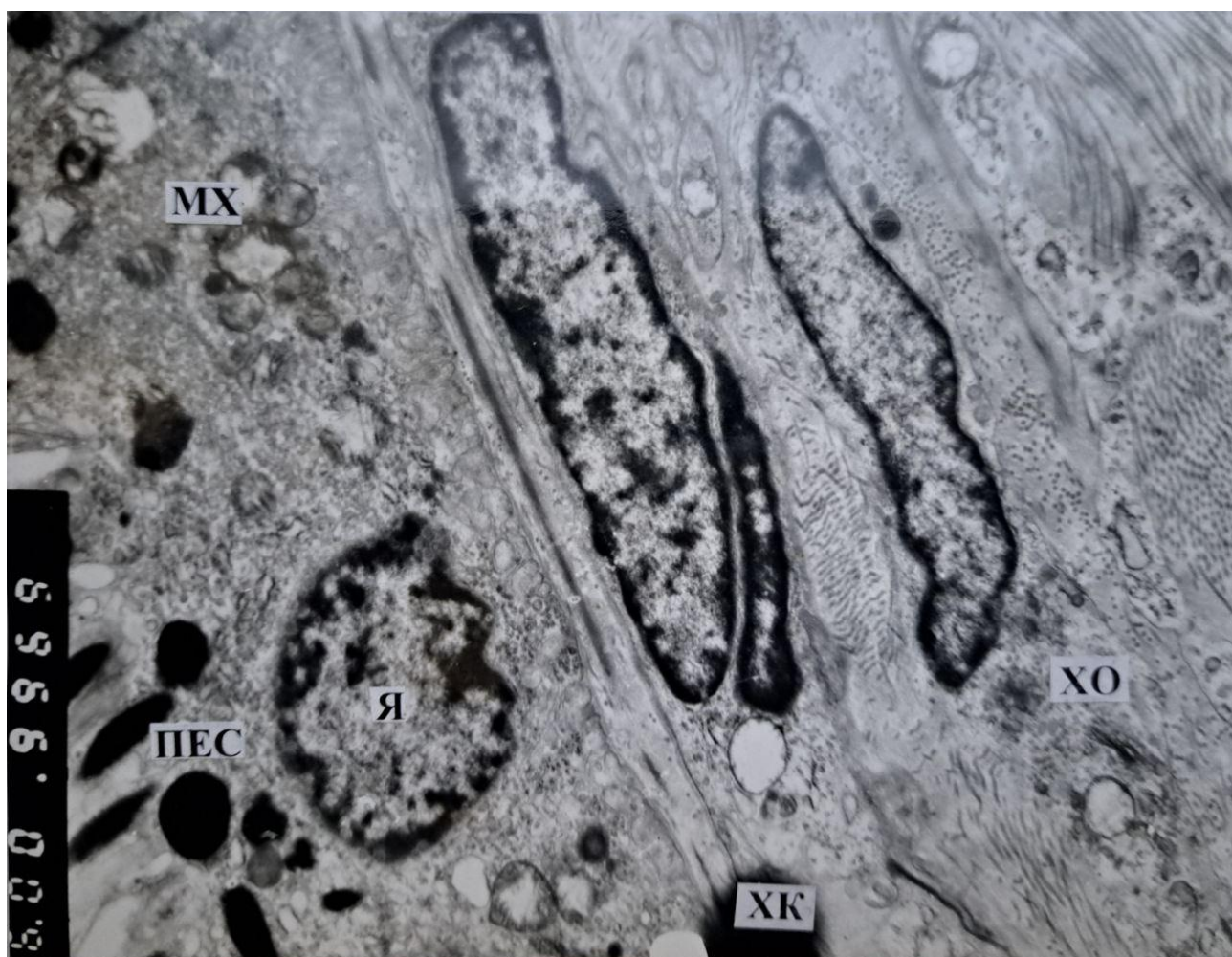


Рисунок 3.37 Ультраструктура хоріоїдеї сітківки кроля після 55-денного модельованого увеїту та лікуванням цитиколіном. Нормальна структура хоріокапілярів та клітин ПЕС. Збільшення 6000×.

Умовні позначення: ПЕС – пігментний епітелій сітківки, МХ – мітохондрії, Я – ядра фоторецепторних клітин, ХК – хоріокапіляр, ХО – хоріоїдея.

В мембрані Бруха просвітлення основної речовини на окремих ділянках. Шар ПЕС сформований. В його клітинах відбуваються поліморфні зміни: частина має нормальну ультраструктуру і типовим набором органел, багато мітохондрій; другі — з альтеративними змінами, інші — з ознаками активації метаболічних процесів. Ультраструктура ЗС та ВС ФК перебуває в нормальному стані. Ядра на базальній поверхні мають звивисту каріолему, що свідчить про посилені обмінні процеси між цитоплазмою і ядром (рис. 3.37, 3.38, 3.39) [8].

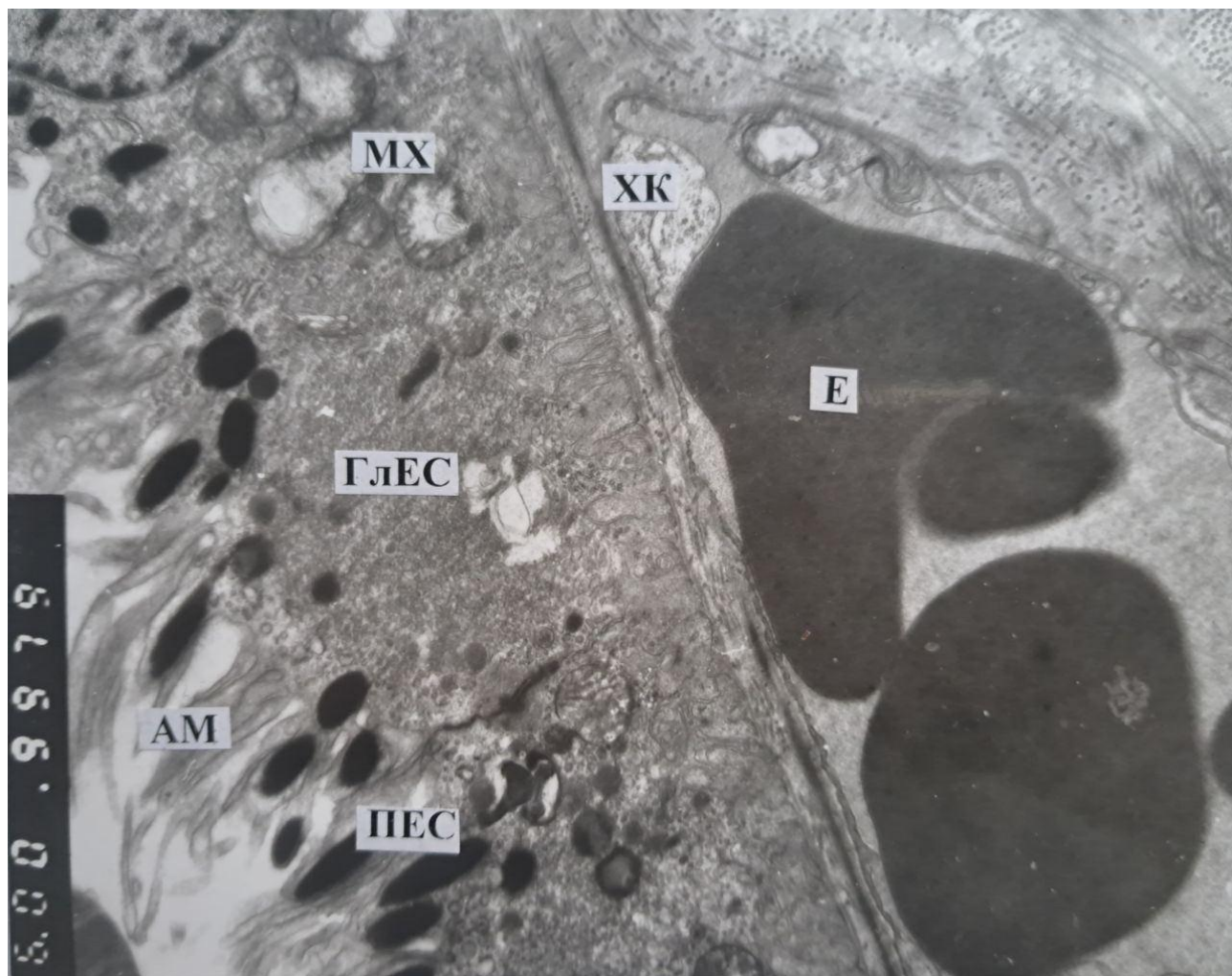


Рисунок 3.38 Ультраструктура сітківки кроля після 55-денного лікування нейропротектором модельованого увеїту. Збільшення 6000×.

Умовні позначення: ПЕС - пігментний епітелій сітківки, ГлЕС - гладка ендоплазматична сітка, АМ – апікальні мікроворсинки, МХ – мітохондрії, ХК – хоріокапіляр, Е - еритроцит.

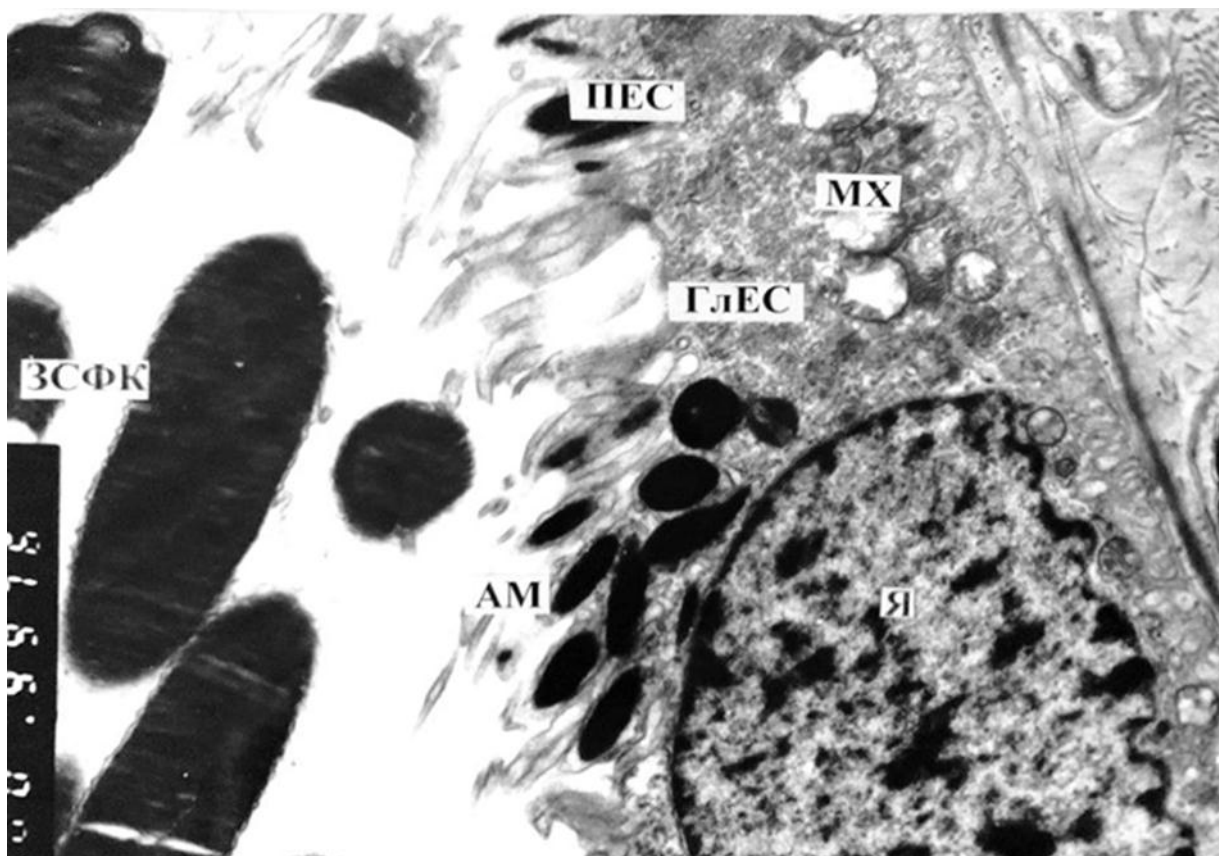


Рисунок 3.39 Сітківка кроля після 55-денного лікування нейропротектором модельованого увеїту. Клітина пігментного епітелію з ознаками компенсаційно-відновних процесів. Збільшення 6000×.

Умовні позначення: ПЕС — пігментний епітелій сітківки, Я – ядро, ГлЕС — гладка ендоплазматична сітка, АМ – апікальні мікроворсинки, МХ – мітохондрії, ЗСФК – зовнішні сегменти фоторецепторних клітин.

В інтеррецепторному матриксі та області зовнішніх та внутрішніх сегментів осередково спостерігається міжклітинний набряк. Ультраструктура

ЗС та ВС практично в нормальному стані. В цитоплазмі фоторецепторних клітин підвищений вміст полісом (Рис. 3.40).

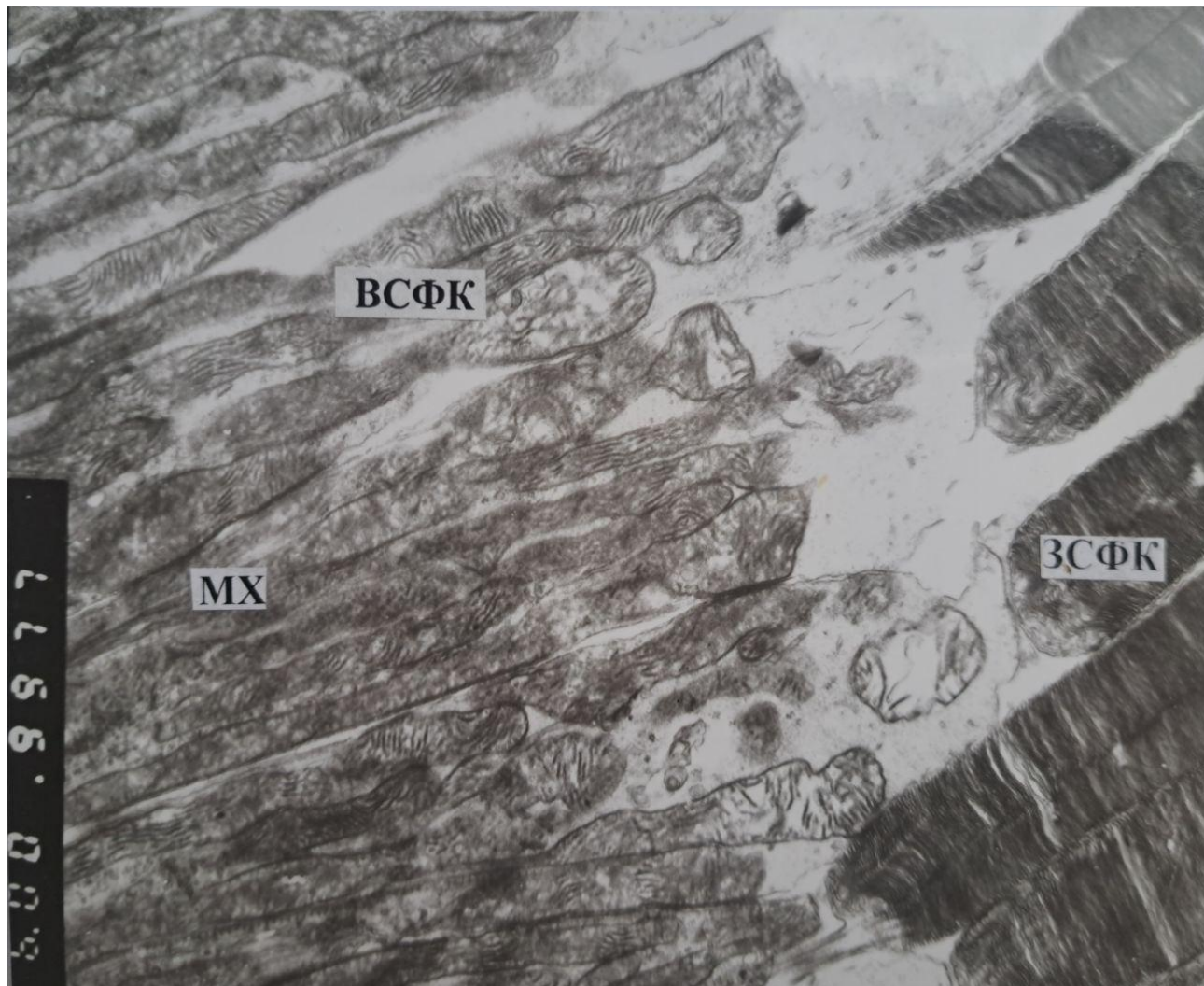


Рисунок 3.40 Ультраструктура сітківки кроля після 55-денного лікування нейропротектором модельованого увеїту. Збільшення 8000×.

Умовні позначення: МХ – мітохондрії, ЗСФК – зовнішні сегменти фоторецепторних клітин, ВСФК – внутрішні сегменти фоторецепторних клітин.

В їх цитоплазмі спостерігається підвищений вміст полісом. В інших шарах сітківки виявляються легкі гідропічні зміни в окремих нервових клітинах та їх відростках (рис. 3.41) [8].

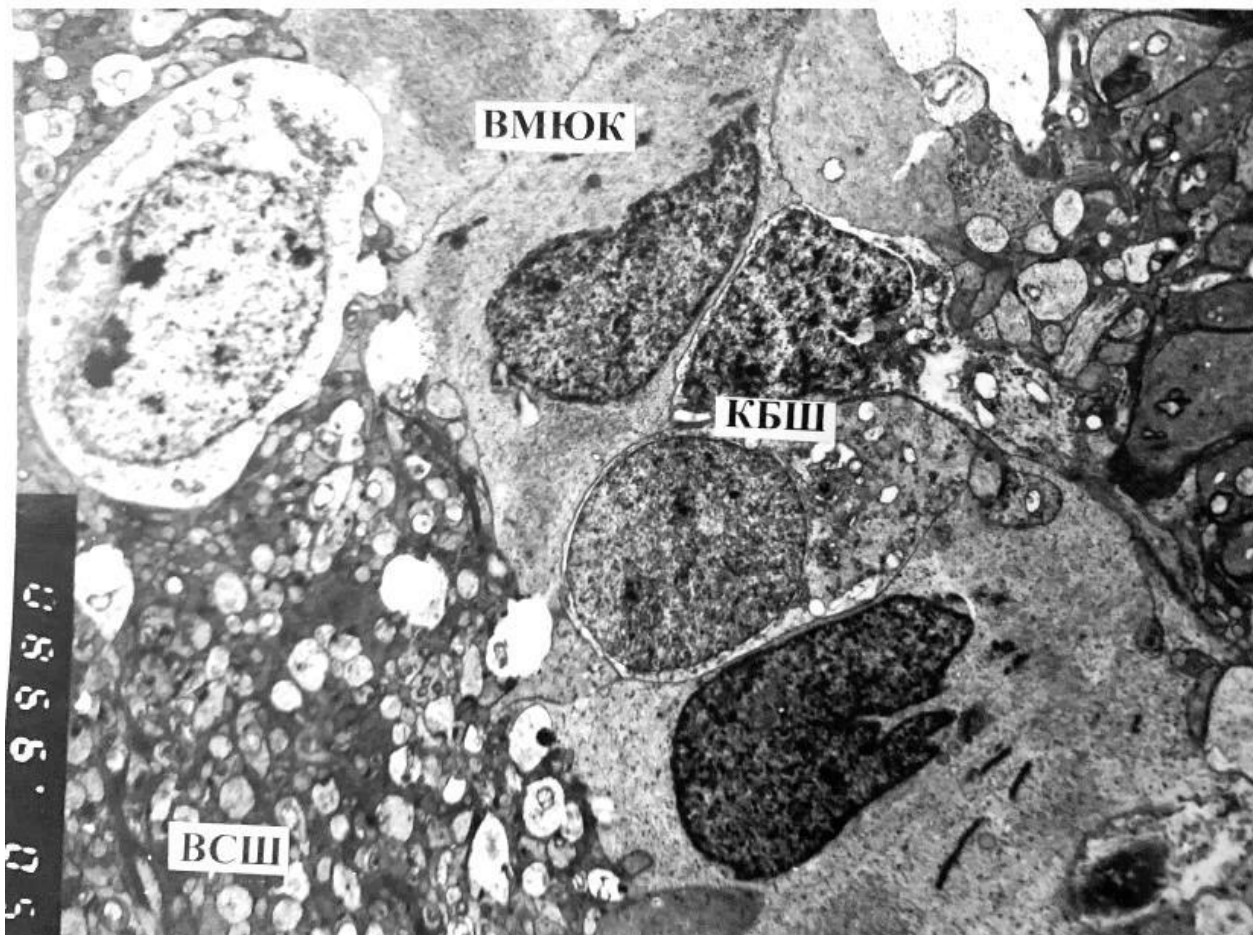


Рисунок 3.41 Сітківка кроля після 55-денного лікування нейропротектором модельованого увеїту. Гідропічні зміни в нервових клітинах та їх відростках. Збільшення 2500×.

Умовні позначення: ВМЮК — відростки мюллерівських клітин, КБШ — клітини біполярного шару, ВСШ – внутрішній сітчастий шар.

Після застосування нейропротектора в даному строці (55 діб) в ЗН більшість НВ має відновлену мієлінову оболонку, ознаки набряку як в аксоплазмі, так і екстраклітинно значно зменшені. Гліальні клітини перебувають в різному функціональному стані: від клітин з легкими гідропічними змінами до таких з активацією компенсаційно-відновних процесів (рис. 3.42, 3.43) [8].

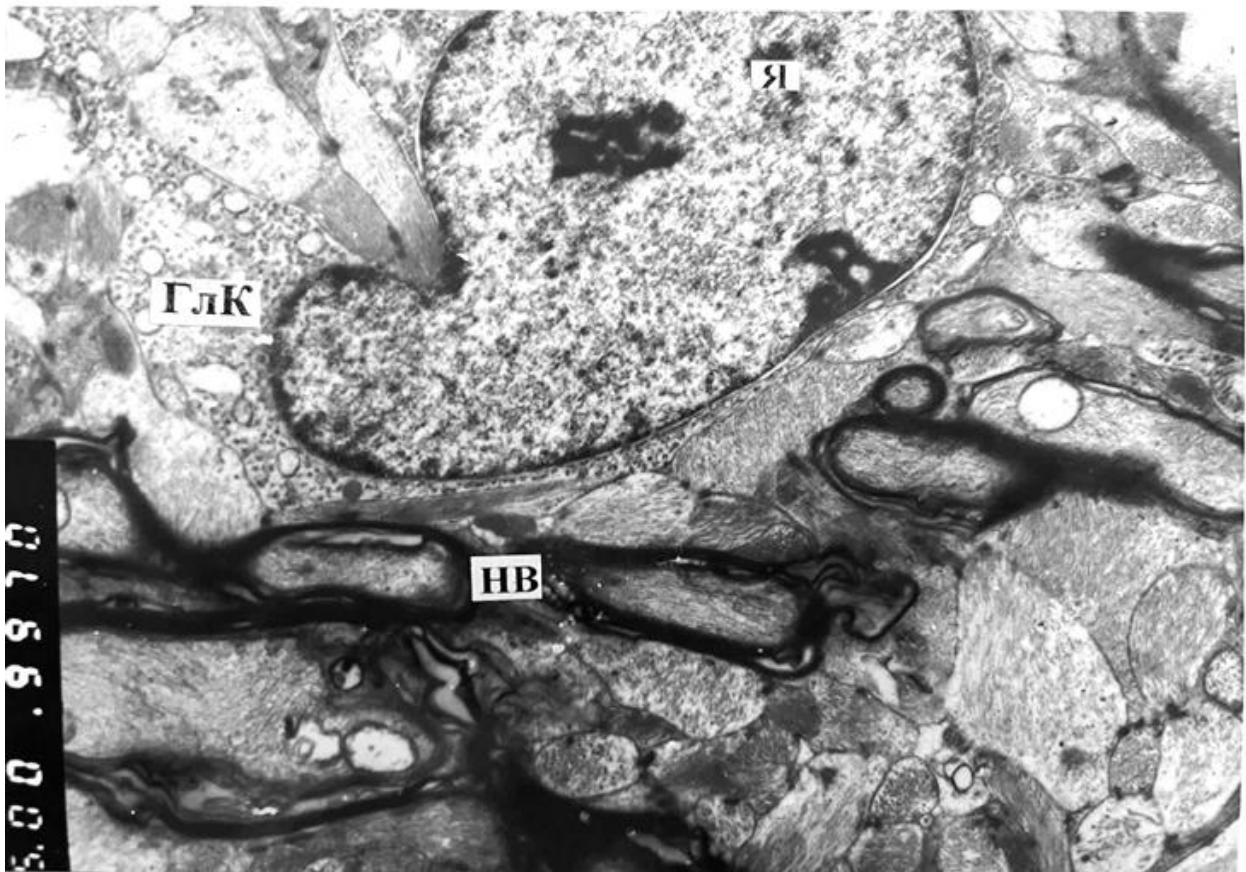


Рисунок 3.42 Ультраструктура зорового нерву кроля на 55 добу після лікування нейропротектором модельованого увеїту. Реактивні зміни мітохондрій аксонів нервових волокон. Активація метаболічних процесів в гліальній клітині. Збільшення 5000 \times .

Умовні позначення: НВ – нервові волокна, ГЛК – гліальна клітина.

Дослідження морфологічних змін при експериментальному неінфекційному передньому та середньому увеїті виявило значні деструктивні та дистрофічні зміни в структурах очного яблука, включаючи пігментний епітелій сітківки, хоріокапіляри та зоровий нерв. Використання нейропротектора цитиколіну продемонструвало виражений позитивний вплив, що проявлявся у зменшенні інтерстиційного та внутрішньоклітинного набряку, активації компенсаторно-відновних процесів та мінімізації нейродегенеративних змін.

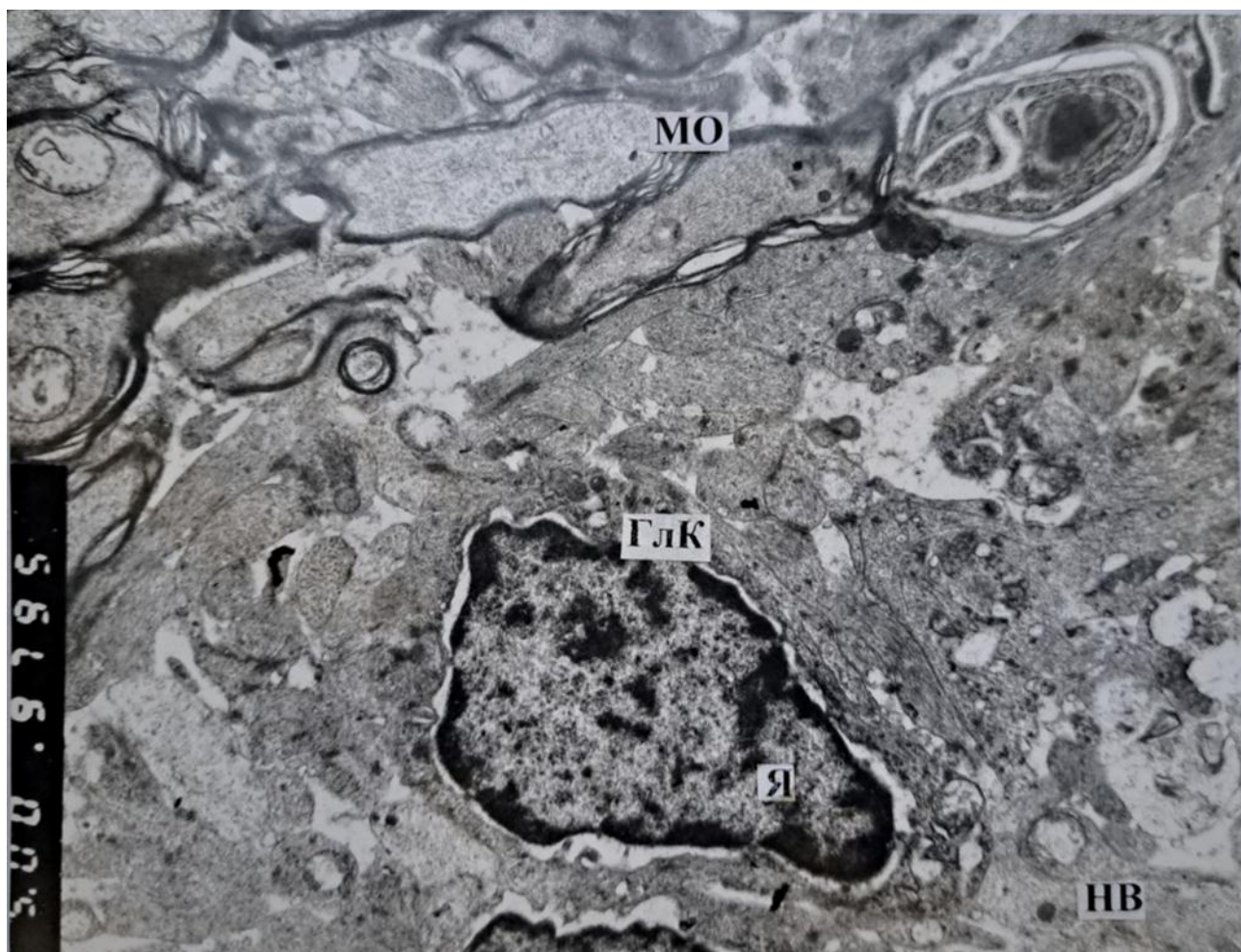


Рисунок 3.43 Ультраструктура зорового нерву кроля на 55 добу після лікування нейропротектором модельованого увеїту. Активація метаболічних процесів в гліальній клітині. Збільшення 5000 \times .

Умовні позначення: НВ – нервові волокна, ГЛК – гліальна клітина, Я – ядро, МО – мієлінова оболонка.

В ранні строки (11 діб) спостереження структура сітківки у тварин основної групи переважно залишалася збереженою, без дезорганізації шарів. Спостерігалися лише поодинокі дистрофічні зміни в гангліонарних клітинах, що свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу під впливом цитиколіну.

В пізні строки (55 діб) після моделювання увеїту, лікування нейропротектором забезпечувало значне зменшення патологічних змін у

сітківці та ЗН, включаючи відновлення мієлінових оболонок та зменшення ознак набряку.

Ультраструктурний аналіз підтвердив збереження структури ПЕС та ФК у тварин, які отримували цитиколін, у порівнянні з вираженими дегенеративними змінами у контрольній групі. У зоровому нерві відзначалися активація білоксинтезуючих процесів у гліальних клітинах та зменшення в них ознак гідропічної дистрофії.

Отже, цитиколін має значний терапевтичний потенціал як засіб для захисту нейрональних структур та мінімізації запальних і дегенеративних змін при увеїтах. Його застосування дозволяє значно гальмувати прогресування патологічного процесу, що може бути основою для подальшого впровадження у клінічну практику.

Список робіт, опублікованих за темою розділу:

1. Зборовська, О.В., Молчанюк, Н.І., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2020). Ультраструктурний стан сітківки та зорового нерву в експерименті неінфекційного переднього та середнього увеїту на кролях без лікування та при використанні нейропротектору. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (3), 80-88. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11586>

2. Горянова, І.С., Зборовська, О.В., Мальцев, Е.В., Дорохова, О.Е. (2024). Морфологічні зміни в сітківці за умов відтворення неінфекційного увеїту та експериментальної терапії цитиколіном. Офтальмологічний журнал, 5(520), 27-31. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202452731>

3. Ульянов, В.О., Горянова, І.С., Молчанюк, Н.І. (2024). Нейропротекторна дія цитиколіну при увеїтах: вплив на ультроструктуру хоріокапілярів, сітківки та зорового нерва кролів (пізній термін спостереження). Офтальмологічний журнал, 6 (521), 54-60. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202465459>

4. Зборовська, О.В., Горянова, І.С., Ульянов, В.О., Дорохова, О.Е., Мальцев, Е.В., Молчанюк, Н.І. (2024). Вплив нейропротекторної терапії цитиколіном на перебіг експериментального неінфекційного переднього та середнього увеїту. Світ медицини та біології, 4(90), 185-190 <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-4-90-185-190>

5. Зборовська, О.В., Молчанюк, Н.І., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2021, 3-4 лютого). Ультраструктурний стан сітківки при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті. Матеріали науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі з офтальмології 2021». Одеса.

6. Зборовська, О.В., Молчанюк, Н.І., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2021, 20-21 травня). Ультраструктурний стан сітківки, хоріокапілярів та зорового нерва при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті без лікування та з використанням нейропротектора на ранніх термінах. Матеріали науково-практичної конференції офтальмології з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021». Одеса.

7.Зборовська, О.В., Мальцев, Е.В., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2021, 22-23 вересня). Гістологічне дослідження структур ока при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті без та з використанням нейропротекторної терапії на ранніх термінах захворювання. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання офтальмології 2021». Одеса, Миколаїв.

8.Зборовська, О.В., Мальцев, Е.В., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2021, 20-22 жовтня). Гістологічне дослідження структур ока при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті на ранніх термінах захворювання. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Теорія та практика сучасної морфології». Дніпро.

9.Zborovska, O., Horyanova, I., Dorokhova, O. (2023, 6-9. 09). Eye histological structure in non-infectious anterior and intermediate uveitis without and with neuroprotective therapy in late term (experimental study). IOIS. Berlin, Germany.

10.Зборовська, О.В., Молчанюк, Н.І., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2024, 1-2 лютого). Нейропротекторна терапія в лікуванні переднього увеїту (експериментальне дослідження). Матеріали науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі з офтальмології 2024». Одеса.

11.Зборовська, О.В., Ульянов, В.О., Молчанюк, Н.І., Мальцев, Е.В., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2024, 24-26 травня). Морфологічний стан сітківки та зорового нерва при неінфекційному передньому та середньому увеїті без лікування та при використанні нейропротектора на ранніх термінах захворювання (експериментальне дослідження). Матеріали науково-практичної конференції офтальмології з міжнародною участю «Філатовські читання - 2024». Одеса.

12.Зборовська О.В., Ульянов В.О., Горянова І.С., Дорохова О.Е., Мальцев Е.В., Молчанюк Н.І. (2024, 6-8 листопада). Нейропротекторна терапія в лікуванні переднього та середнього увеїту на ранніх та пізніх строках

(експериментальне дослідження). Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Теорія та практика сучасної морфології». Дніпро.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Увеїт – це запалення судинної оболонки ока, яка включає райдужну оболонку, циліарне тіло та судинну оболонку (передній, середній, задній увеїти та панувеїт) [56, 74].

За етіологією увеїти розподіляються на: інфекційні – більш поширені (30–60 %) у країнах, що розвиваються, неінфекційні – це значна група увеїтів що виникають при системних захворюваннях організму (біля 40%) – більш поширені в розвинених країнах світу [134]. Аутоімунний увеїт визначається аутореактивною імунною відповіддю проти тканин судинної оболочки ока і сітківки.

Близько 40% увеїтів належать до неінфекційних аутоімунних увеїтів. Цей діагноз встановлюється, коли неможливо встановити причину запалення ока [62, 94].

Неінфекційні аутоімунні увеїти становлять суттєву частку увеїтів, складаючи приблизно 40% усіх випадків. Вони є одним із провідних офтальмологічних проявів системних захворювань, таких як анкілозуючий спондилоартрит, хвороба Бехчета, саркоїдоз, запальні захворювання кишечника, псоріатичний артрит тощо. Ці патології супроводжуються вираженими імунними порушеннями, що стають основою для розвитку аутоімунних процесів, які провокують хронічне запалення судинної оболонки ока. Увеїти цього типу нерідко мають прогресуючий характер і можуть супроводжуватися різноманітними ускладненнями, що негативно впливають на зорові функції та якість життя пацієнтів [18]. Тому, раннє виявлення та контроль увеїтів при системних аутоімунних захворюваннях є вкрай важливими для зменшення ризику розвитку ускладнень. Найчастіше дебют увеїту виникає у віці від 32 до 45 років [22, 134].

Увеїт, займаючи п'яте місце серед найпоширеніших причин втрати зору у розвинених країнах, становить серйозну проблему для системи охорони

здоров'я. Захворювання характеризується хронічним перебігом та високим потенціалом до прогресування, особливо за умов несвоєчасної діагностики або недостатньо ефективного лікування. Увеїт вражає важливі структури ока, такі як сітківка, судинна оболонка та зоровий нерв, що зумовлює розвиток незворотних змін [23].

Системні захворювання, що лежать в основі розвитку неінфекційних увеїтів, характеризуються підвищеною активністю прозапальних цитокінів, активацією клітин імунної системи та формуванням імунних комплексів, які уражають тканини ока. У таких випадках увеїт виступає не лише як локальний запальний процес, а й як складний синдром, що відображає системний характер патології. Хронічне запалення судинної оболонки може призводити до деструктивних змін у сітківці, зоровому нерві та інших структурах ока, спричиняючи значне погіршення зорових функцій. [28, 134].

Хронічне запалення судинної оболонки може призводити до змін у сітківці, зоровому нерві та інших структурах ока, спричиняючи значне погіршення зорових функцій [96].

Однією з особливостей увеїтів є їхній зв'язок із загостреннями основного системного захворювання, що створює додаткові труднощі у діагностиці та лікуванні. Запальний процес у судинній оболонці може розвиватися на фоні активізації системної патології, що вимагає комплексного підходу до менеджменту таких пацієнтів. Взаємодія місцевих (офтальмологічних) і системних (імунних) факторів у патогенезі увеїтів обумовлює необхідність диференційованого підходу до лікування, спрямованого не лише на зняття симптомів запалення, але й на контроль основного системного захворювання [62, 94].

Крім того, аутоімунні процеси можуть сприяти розвитку тривалих і хронічних форм увеїту, що ускладнює прогноз захворювання. Стійкий запальний процес здатний призводити до значних змін у тканинах ока, включаючи формування синехій, набряків і необоротних пошкоджень сітківки та зорового нерва. Це підкреслює важливість ранньої діагностики, моніторингу

і розробки інноваційних терапевтичних підходів для ефективного контролю аутоімунного запалення та запобігання його негативним наслідкам [50], що супроводжується залученням до патологічного процесу зорового нерва (ЗН) і макулярної ділянки сітківки.

Наслідками цього є набряк диска ЗН і макулярний набряк [9, 13, 58, 78, 122], які спричиняють значне зниження гостроти зору та можуть стати причиною непоправної втрати зору та працездатності [46]. Особливу небезпеку аутоімунні увеїти становлять через свою здатність тривало перебігати у прихованій формі, без явних клінічних проявів. Проте навіть у таких випадках у тканинах ока поступово накопичуються патологічні зміни, які з часом стають незворотними.

Макулярний набряк може зберігатися навіть тоді, коли запалення знаходиться в стані ремісії, тому лікування повинно бути направлене і на усунення цього ускладнення [51, 117]. Набряк зорового нерву при увеїті розвивається не так часто, але його загроза зниженню зору теж дуже висока [72, 81, 89].

Кістозний макулярний набряк та набряк зорового нерву є найсерйознішими ускладненнями, які без своєчасного лікування можуть призводити до повної сліпоти. Макулярний набряк пов'язаний із накопиченням рідини у макулі, центральній частині сітківки, що критично важливо для чіткості зору. А накопичення рідини в зоровомк нерві може призвести до його атрофії.

Сукупність цих ускладнень робить увеїти однією з найбільш небезпечних офтальмологічних патологій, яка вимагає своєчасної діагностики, комплексного підходу до лікування та розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на профілактику цих ускладнень. Вивчення механізмів впливу хронічного запального процесу на структури ока є важливим для розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на захист сітківки та інших структур від деструктивних наслідків увеїту.

При опрацюванні літератури, ми виявили наукові дані де описується стан сітківки і ЗН при експериментальних увеоретинітах. Про те відсутні дані про нейродегенеративні зміни в сітківці і ЗН при експериментальних передніх та середніх увеїтах.

Це стало підґрунтям для нашої роботи: дослідження морфологічних змін при неінфекційному передньому та середньому увеїті у хоріоїдеї, сітківці та ЗН.

Мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування пацієнтів із запальними захворюваннями очей вкрай важливий, що пояснюється комплексом причин. Стандартизовані протоколи лікування неінфекційних увітів на сьогоднішній день не розроблені [43]. Сучасна терапія увітів спрямована на зменшення болю та запобігання подальшому запаленню [12, 77, 79, 86, 136, 141]. Однак застосування кортикостероїдів та імуносупресантів пов'язане з розвитком безлічі ускладнень, як місцевих, так і системних [127]. Біологічні препарати, такі як адалімумаб, все частіше використовуються завдяки їх ефективності та кортикостероїд-зберігаючому ефекту, який може дозволити зменшити пов'язані з лікуванням побічні явища. Тривають дослідження щодо препаратів, здатних ефективно зменшити макулярний набряк при неінфекційних увеїтах [88, 144]. Але, водночас відсутні дані щодо використання нейропротекторів у лікуванні увітів [22, 69, 77, 104, 136].

Важливість ранньої діагностики та своєчасного лікування увеїту неможливо переоцінити. Ефективне управління запальними процесами, зменшення ризику розвитку ускладнень та впровадження сучасних терапевтичних підходів є ключовими напрямками, що сприяють збереженню зорових функцій і підвищенню якості життя пацієнтів. Особлива увага приділяється розробці нейропротекторних препаратів, здатних захищати нейрональні структури та мінімізувати вплив патологічного процесу на функціональний стан ока.

Важливу роль у погіршенні прогнозу увітів відіграє тривале використання системної та локальної глюкокортикоїдної терапії. Хоча глюкокортикоїди залишаються основними препаратами для контролю

запального процесу, їх застосування пов'язане з низкою серйозних побічних ефектів, які можуть ускладнювати перебіг основного захворювання та негативно впливати на загальний стан пацієнтів [12, 77, 79, 128, 136].

Одним із найвідоміших нейропротекторів є цитиколін. Цитиколін (цитидін 5"-дифосфохолін, чи ЦДФ-холін) , який є природною складовою клітин організму. Він стимулює біосинтез фосфоліпідів нейрональних мембран, покращує передачу нервових імпульсів, інгібує апоптоз та стимулює синтез ацетилхоліну. Його компоненти — холін і цитидин — можуть проникати через гематоенцефалічний бар'єр, що є важливим механізмом [120] для лікування офтальмологічних та неврологічних захворювань. Саме тому препарат широко застосовується в неврології [30, 31, 32].

Одним із перспективних напрямків є нейропротекція, яка передбачає використання препаратів, здатних підтримувати життєздатність нервових клітин, активувати компенсаторно-відновлювальні процеси та зменшувати наслідки дегенеративних змін. Включення нейропротекторів до схем лікування увеїтів може значно підвищити ефективність терапії, попередити незворотні зміни в структурах ока та зменшити ризик інвалідизації пацієнтів.

В офтальмології цитиколін активно використовується при ураженнях зорового нерва, зокрема при глаукомі [33, 67, 99, 100, 116], а також при нейротоксичних ураженнях ЗН [100]. Його нейропротекторна дія на гангліозні клітини підтверджена як у короткостроковій, так і у тривалій перспективі [137].

Треба зазначити, що увеїт є не лише медичною, але й соціальною проблемою, яка потребує комплексного підходу до вирішення. Важливими напрямками є вдосконалення методів ранньої діагностики, що дозволяють своєчасно виявляти тяжкі форми захворювання, розробка ефективних терапевтичних стратегій, спрямованих на збереження зорових функцій, а також впровадження профілактичних заходів, що зменшують ризик розвитку ускладнень. Особливу увагу слід приділяти пошуку нових терапевтичних підходів, включаючи використання нейропротекторів, які можуть зупинити або

сповільнити прогресування патологічного процесу та мінімізувати його наслідки.

Однак дослідження щодо використання цитиколіну при патології сітківки при передніх і середніх неінфекційних увеїтів досі не проводилися.

Детальне дослідження співвідношення клінічних проявів і морфологічних змін при увеїтах дозволить краще зрозуміти патофізіологічні процеси, а запропонована експериментальна терапія може стати основою для вдосконалення методів лікування в майбутньому.

Розвиток альтернативних терапевтичних стратегій, включаючи використання нейропротекторів, є одним із перспективних напрямів у лікуванні увеїтів. Такий підхід базується на глибшому розумінні патогенетичних механізмів захворювання, які включають як запальні, так і нейродегенеративні процеси.

На сучасному етапі розвитку науки офтальмології дуже важливим є поліпшення результатів лікування ускладнень внутрішньоочного запалення (макулярний набряк та набряк ЗН), що значно знижують соціальне життя людини та призводять до її непрацездатності і інвалідизації.

А, визначення простого, дешевого та безпечного препарату, що можна приймати довготривало та який немає протипоказань – це головна мета медицини.

Можливість використання нейропротекторної терапії з метою запобігання нейродегенеративним змінам структур сітківки та зорового нерва на фоні переднього та середнього неінфекційного увеїта і являє собою основну наукову гіпотезу нашого дослідження

Мету нашого дослідження і завдання (які ми визначили), наведені у «Вступі» на с. 25.

Експеримент було проведено на 50 кролях породи шиншила, вагою від 2,5 до 3 кг, рівного віку. Дослідження проведені на базі віварію ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України».

Дослідних тварин поділили на дві групи: 1) контрольна (24 кроля, 24 ока) – моделювався неінфекційний передній та середній увеїт (без експериментальної терапії); 2) основна (26 кролів, 26 очей) – на фоні модельованого увеїту отримували нейропротектор. Цим кролям щоденно вводили цитиколін («Фармак», Україна), по 0,2 мл (50 мг) внутрішньом'язово протягом всього періоду спостереження з першого дня розвитку запального процесу.

Першим етапом роботи, після моделювання увеїту, було дослідження клінічного перебігу неінфекційного переднього і середнього увеїту у кролів, а також вплив на його перебіг застосування цитиколіну.

Для зручності підрахунків, дослідних тварин поділили на дві однакові по кількості групи: 1) у 24-х кролів моделювали неінфекційний передній та середній увеїт; 2) у 24-х кролів моделювали неінфекційний передній та середній увеїт і проводили терапію цитиколіном.

В перші три доби після інтравітреального введення провокуючої дози кінської сироватки спостерігали ознаки перебігу гострого запалення у кролів обох експериментальних груп. Офтальмоскопічно та біомікроскопічно у всіх тварин обох груп виявлялися сльозотеча, світлобоязнь та ін'єкція склери. Розширення судин та набряки райдужної оболонки і рогівки спостерігали більш, ніж у 75 % кролів; клітина завись більш ніж у 71 %, фібрин - 58 % тварин. Гіпопійон зустрічався рідше в перші три доби експерименту - у 33-42 % випадків. Рівень запалення на першу добу експерименту складав $9,42 \pm 0,29$ балів, у тварин, що отримували цитиколін і $9,29 \pm 0,27$ балів, у тварин, що не отримували препарат; на третю добу $9,83 \pm 0,57$ і $9,88 \pm 0,55$ балів відповідно [6].

На п'яту добу увеїту спостерігали поступове зменшення запальної реакції. В обох групах вдвічі зменшилась кількість тварин зі сльозотечею та світлобоязню. У кролів, які отримували цитиколін додатково до цього, статистично вірогідно зменшувалась кількість тварин з набряком райдужки, на 47,4%, і набряком рогівки на 34,8%, порівняно з попереднім строком спостереження. Статистично вірогідної різниці на п'яту добу увеїту між

тваринам, які отримували і не отримували цитиколін не виявлено. Рівень запалення у тварин, які не отримували цитиколін складав в середньому $8,38 \pm 0,58$ балів, за умов застосування нейропротекторної терапії – $7,96 \pm 0,37$ балів [6].

На сьому добу експерименту виявлені самі істотні відмінності клінічного перебігу увеїту між тваринами, які отримували і не отримували нейропротекторну терапію. Так, за умов застосування цитиколіну не виявлено жодної тварини з набряком райдужки та рогівки. Середній рівень запалення у тварин, які отримували цитиколін статистично вірогідно був меншим, ніж у тварин з увеїтом без лікування: $0,83 \pm 0,21$ бала проти $1,67 \pm 0,36$ бала ($p=0,049$) [6].

Нарешті на 10–13-ту добу після введення провокуючої увеїт дози кінської сироватки клінічні ознаки запалення зникали у кролів обох груп. Слід також зазначити, що у більшості тварин обох груп з першої по п'яту добу перебігу увеїту неможливо було візуалізувати скловидне тіло та очне дно. Неможливість візуалізації очного дна після п'ятої доби увеїту була пов'язана не з перебігом гострої стадії захворювання, а розвитком його ускладнень, зокрема помутніння кришталика [6].

Важливим для прогнозування наслідків увеїту є розуміння якісних параметрів викликаних запальним процесом структурних змін в оболонках ока. Останнім часом з'явилися роботи з доказами ролі запальної природи нейродегенеративних процесів [17, 19, 52, 138].

А в серії експериментальних робіт було продемонстровано, що індукція запалення в мозку лабораторних тварин може призводити до розвитку патоморфологічних і клінічних симптомів, аналогічних таким при відомих нейродегенеративних хворобах, зокрема хвороби Паркінсона. А використання протизапальних засобів, наприклад циклоспорину А, може зупинити процес нейродегенерації [83, 84]. Також існують роботи, присвячені вивченню нейродегенерації при цукровому діабеті [42].

Тож виникло питання, якщо при нейродегенеративних захворюваннях є ознаки запалення, чи виникає нейродегенерація при запальному процесі?

Проаналізувавши клінічну картину перебігу переднього та середнього увеїту без лікування та з отриманням теріпії цитиколіном, та побачивши хоч і невелику, але позитивну динаміку на лікуванні (зменшення набряку рогівки та райдужки), що співвідноситься з дослідженнями інших авторів; вирішено провести наступний етап роботи.

Тому, другим етапом роботи було дослідити і співставити структурні зміни в хоріоїдеї, сітківці і зоровому нерві наприкінці гострого періоду неінфекційного переднього та середнього увеїту (10–13 доба після введення провокуючої дози кінської сироватки) і та пізніх строках (33-55 доба після введення провокуючої дози кінської сироватки).

Розподілили кролей для морфологічного дослідження. Частина кролей була взята на світлову мікроскопію (для визначення гістофункціональної характеристики змін). Частина на електронне ультраструктурне дослідження (для визначення оцінки ультраструктурних змін сітківки, хоріоїдеї та зорового нерва).

Для цього тварин поділили на 2 групи і виводили з експерименту в 2 етапи: 1) контрольна (22 кроля, 22 ока) – моделювався неінфекційний передній та середній увеїт (без експериментальної терапії), відібрали 4 ока для проведення електронної мікроскопії та 18 очей – для світлової мікроскопії; 2) основна (26 кролів, 26 очей) – на фоні модельованого увеїту отримували цитиколін, відібрали 4 ока для проведення електронної мікроскопії та 22 ока – для світлової мікроскопії.

В ході експерименту встановлено, що запальний процес судинної оболонки, супроводжується нейродегенеративними змінами в сітківці [1].

Отримані дані співвідносяться з результатами, отриманими при моделюванні увеоретиніту у мишей. В них моделювали увеоретиніт за допомогою міжфоторецепторного ретинол-зв'язуючого протеїну та було

отримано значне ураження зовнішніх сегментів фоторецепторів та нервових волокон [1, 57, 112].

Також є робота по моделюванню увеоретиніту на морських свинках, із застосуванням S-антигену сітківки, в якій отримано селективне ураження зовнішніх шарів сітківки [1, 49].

Моделювання увеоретинітів проводилось за допомогою речовин, які викликають імунну відповідь саме на компонент сітківки, тож зрозуміло що в сітківці повинні були розвинути дегенеративні зміни [1].

В наведених роботах описан механізм моделювання увеоретиніту, де на сітківку та її компоненти відбувається прямий імуногенний вплив. Враховуючи ці недоліки, ми вирішили для імунізації дослідних тварин застосовувати кінську сироватку, яка не має цього механізму дії. 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.

В тих даних, що ми отримали при проведенні дослідження, ми виявили, що у кролів контрольної групи (не отримували лікування) на ранньому строці перебігу неінфекційного переднього та середнього увеїту, виникали дистрофічні і деструктивні зміни в сітківці. Тобто, розвиток увеїту супроводжувався вираженими пошкодженням структури сітківки з набряком і дисконкомплексацією її шарів, загибеллю фоторецепторних клітин і клітин пігментного епітелію, дистрофічними змінами гангліозних клітин на 8-13-ту добу відтворення захворювання [1].

На ультраструктурному рівні також спостерігалися порушення гістоархітекtonіки сітківки. Аналіз матеріалу показав, що на фоні розвиненого модельованого увеїту виникають деструктивні явища і в нервових структурах сітківки. З огляду на те, що трофіка ПЕС та ЗСФК цілком залежить від стану ХК, саме в цій зоні спостерігались найбільш виражені альтеративні зміни. Більш глибокі шари сітківки були менше ураженими [7].

Узагальнюючі наші дослідження встановлено, що в ранні строки (8–13-а доба) розвитку експериментального неінфекційного переднього та середнього увеїту запальний процес супроводжувався нейродегенеративними змінами в судинній оболонці, сітківці та зоровому нерві [1, 7].

В сітківці на світлооптичному та ультраструктурному рівні спостерігалися порушення її цитоархітектоніки, осередки деструктивних змін з дисконкомплексацією шарів, набряком, загибеллю нейронів, поліморфноклітинною інфільтрацією [1, 7]. Більшого ураження зазнавав шар фоторецепторів та клітини пігментного епітелію [7], однак дистрофічні зміни спостерігались і у внутрішніх шарах сітківки, в першу чергу в гангліозних клітинах [1].

Для порушень судинної оболонки була характерною гідропічна дистрофія ендотеліальних клітин хоріокапілярів [7].

У зоровому нерві за умов неінфекційного експериментального увеїту спостерігалися деструктивні зміни в нервових волокнах, з ушкодженням структур цитоскелету відростків нейронів, а також мієлінових оболонок [7]. Важливо зазначити, що спільною рисою ушкодження оболонок ока при розвитку експериментального неінфекційного переднього і середнього увеїту була наявність набряку.

В пізній строк деструктивні процеси в сітчастій оболонці прогресували, про що свідчив ряд патологічних змін, в тому числі і раніше відсутніх. Серед них можуть бути відзначені такі, як тракції сітківки в скловидне тіло та поява субатрофії та атрофії, додатково до вже наявних раніше дисконкомплексації її шарів [1].

На ультраструктурному рівні у тварин з увеїтом без лікування цитиколіном в судинній оболонці виявлені дистрофічні зміни ендотеліоцитів хоріокапілярів; в сітківці дистрофічні і деструктивні зміни клітин пігментного епітелію, ушкодження фоторецепторних клітин і заміщення загиблих нейронів гліальними клітинами – гліоз, на 33-55 добу спостереження; в зоровому нерві

– набряк аксоплазми, ушкодження компонентів цитоскелету, дистрофічні зміни гліальних клітин, деформація мієлінової оболонки [6].

В судинній оболонці, сітківці та зоровому нерві зберігаються ознаки набряку. Разом з тим виявлені ознаки перебігу репаративних процесів.

Привертає увагу, що найбільш виражені резидуальні явища зберігалися в сітківці та зоровому нерві. В сітківці ділянки пошкоджених фоторецепторних клітин заміщувалися гліальними мюллерівськими клітинами, зберігалися виражені дистрофічні зміни в клітинах пігментного епітелію, зберігався набряк, що може мати наслідки у плані відновлення зорових функцій після увеїту.

В свою чергу, у зоровому нерві зберігався набряк аксоплазми і ушкодження мієлінової оболонки [8].

У сукупності отримані нами дані про ультраструктурні та світлооптичні зміни в оболонках ока в ранні та пізні терміни перебігу неінфекційного переднього та середнього увеїту свідчать про те, що одним з ключових механізмів ушкодження сітківки та зорового нерва може бути набряк. А порівняно більші ушкодження сітківки та зорового нерва при передньому та середньому увеїті потребують нейропротекторної терапії [8].

Щодо набряку тканин, то існують фізико-математичні реологічні моделі сітківки людини, які відтворюють основні особливості сильного немонотонного пластичного її руйнування в разі наявності в ній деформацій [8]. Ці моделі дозволяють оцінити час, за який у пацієнта розвиваються такі механічні напруження, спричинені в тому числі набряком, які призведуть до незворотного руйнування структури сітківки [101].

В проведенному дослідженні набряк тканин сітківки та зорового нерва триває до 55 діб після початку відтворення увеїту. Отже час може бути достатній для виникнення незворотних деформацій сітківки в першу чергу у пізньому строці перебігу увеїту. Також зменшення виразності набряку тканин сітківки може мати ключове значення у відновленні її функцій у віддалений період захворювання [8].

Виявлені порушення тканин хоріоїдеї, сітківки та зорового нерва обґрунтовують необхідність застосування нейропротекторних препаратів задля попередження або зменшення ушкодження сітківки за умов неінфекційного переднього та середнього увеїту.

Існує також гіпотеза, що набряк тканин сітківки здатен змінювати її пластичні властивості і при досягненні критичних значень спричиняти її незворотні локальні пошкодження. Не виключено, що набряк є суттєвим фактором виникнення ділянок дисконкомплексації шарів сітківки, виявлених при моделюванні увеїту [6].

Виразність набряку може залежати від активності запального процесу при увеїті [1], адже одним з механізмів альтерації сітківки при увеїті є дія прозапальних цитокінів, зокрема через сприяння виникненню кістозного макулярного набряку [117]. В такому випадку вкрай корисною буде доведена спроможність цитиколіну зменшувати набряк сітківки і такий спосіб чинити нейропротекторну дію [75].

Важливими є антиоксидантні, протизапальні властивості цитиколіну [53], а також участь у кількох метаболічних шляхах, включаючи гомеостаз фосфоліпідів, мітохондріальну динаміку, а також холінергічній та дофамінергічній нейротрансмісії [1, 66, 129].

За даними Pichi F. та співавторів (2022), за умов увеїту прозапальні цитокіни через Клокетів канал можуть потрапляти до сітківки і викликати її ушкодження, зокрема викликати кістозний макулярний набряк [1, 103]. В свою чергу набряк істотним чином впливає на пластичні властивості сітківки і при досягненні критичних значень виникають її незворотні локальні пошкодження [1, 101].

В нашому дослідженні таким механізмом можна пояснити появу ділянок дезорганізації і деструкції сітківки при експериментальному увеїті [1].

Нейропротекторна терапія із застосуванням цитиколіну з першого дня відтворення увеїту зменшувала вираженість дисконкомплексації шарів сітківки, яка ставала із майже тотальної осередковою. Відмінності між тваринами, які

отримували зазначений препарат і не отримували збільшувалися на 33-55 добу експерименту.

Застосування цитиколіна помітно активувало компенсаційно-відновні процеси, що проявлялось в ядерних змінах: звивиста форма, переважання дифузного хроматину, наявність ядерцець; та цитоплазматичних – збільшення білоксинтезуючих органел та мітохондрій з розвиненими кристами. Проте повного відновлення структури у цей строк спостереження не відбувалось. Зберігались осередки деструкції, локальні набрякові явища, пошкодження мієлінових оболонок [6].

Так на пізньому строці 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 [1].

Застосування нейропротекторної терапії цитиколіном зменшувало також і вираженість негативних ультраструктурних змін в оболонках очного яблука при експериментальному передньому та середньому увеїті. В першу чергу зменшувався інтерстиційний набряк, посилювались компенсаторно-відновлювальні процеси в нейронах сітківки, зменшувались дистрофічні зміни епітеліоцитів хоріокапілярів.

У зоровому нерві після застосування нейропротектора деформація мієлінових оболонок та явища набряку в аксоплазмі зустрічались в меншій мірі і в меншій кількості НВ. Більшість гліальних клітин мали ознаки посилених компенсаційно-відновних процесів.

Ми підтвердили ефективність цитиколіну при перебігу переднього та середнього неінфекційного увеїту. Застосування препарату дозволило зменшити ушкодження фоторецепторних клітин, активувати

внутрішньоклітинні відновні процеси в сітківці, зокрема в ПЕС; зменшити деформацію мієлінових оболонок та явища набряку в аксоплазмі волокон зорового нерва [7].

Продовження нейропротекторної терапії до 55-ї доби після початку відтворення увеїту дозволили, як зазначено вище, мінімізувати ушкодження сітківки і зорового нерва.

Отримані дані, на нашу думку, свідчать про ефективність і патогенетичну обґрунтованість застосування цитиколіну для профілактики ушкодження сітківки і зорового нерва при експериментальному неінфекційному передньому та середньому увеїті [8]. І як раз ключовим ефектом препарату може стати його здатність зменшувати набряк сітківки [75].

Додатковими корисними і патогенетично обґрунтованими ефектами цитиколіну може бути доведена здатність впливати на метаболічні процеси в гангліозних клітинах сітківки.

В роботі Parisi et al (2018) були розглянуті всі раніше опубліковані статті, що містили експериментальні або клінічні дослідження впливу цитиколіну на морфологію та функцію гангліозних клітин сітківки (ГКС). Експериментальні дослідження доказали нейромодуляторний ефект та захисну роль цитиколіну щодо ГКС [98].

Tezel et al (2021) в своїй роботі вказує на зміни очної судинної мережі, сполучної тканини диска зорового нерва та мітохондрій, що можуть призводити до глаукомного ушкодження зорового нерву. Тож він припускає, що мітохондріальна дисфункція, яка є причиною або наслідком ушкодження, робить гангліозні клітини сітківки чутливими до дегенерації [129].

Такі самі зміни ми виявили у нашій роботі. Отже отримані нами результати підтверджують ефективність і патогенетичну обґрунтованість застосування цитиколіну для попередження ушкодження тканин сітківки і зорового нерва при неінфекційному передньому та середньому увеїті [8].

Як показали наші дослідження застосування експериментальної терапії цитиколіном при відтворенні неінфекційного переднього та середнього увеїту

зменшує ушкодження сітківки як на ранніх так і на пізніх строках спостереження.

Аналогічні механізми призводили і до ушкодження зорового нерва, зокрема набряк аксоплазми, деформація мієлінових оболонок, осередки їх руйнування в окремих НВ крупного калібру, тощо. Останнє припущення може ґрунтуватись на математичній моделі пошкодження аксонів гангліозних клітин сітківки при глаукоматозній оптиконеуропатії [142,143].

Жилюк В.І. із співав. (2013) в експериментальному дослідженні з використанням цитиколіна в умовах гіперглікемії при моделюванні діабету у щурів встановили, що в неокортексі він сприяє активізації компенсаторно-адаптаційних процесів в нейрональних і гліальних клітинах, зменшенню порушень мієлінових оболонок НВ, збільшенню щільності упаковки синаптичних пухирців та стабілізації структури пресинаптичної та постсинаптичної мембран, збільшенню щільності нейронів і ендотеліоцитів. Це свідчить про високий терапевтичний потенціал цього лікуючого засобу в даних умовах [5].

Aronowski J. в 1996 р. досліджував дію цитиколіну в порівнянні з плацебо в експериментальній моделі інсульту у щурів, викликаною перев'язкою на дві години правої середньої мозкової артерії. Гістологічне дослідження встановило, що в групі щурів, які отримували цитиколін відновлювальні процеси у тканинах головного мозку були більш значними, ніж в групі щурів, що отримували плацебо [15]. В приведених дослідженнях ми бачимо дані щодо активації компенсаторно-відновлювальних процесів головного мозку при отриманні цитиколіну, що також співпадає з результатами наших досліджень.

Застосування нейропротекторної терапії в кінцевому рахунку забезпечувало порівняно мінімальні ушкодження сітківки і зорового нерва у віддалені терміни спостереження. Хоча цитоархітектоніка сітківки практично збережена, проте зустрічаються дегенеративно змінені нейрони внутрішнього ядерного шару та гангліозні клітини.

Важливими для розуміння патогенезу неінфекційного переднього і середнього увеїту і вдосконалення методів його лікування, на нашу думку, є декілька отриманих в результаті проведених досліджень відомостей. А саме, те, що запальний процес судинної оболонки при передньому і середньому увеїті супроводжується вираженими дистрофічними змінами сітківки і зорового нерва [6, 8].

Одним із важливих клінічних проявів увеїту є набряк рогівки та райдужної оболонки, разом з тим на світлооптичному та ультрамікроскопічному рівнях виявлено набряк тканин хоріоїдеї, сітківки та зорового нерву. Нейропротекторна терапія цитиколіном зменшує ушкодження тканин сітківки і зорового нерва [6, 8].

Виявлена нейропротекторна дія цитиколіну, яка полягала в зменшенні дисконкомплексації сітківки, зменшення деструкції нейронів попереджає гліоз за рахунок збільшення кількості мюлеровських клітин і заміщення ними загиблених нейронів, що спостерігалось нами у тварин, які не отримували нейропротекторного лікування. Не виключено, що при перебудовах ушкодженої сітківки з мюлеровськими клітинами взаємодіють і клітини мікроглії. Відомо, що мікрогліюцити здатні ініціювати інфільтрацію імунних клітин у сітківку під час розвитку аутоімунного увеїту [96].

Схожі механізми, пов'язані з виникненням набряку, можуть бути в основі виявлених нами ушкоджень зорового нерва при моделюванні увеїту, зокрема набряк аксоплазми, деформація мієлінових оболонок, осередки їх руйнування в окремих нервових волокнах. Останнє припущення може ґрунтуватись на математичній моделі пошкодження аксонів гангліозних клітин сітківки при глаукоматозній оптиконеуропатії [142].

Слід також зазначити, що лікування увеїту, зокрема кортикостероїдами, може спричиняти підвищення внутрішньоочного тиску і додаткове ушкодження зорового нерва [141]. Отже виявлені ефекти цитиколіну можуть бути корисні не лише при лікуванні увеїту в гострому періоді, а і в якості

нейропротектора при тривалому протирицидивному лікуванні кортикостероїдами.

Як показали наші дослідження застосування експериментальної терапії цитиколіном при відтворенні неінфекційного переднього та середнього увеїту зменшує ушкодження сітківки як на ранніх строках спостереження, так і у віддаленому періоді.

Так, на пізньому строці 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.

В даному дослідженні в експерименті було продемонстровано високу цінність цього препарату в запобіганні та зменшенні таких серйозних ускладнень увеїту, як макулярний набряк та набряк зорового нерву (за допомогою клінічних спостережень та морфологічних досліджень).

В наших наступних дослідженнях ми плануємо проведення клінічних випробувань. Додавати нейротектор цитиколін до загального протизапального лікування пацієнтам з неінфекційними передніми та середніми увеїтами, у яких є такі ускладнення, як макулярний набряк і набряк зорового нерва (дослідити зменшення цих ускладнень за допомогою оптичної когерентної томографії). Також ми плануємо дослідити як змінюється функціональний стан сітківки та нервова провідність в макулярній ділянці та зоровому нерві.

Включення нейропротекторів до схем лікування увеїтів може значно підвищити ефективність терапії, попередити незворотні дегенеративні зміни в структурах ока та зменшити ризик таких ускладнень як макулярний набряк і набряк зорового нерва, які призводять до значного зниження гостроти зору навіть до інвалідизації та сліпоти пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. В роботі запропоноване нове рішення актуальної задачі офтальмології, а саме підвищення ефективності лікування неінфекційних передніх та середніх увеїтів, яке полягає у зменшенні пошкодження сітківки та зорового нерва при експериментальному увеїті застосуванням нейропротекторного препарату цитиколін.

2. Неінфекційний передній та середній увеїт, змодельований на кролях за допомогою кінської сироватки, на ранніх строках перебігу, спричиняє швидко прогресуючі дегенеративні зміни в судинній оболонці, сітківці та зоровому нерві. В судинній оболонці виявляється гідропічна дегенерація ендотеліальних клітин хоріокапілярів. В сітківці спостерігається гідропічна дегенерація нейронів, клітин пігментного епітелію сітківки, загибель нейронів і гліальних клітин, а також дезорганізація гістоархітектоніки сітківки, міжклітинний набряк у ділянці фоторецепторних клітин і пошкодження та фрагментацію зовнішніх сегментів фоторецепторних клітин. У зоровому нерві спостерігаються значні деструктивні зміни як в нервових волокнах, зокрема, мієлінових оболонок, так і в гліальних клітинах, із пошкодженням їх плазмолем, а також осередковий міжклітинний набряк.

3. Застосування нейропротектора (цитиколіну) з першого дня відтворення неінфекційного переднього та середнього увеїту на ранніх етапах перебігу захворювання зменшує порушення цитоархітектоніки судинної оболонки, сітківки, дегенеративні та деструктивні зміни її нейронів, клітин пігментного епітелію сітківки, зменшує набряк клітин сітківки і зорового нерва і активує внутрішньоклітинні компенсаторні процеси в сітківці, зокрема, в клітинах пігментного епітелію, а також в гліальних клітинах зорового нерву. Нейропротекторні ефекти цитиколіну сприяють активації метаболічних процесів у гліальних клітинах і аксоплазмі зорового нерву.

4. На 55-ту добу перебігу неінфекційного переднього та середнього увеїту, викликаного введенням кроликам кінської сироватки, ушкодження

тканин прогресують. Зберігаються ендотеліальні клітини хоріокапілярів з альтеративними змінами; у сітківці зміни проявляються появою осередків деструкції сітківки з дисконкомплексацією її шарів, загибеллю нейронів, субатрофією та атрофією сітківки, яка проявляється зменшенням кількості шарів нейронів в ядерних шарах, а також зменшенням чисельності гангліозних клітин, розвитком гліозу; з'являються тракції між сітківкою та склоподібним тілом, в сітківці ознаки гліозу; в зоровому нерві відмічається патологія нервових волокон, міжклітинний набряк та безструктурні ділянки, гідропічна дистрофія гліальних клітин.

5. Експериментальна терапія цитиколіном протягом 55 днів показала виражений ретино- та нейропротекторний вплив при неінфекційному передньому та середньому увеїті. Спостерігалась активація внутрішньоклітинних компенсаторно-відновних процеси в ендотеліальних клітинах хоріокапілярів, в сітківці та зоровому нерві, що призводило до відновлення їх ультраструктури або до зменшення в клітинах проявів альтеративних змін. Відзначено зменшення клітинної інфільтрації склоподібного тіла та сітківки, збереження структури сітківки без ознак дисконкомплексації її шарів. Дистрофічні зміни у гангліонарних клітинах сітківки носили поодинокий характер. В зоровому нерві більшість нервових волокон має відновлену мієлінову оболонку, ознаки набряку як в аксоплазмі, так і екстраклітинно значно зменшені.

6. Застосування нейропротекторної терапії (цитиколін) змінює клінічний перебіг експериментального неінфекційного переднього та середнього увеїту у кроликів. Рівень виразності запальної реакції у тварин, які отримували цитиколін на сьому добу захворювання становив $0,83 \pm 0,21$ бали і був меншим, ніж у тварин без лікування на 50,3 % ($p=0,049$). Зменшення в клінічній картині виразності запалення при увеїті досягалося в першу чергу за рахунок зменшення набряку рогівки та райдужної оболонки у тварин, які отримували цитиколін, порівняно з тваринами, які не отримували нейропротекторну терапію ($p<0,05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Горянова, І.С., Зборовська, О.В., Мальцев, Е.В., & Дорохова, О.Е. (2024). Морфологічні зміни в сітківці за умов відтворення неінфекційного увеїту та експериментальної терапії цитиколіном. *Офтальмологічний журнал*, 5(520), 27-31. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202452731>
2. Дорохова, О. Е., Зборовська, О. В., & Мэн, Г. (2020). Динаміка температури поверхні ока в проекції циліарного тіла на ранніх строках моделювання неінфекційного увеїту у кроликів. *Офтальмологічний журнал*, (3), 47-52. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202034752>
3. Дорохова, О. Е., Зборовська, О. В., & Мэн, Г. (2020). Зв'язок температури поверхні ока з клінічною картиною у кроликів з модельованим неінфекційним переднім та середнім увеїтом. *Офтальмологічний журнал*, (6), 38-43. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202063843>
4. Дорохова, О. Е., Мальцев, Е.В., Зборовська, о. В., & Мэн, Г. (2021). Гістоморфологічний стан ока кроля з модельованим передній і середнім неінфекційним увеїтом при нормалізації температури очної поверхні. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 76-83. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11758>
5. Жилюк, В. І., Мамчур, В. І., Твердохлеб, І. В., & Петрук, Н. С. (2013). Ультраструктурні характеристики неокортексу щурів з алоксановою гіперглікемією за умов застосування цитиколіну. *Морфологія*, (7, № 4), 30-36. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2013.4.30-36>
6. Зборовська, О.В., Горянова, І.С., Ульянов, В.О., Дорохова, О.Е., Мальцев, Е.В., & Молчанюк, Н.І. (2024). Вплив нейропротекторної терапії цитиколіном на перебіг експериментального неінфекційного переднього та середнього увеїту. *Світ медицини та біології*, 4(90), 185-190. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-4-90-185-190>
7. Зборовська, О. В., Молчанюк, Н. І., Дорохова, О. Е., & Горянова, І. С. (2020). Ультраструктурний стан сітківки та зорового нерва в експерименті

неінфекційного переднього та середнього увеїту на кролях без лікування та при використанні нейропротектора. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (3), 80-88. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11586>

8. Ульянов, В.О., Горянова, І.С., Молчанюк, Н.І. (2024). Нейропротекторна дія цитиколіну при увеїтах: вплив на ультраструктуру хоріокапілярів, сітківки та зорового нерва кролів (пізній термін спостереження). Офтальмологічний журнал, 6 (521), 54-60. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202465459>

9. Accorinti, M., Okada, A. A., Smith, J. R., & Gilardi, M. (2019). Epidemiology of macular edema in uveitis. *Ocular immunology and inflammation*, 27(2), 169-180. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1576910>

10. Adibhatla, R. M., Hatcher, J. F., & Dempsey, R. J. (2002). Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *Journal of neurochemistry*, 80(1), 12-23

11. Adibhatla, R. M., & Hatcher, J. F. (2003). Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *Journal of neuroscience research*, 73(3), 308-315.

12. Airody, A., Heath, G., Lightman, S., & Gale, R. (2016). Non-infectious uveitis: optimising the therapeutic response. *Drugs*, 76, 27-39. doi: 10.1007/s40265-015-0502-y. PMID: 26645222.

13. Allegri, P., Olivari, S., Rissotto, F., & Rissotto, R. (2022). Sarcoid uveitis: an intriguing challenger. *Medicina*, 58(7), 898. doi: 10.3390/medicina58070898. PMID: 35888617; PMCID: PMC9316395.

14. Alvarez-Guzman, C., Bustamante-Arias, A., Colorado-Zavala, M. F., & Rodriguez-Garcia, A. (2021). The impact of central foveal thickness and integrity of the outer retinal layers in the visual outcome of uveitic macular edema. *International Journal of Retina and Vitreous*, 7, 1-9. doi: 10.1186/s40942-021-00306-8. PMID: 33902745; PMCID: PMC8077744

15. Aronowski, J., Strong, R., & Grotta, J. C. (1996). Citicoline for treatment of experimental focal ischemia: histologic and behavioral outcome. *Neurological*

research, 18(6), 570-574. <https://doi.org/10.1080/01616412.1996.11740473>

16. Bañares, A., Hernández-García, C., Fernández-Gutiérrez, B., & Jover, J. A. (1998). Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 24(4), 771-784. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70041-7](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70041-7)

17. Banks, W. A. (2010). Immunotherapy and Neuroimmunology in Alzheimer's Disease: a Perspective from The Blood–Brain Barrier. *Immunotherapy*, 2(1), 1-3. <https://doi.org/10.2217/imt.09.72>

18. Barisani-Asenbauer, T., Maca, S.M., Mejdoubi, L., Emminger, W., Machold, K., & Auer, H. (2012). Uveitis-a rare disease often associated with systemic diseases and infections-a systematic review of 2619 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7 (1), 1-7. doi: 10.1186/1750-1172-7-57.

19. Bartels, A. L., & Leenders, K. L. (2007). Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease: evidence from animal models to human in vivo studies with [11C]-PK11195 PET. *Movement Disorders*, 22(13), 1852-1856. <https://doi.org/10.1002/mds.21552>

20. Berndtsson, J. (2023). Reynolds' Lead Citrate Stain. <https://protocols.io/view/reynolds-39-lead-citrate-stain-cmnyu5fw>

21. Bodaghi, B., Gendron, G., Wechsler, B., Terrada, C., Cassoux, N., Lemaitre, C., ... & Piette, J. C. (2007). Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *British Journal of Ophthalmology*, 91(3), 335-339. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.101550>

22. Burek-Michalska, A., & Turno-Kręcicka, A. (2020). Adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 29(10), 1231-1236. doi: 10.17219/acem/125431. PMID: 33125196.

23. Cardona, S. M., Mendiola, A. S., Yang, Y. C., Adkins, S. L., Torres, V., & Cardona, A. E. (2015). Disruption of fractalkine signaling leads to microglial activation and neuronal damage in the diabetic retina. *ASN neuro*, 7(5), 1759091415608204. doi: 10.1177/1759091415608204. PMID: 26514658; PMCID: PMC4641555.

24. Castiblanco, C., & Foster, C. S. (2014). Review of systemic immunosuppression for autoimmune uveitis. *Ophthalmology and therapy*, 3, 17-36.
25. Cavalu, S., Saber, S., Ramadan, A., Elmorsy, E. A., Hamad, R. S., Abdel-Reheim, M. A., & Youssef, M. E. (2024). Unveiling citicoline's mechanisms and clinical relevance in the treatment of neuroinflammatory disorders. *The FASEB Journal*, 38(17), e70030. doi:10.1096/fj.202400823R. PMID: 39221499.
26. Chang, J.H., Wakefield D. Uveitis: a global perspective (2002). *Ocular Immunology and Inflammation*, 10, 263–279. DOI: 10.1076/ocii.10.4.263.15592
27. Chavan, H., Samant, R., Deshpande, A., & Mankeshwar, R. (2011). Correlation of HLA B27 subtypes with clinical features of ankylosing spondylitis. *International journal of rheumatic diseases*, 14(4), 369-374. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01635.x.
28. Cho, H., & Madu, A. (2009). Etiology and treatment of the inflammatory causes of cystoid macular edema. *Journal of inflammation research*, 37-43. doi: 10.2147/jir.s5706. Epub 2009 Oct 2. PMID: 22096351; PMCID: PMC3218725
29. Cinar, E., Yuce, B., Aslan, F., & Erbakan, G. (2020). Effect of neuroprotective citicoline eye drops on macular microcirculation. *International Ophthalmology*, 40, 2237-2246. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01404-6>
30. Clark, W. M., Warach, S. J., Pettigrew, L. C., Gammans, R. E., Sabounjian, L. A., & Citicoline Stroke Study Group. (1997). A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 49(3), 671-678. <https://doi.org/10.1212/WNL.49.3.671>
31. Clark, W. M., Williams, B. J., Selzer, K. A., Zweifler, R. M., Sabounjian, L. A., & Gammans, R. E. (1999). A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 30(12), 2592-2597. <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.12.2592>
32. Clark, W. M., Wechsler, L. R., Sabounjian, L. A., & Schwiderski, U. E. (2001). A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 57(9), 1595-1602. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.9.1595>

33. D'Angelo, A., Vitiello, L., Lixi, F., Abbinante, G., Coppola, A., Gagliardi, V., ... & Giannaccare, G. (2024). Optic Nerve Neuroprotection in Glaucoma: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(8), 2214. doi: 10.3390/jcm13082214. PMID: 38673487; PMCID: PMC11050811.
34. Daruich, A., Matet, A., Moulin, A., Kowalczyk, L., Nicolas, M., Sellam, A., ... & Behar-Cohen, F. (2018). Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Progress in retinal and eye research*, 63, 20-68. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29126927.
35. Deeg, C. A., Hauck, S. M., Amann, B., Pompetzki, D., Altmann, F., Raith, A., ... & Ueffing, M. (2008). Equine recurrent uveitis—a spontaneous horse model of uveitis. *Ophthalmic research*, 40(3-4), 151-153. <https://doi.org/10.1159/000119867>
36. De Kozak, Y., Camelo, S., & Pla, M. (2008). Pathological aspects of spontaneous uveitis and retinopathy in HLA-A29 transgenic mice and in animal models of retinal autoimmunity: relevance to human pathologies. *Ophthalmic Research*, 40(3-4), 175-180. DOI: 10.1159/000119872
37. De Simone, L., Sangiovanni, A., Aldigeri, R., Mastrofilippo, V., Bolletta, E., Invernizzi, A., ... Cimino, L. (2019). Interferon Alpha-2a Treatment for Post-Uveitic Refractory Macular Edema. *Ocular Immunology and Inflammation*, 28(2), 322–328. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1589526>
38. Díaz-Llopis, M., Salom, D., Garcia-de-Vicuña, C., Cordero-Coma, M., Ortega, G., Ortego, N., ... & Arevalo, J. F. (2012). Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology*, 119(8), 1575-1581.
39. Dick, A. D. (2000). Immune mechanisms of uveitis: insights into disease pathogenesis and treatment. *International ophthalmology clinics*, 40(2), 1-18.
40. Dick, A. D., Tundia, N., Sorg, R., Zhao, C., Chao, J., Joshi, A., & Skup, M. (2016). Risk of Ocular Complications in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology*, 123(3), 655–662. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2015.10.028> осложнения увеитов
41. Distefano, L. N., Garcia-Arumi, J., Martinez-Castillo, V., & Boixadera, A.

(2017). Combination of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: A Review. *Journal of ophthalmology*, 2017(1), 2407037.doi: 10.1155/2017/2407037

42. Dorokhova, O., Maltsev E., & Zborovska, O. (2014). Neurodegeneration and PAS-positive material in the retina on dithizone model of diabetes mellitus. 112 DOG-Kongress. (p.147). 25-28 september, 2014, Leipzig, Germany.

43. Dunn, J. P. (2015). Uveitis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 42(3), 305-323.

44. Edmunds, L., Elswood, J., & Calin, A. (1991). New light on uveitis in ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology*, 18(1), 50-52.

45. Egwuagu, C. E., Alhakeem, S. A., & Mbanefo, E. C. (2021). Uveitis: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Frontiers in immunology*, 12, 623725.doi: 10.3389/fimmu.2021.623725. PMID: 33995347; PMCID: PMC8119754.

46. Emami-Naeini, P. (2022). Treating uveitic macular edema. *Retina specialist*, 8(3), 12-15

47. Feldmann, M. (2002). Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology*, 2(5), 364-371.

48. Feldtkeller, E. (1999). Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies. *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 58(1), 21-30.<https://doi.org/10.1007/s003930050149>

49. Forrester, J. V., Borthwick, G. M., & McMenemy, P. G. (1985). Ultrastructural pathology of S-antigen uveoretinitis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 26(9), 1281-1292.

50. Foster, C.S., Vitale, A.T. (2013). *Diagnosis and Treatment of Uveitis* (2nd ed.). New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers.

51. Fung, S., & Syed, Y. Y. (2022). Suprachoroidal space triamcinolone acetonide: a review in uveitic macular edema. *Drugs*, 82(13), 1403-1410.doi: 10.1007/s40265-022-01763-7.

52. Ganesalingam, J., Lacomis, D., Lustgarten, J., Shaw, C. E., Bowser, R., & An, J. (2010). PATH45 Cytoskeletal and inflammatory protein biomarkers for

amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(11), e20-e20. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.226340.13>

53. García-López, C., García-López, V., Matamoros, J. A., Fernández-Albarral, J. A., Salobar-García, E., de Hoz, R., ... & Salazar, J. J. (2023). The role of citicoline and coenzyme Q10 in retinal pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5072. doi: 10.3390/ijms24065072. PMID: 36982157; PMCID: PMC10049438

54. Grange, L. K., Kouchouk, A., Dalal, M. D., Vitale, S., Nussenblatt, R. B., Chan, C. C., & Sen, H. N. (2014). Neoplastic masquerade syndromes in patients with uveitis. *American journal of ophthalmology*, 157(3), 526-531. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.11.002

55. Gritz, D. C., & Wong, I. G. (2004). Incidence and prevalence of uveitis in Northern California: the Northern California epidemiology of uveitis study. *Ophthalmology*, 111(3), 491-500. Doi: 10.1016/j.ophta

56. Guney, E., & Tugal-Tutkun, I. (2013). Symptoms and signs of anterior uveitis. *US Ophthalmic Review*, 6 (1), 33-37. СИМПТОМЫ УВЕИТА

57. Hankey, D. J., Lightman, S. L., & Baker, D. (2001). Interphotoreceptor retinoid binding protein peptide-induced uveitis in B10. RIII mice: characterization of disease parameters and immunomodulation. *Experimental eye research*, 72(3), 341-350.

58. Heiligenhaus, A., Klotsche, J., Niewerth, M., Horneff, G., Ganser, G., Haas, J. P., & Minden, K. (2020). Similarities in clinical course and outcome between juvenile idiopathic arthritis (JIA)-associated and ANA-positive idiopathic anterior uveitis: data from a population-based nationwide study in Germany. *Arthritis research & therapy*, 22, 1-11. doi: 10.1186/s13075-020-02166-3. PMID: 32293540; PMCID: PMC7161187.

59. Heiligenhaus, A., Rothaus, K., & Pleyer, U. (2021). Entwicklung von Klassifikationskriterien für Uveitiden von der Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. *Der Ophthalmologe*, 118(9), 913-918. doi: 10.1007/s00347

60. Heinz, C., & Heiligenhaus, A. (2018). Makulaödem bei Uveitis–Steroide

oder VEGF-Inhibitoren?. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 235(09), 1035-1042.

61. Horai, R., & Caspi, R. R. (2019). Microbiome and autoimmune uveitis. *Frontiers in immunology*, 10, 232.doi: 10.3389/fimmu.2019.00232. PMID: 30837991; PMCID: PMC6389708

62. Hsu, Y. R., Huang, J. C. C., Tao, Y., Kaburaki, T., Lee, C. S., Lin, T. C., ... & Hwang, D. K. (2019). Noninfectious uveitis in the Asia–Pacific region. *Eye*, 33(1), 66-77. doi: 10.1038/s41433-018-0223-z.

63. Huhtinen, M., & Karma, A. (2000). HLA-B27 typing in the categorisation of uveitis in a HLA-B27 rich population. *British journal of ophthalmology*, 84(4), 413-416.DOI: 10.1016/j.aj.o.2009.09.018

64. Iannetti, L., Scarinci, F., Alisi, L., Armentano, M., Sampalmieri, L., La Cava, M., & Gharbiya, M. (2023). Correlation between Morphological Characteristics of Macular Edema and Visual Acuity in Young Patients with Idiopathic Intermediate Uveitis. *Medicina*, 59(3), 529. doi: 10.3390/medicina59030529. PMID: 36984530; PMCID: PMC10054752.

65. Iulia, C., Ruxandra, T., Costin, L. B., & Liliana-Mary, V. (2017). Citicoline—a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. *Romanian journal of ophthalmology*, 61(3), 152-158.doi: 10.22336/rjo.2017.29

66. Jasielski, P., Piędel, F., Piwek, M., Rocka, A., Petit, V., & Rejdak, K. (2020). Application of citicoline in neurological disorders: a systematic review. *Nutrients*, 12(10), 3113.doi: 10.3390/nu12103113. PMID: 33053828; PMCID: PMC7601330

67. Jünemann, A. G., Grieb, P., & Rejdak, R. (2021). The role of citicoline in glaucoma. *Der Ophthalmologe*, 118, 439-448. doi: 10.1007/s00347-021-01362-z. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33730306; PMCID: PMC7967777.

68. Kawali, A., Sanjay, S., Mohan, A., Mahendradas, P., & Shetty, R. (2022). Topical interferon therapy in uveitic macular edema. *Indian journal of ophthalmology*, 70(12), 4357–4361. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1450_22

69. Knickelbein, J. E., Armbrust, K. R., Kim, M., Sen, H. N., & Nussenblatt, R.

B. (2017). Pharmacologic treatment of noninfectious uveitis. *Pharmacologic Therapy of Ocular Disease*, 231-268. doi: 10.1007/164_2016_21. PMID: 27848029.

70. Koronis, S., Stavrakas, P., Balidis, M., Kozeis, N., & Tranos, P. G. (2019). Update in treatment of uveitic macular edema. *Drug design, development and therapy*, 667-680. doi: 10.2147/DDDT.S166092. PMID: 30858697; PMCID: PMC6387597.

71. Köse, B., Uzlu, D., & Erdöl, H. (2022). Psoriasis and uveitis. *International Ophthalmology*, 42(7), 2303-2310. doi: 10.1007/s10792-022-02225-5.

72. Kozak, I., Robbins, S. L., & Freeman, W. R. (2007). Bilateral papillitis associated with bilateral anterior uveitis in a child. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*, 44(6), 374-376. doi: 10.3928/01913913-20071101-05. PMID: 18062496.

73. Kulkarni, P. (2001). Uveitis and immunosuppressive drugs. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 17(2), 181-187. DOI: 10.1089/10807680151125537

74. Kulshrestha, P., Goel, P., Murthy, S., Tyagi, M., Basu, S., Gogri, P., & Kaur, I. (2023). Exploring the involvement of the alternative complement pathway in non-infectious uveitis pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, 14, 1222998. doi: 10.3389/fimmu.2023.1222998. PMID: 38187376; PMCID: PMC10768558.

75. Laksmi, Y. A., Sidik, M., Siregar, N. C., & Nusanti, S. (2021). Neuroprotective effects of citicoline on methanol-intoxicated retina model in rats. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 37(9), 534-541. doi: 10.1089/jop.2021.0018. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34495749.

76. Lal, B., Kapoor, A. K., Asthana, O. P., Agrawal, P. K., Prasad, R., Kumar, P., & Srimal, R. C. (1999). Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 13(4), 318-322.

77. Li, B., Yang, L., Bai, F., Tong, B., & Liu, X. (2022). Indications and effects of biological agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Immunotherapy*,

14(12), 985-994. doi: 10.2217/imt-2021-0303

78. Li, Y. H., Hsu, S. L., & Sheu, S. J. (2021). A review of local therapy for the management of cystoid macular edema in uveitis. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 10(1), 87-92. doi: 10.1097/APO.0000000000000352

79. Lin, Y., Ren, X., & Chen, D. (2022). Steroid treatment in macular edema: a bibliometric study and visualization analysis. *Frontiers in pharmacology*, 13, 824790. doi: 10.3389/fphar.2022.824790. PMID: 35273502; PMCID: PMC8902303.

80. Loh, A. R., & Acharya, N. R. (2010). Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27-associated uveitis. *American journal of ophthalmology*, 150(4), 534-542. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.04.031

81. Luceri, S., Erba, S., & Casalino, G. (2021). A Boy With Anterior Uveitis and Optic Disc Swelling. *JAMA ophthalmology*, 139(12), 1313-1314. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.1056. PMID: 34554202.

82. Martin, T. M., Smith, J. R., & Rosenbaum, J. T. (2002). Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Current opinion in rheumatology*, 14(4), 337-341. <https://doi.org/10.1097/00002281-200207000-00001>

83. Matsuura, K., Kabuto, H., Makino, H., & Ogawa, N. (1997). Initial cyclosporin A but not glucocorticoid treatment promotes recovery of striatal dopamine concentration in 6-hydroxydopamine lesioned mice. *Neuroscience letters*, 230(3), 191-194. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00515-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00515-6)

84. Matsuura, K., Makino, H., & Ogawa, N. (1997). Cyclosporin A attenuates the decrease in tyrosine hydroxylase immunoreactivity in nigrostriatal dopaminergic neurons and in striatal dopamine content in rats with intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine. *Experimental neurology*, 146(2), 526-535. <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6575>

85. Mauriz, J. L., Collado, P. S., Veneroso, C., Reiter, R. J., & González-Gallego, J. (2013). A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *Journal of pineal research*, 54(1), 1-14.

86. Mehta, N. S., & Emami-Naeini, P. (2022). A review of systemic biologics and local immunosuppressive medications in uveitis. *Journal of ophthalmic & vision research*, 17(2), 276. 10.18502/jovr.v17i2.10804 все лечение увеитов
87. Mercanti, A., Parolini, B., Bonora, A., Lequaglie, Q., & Tomazzoli, L. (2001). Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 79(1), 64-68. doi: 10.1034/j.1600-0420.2001.079001064.x.
88. Momenaei, B., Pandit, S. A., Wang, K., Wakabayashi, T., Hsu, J., Regillo, C. D., ... & Yonekawa, Y. (2022). Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide for Refractory Postoperative Cystoid Macular Edema. *RETINA*, 10-1097. DOI: 10.1097/IAE.0000000000004132 макуляр отек триамцинолон
89. Monheit, B. E., & Read, R. W. (2005). Optic disk edema associated with sudden-onset anterior uveitis. *American journal of ophthalmology*, 140(4), 733-735. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.062. PMID: 16226530
90. Murray, P. I., & Sivaraj, R. R. (2005). Anti-TNF- α therapy for uveitis: Behcet and beyond. *Eye*, 19(8), 831-833.
91. Negi, G., Kumar, A., & Sharma, S. S. (2011). Melatonin modulates neuroinflammation and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy: effects on NF- κ B and Nrf2 cascades. *Journal of pineal research*, 50(2), 124-131.
92. Neri, P., Zucchi, M., Allegri, P., Lettieri, M., Mariotti, C., & Giovannini, A. (2011). Adalimumab (Humira™): a promising monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha in ophthalmology. *International ophthalmology*, 31, 165-173.
93. Nusanti, S., Sari, R. I., Siregar, N. C., & Sidik, M. (2022). The effect of citicoline on ethambutol optic neuropathy: Histopathology and immunohistochemistry analysis of retina ganglion cell damage level in rat model. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 38(8), 584-589. <https://doi.org/10.1089/jop.2022.0005>
94. Nussenblatt, R.B., & Whitcup, S.M. (2010). Uveitis: fundamental and clinical practice – 4-th Ed. Elsevier/Mosby ISBN: 978-1-4377-0667-3. DOI: 10.1007/s00417-011-1690-0

95. Oddone, F., Rossetti, L., Parravano, M., Sbardella, D., Coletta, M., Ziccardi, L., ... & Parisi, V. (2021). Citicoline in ophthalmological neurodegenerative disease: a comprehensive review. *Pharmaceuticals*, 14(3), 281. doi: 10.3390/ph14030281. PMID: 33804675; PMCID: PMC8003774.
96. Okunuki, Y., Mukai, R., Nakao, T., Tabor, S. J., Butovsky, O., Dana, R., ... & Connor, K. M. (2019). Retinal microglia initiate neuroinflammation in ocular autoimmunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(20), 9989-9998. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820387116>
97. Pan, J., Kapur, M., & McCallum, R. (2014). Noninfectious immune-mediated uveitis and ocular inflammation. *Current allergy and asthma reports*, 14, 1-8. doi: 10.1007/s11882-013-0409-1. PMID: 24338488
98. Parisi, V., Oddone, F., Ziccardi, L., Roberti, G., Coppola, G., & Manni, G. (2018). Citicoline and retinal ganglion cells: effects on morphology and function. *Current Neuropharmacology*, 16(7), 919-932. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170703111729>
99. Park, C. H., Kim, Y. S., Noh, H. S., Cheon, E. W., Yang, Y. A., Yoo, J. M., ... & Cho, G. J. (2005). Neuroprotective effect of citicoline against KA-induced neurotoxicity in the rat retina. *Experimental eye research*, 81(3), 350-358. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.02.007>
100. Park, C. H., Kim, Y. S., Cheon, E. W., Noh, H. S., Cho, C. H., Chung, I. Y., ... & Cho, G. J. (2006). Action of citicoline on rat retinal expression of extracellular-signal-regulated kinase (ERK1/2). *Brain research*, 1081(1), 203-210. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.128>
101. Peretiahina, D., Shakun, K., Ulianov, V., & Ulianova, N. (2022). The role of retinal plasticity in the formation of irreversible retinal deformations in age-related macular degeneration. *Current Eye Research*, 47(7), 1043-1049. <https://doi.org/10.1080/02713683.2022.2059810>
102. Pérez-Guijo, V., Santos-Lacomba, M., Sánchez-Hernández, M., Castro-Villegas, M. D. C., Gallardo-Galera, J. M., & Collantes-Estévez, E. (2004). Tumour necrosis factor-alpha levels in aqueous humour and serum from patients with uveitis:

- the involvement of HLA-B27. *Current medical research and opinion*, 20(2), 155-157.
103. Pichi, F., Neri, P., Hay, S., Parrulli, S., Zicarelli, F., & Invernizzi, A. (2022). An en face swept source optical coherence tomography study of the vitreous in eyes with anterior uveitis. *Acta Ophthalmologica*, 100(3), e820-e826. doi: 10.1111/aos.14965. Epub 2021 Jul 4. PMID: 34219383
104. Prete, M., Dammacco, R., Fatone, M. C., & Racanelli, V. (2016). Autoimmune uveitis: clinical, pathogenetic, and therapeutic features. *Clinical and experimental medicine*, 16, 125-136. doi: 10.1007/s10238-015-0345-6. Epub 2015 Mar 28. PMID: 25820692
105. Qi, J., Li, Q., Lin, Z., Liao, Z., Wei, Q., Cao, S., ... & Gu, J. (2013). Higher risk of uveitis and dactylitis and older age of onset among ankylosing spondylitis patients with HLA-B* 2705 than patients with HLA-B* 2704 in the Chinese population. *Tissue antigens*, 82(6), 380-386.
106. Raizman, M. (1996). Corticosteroid therapy of eye disease: fifty years later. *Archives of ophthalmology*, 114(8), 1000-1001.. DOI: 10.1001/archoph
107. Rathinam, S. R., & Namperumalsamy, P. (2007). Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian journal of ophthalmology*, 55(3), 173-183. DOI: 10.4103/0301-4738.31936
108. Roberti, G., Tanga, L., Parisi, V., Sampalmieri, M., Centofanti, M., & Manni, G. (2014). A preliminary study of the neuroprotective role of citicoline eye drops in glaucomatous optic neuropathy. *Indian journal of ophthalmology*, 62(5), 549-553.
109. Rodriguez, A., Akova, Y. A., Pedroza-Seres, M., & Foster, C. S. (1994). Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27—associated uveitis. *Ophthalmology*, 101(7), 1267-1274. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(94\)31179-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(94)31179-1)
110. Rosenbaum, J. T., Bodaghi, B., Couto, C., Zierhut, M., Acharya, N., Pavesio, C., ... & Foster, C. S. (2019, December). New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 49, No. 3, pp. 438-445). WB Saunders. doi:

10.1016/j.semarthrit.2019.06.004. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31301816.

111. Rosenstein, R. E., Pandi-Perumal, S. R., Srinivasan, V., Spence, D. W., Brown, G. M., & Cardinali, D. P. (2010). Melatonin as a therapeutic tool in ophthalmology: implications for glaucoma and uveitis. *Journal of pineal research*, 49(1), 1-13.

112. Ryan, S.J. (2012). *Retina* (5th ed.). Saunders.

113. Saade, J. S., Istambouli, R., AbdulAal, M., Antonios, R., & Hamam, R. N. (2021). Bromfenac 0.09% for the treatment of macular edema secondary to noninfectious uveitis. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 28(2), 98-103. doi: 10.4103/meajo.meajo_134_21. PMID: 34759667; PMCID: PMC8547661.

114. Saari, K. M., Päivönsalo-Hietanen, T., Vaahtoranta-Lehtonen, H., Tuominen, J., & Sillanpää, M. (1995). Epidemiology of endogenous uveitis in southwestern Finland. *Acta ophthalmologica Scandinavica*, 73(4), 345-349. DOI: doi: 10.1111/j.1600-0420.1995.tb00040.x.

115. Saberi-Karimian, M., Katsiki, N., Caraglia, M., Boccellino, M., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2019). Vascular endothelial growth factor: An important molecular target of curcumin. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(2), 299-312.

116. Sahin, A. K., Kapti, H. B., & Uzun, A. (2022). Effect of oral citicoline therapy on retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer in patients with primary open angle glaucoma. *International Journal of Ophthalmology*, 15(3), 483-488. doi: 10.18240/ijo.2022.03.17. PMID: 35310047; PMCID: PMC8907038.

117. Santana, A., Bousquet, E., Somisetty, S., Fogel-Levin, M., Tsui, E., Freund, K. B., & Sarraf, D. (2022). Recurrent Anterior Uveitis Associated with Major Fluctuations in Choroidal Thickness in Patient with Pachychoroid Disorder. *Retinal Cases and Brief Reports*, 10-1097. doi: 10.1097/ICB.0000000000001437. PMID: 37229756

118. Santos Lacomba, M., Marcos Martín, C., Gallardo Galera, J. M., Gómez Vidal, M. A., Collantes Estévez, E., Ramírez Chamond, R., & Omar, M. M. (2001). Aqueous humor and serum tumor necrosis factor- α in clinical uveitis. *Ophthalmic*

research, 33(5), 251-255.

119. Sasaki, M., Ozawa, Y., Kurihara, T., Noda, K., Imamura, Y., Kobayashi, S., ... & Tsubota, K. (2009). Neuroprotective effect of an antioxidant, lutein, during retinal inflammation. *Investigative ophthalmology & visual science*, 50(3), 1433-1439.

120. Secades, J.J., & Gareri, P. (2022). Citicoline: pharmacological and clinical review, update. *Revue Neurologique*, 75(s05), 1-89. doi: 10.33588/rn.75s05.2022311. PMID: 36544369; PMCID: PMC10548481.

121. Sharma, S. M., & Jackson, D. (2017). Uveitis in the Spondyloarthropathies. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 31(6), 846-862. doi: 10.1016/j.berh.2018.08.002

122. Sharon, Y., Goren, L., Barayev, E., Neumann, R., Chu, D. S., & Kramer, M. (2024). Recurrent and chronic anterior uveitis: Long-term outcome and treatment strategies. *Indian Journal of Ophthalmology*, 72(Suppl 2), S248-S253. doi: 10.4103/IJO.IJO_1042_23. Epub 2023 Dec 26. PMID: 38146973; PMCID: PMC11624633.

123. Sieper, J., Rudwaleit, M., Baraliakos, X., Brandt, J., Braun, J., Burgos-Vargas, R., ... & Van Der Heijde, D. (2009). The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(Suppl 2), ii1-ii44. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.104018>

124. Smith, J. R., Hart, P. H., & Williams, K. A. (1998). Basic pathogenic mechanisms operating in experimental models of acute anterior uveitis. *Immunology and cell biology*, 76(6), 497-512. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1711.1998.00783.x>

125. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. (2005). Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *American journal of ophthalmology*, 140(3), 509-516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.

126. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. (2021). Classification Criteria for Spondyloarthritis/HLA-B27-Associated Anterior Uveitis.

American Journal of Ophthalmology, 228, 117-125. doi: 10.1016/j.ajo.2021.03.049. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33845004; PMCID: PMC8594762.

127. Taylor, S. R., Isa, H., Joshi, L., & Lightman, S. (2010). New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Ophthalmologica*, 224(Suppl. 1), 46-53.

128. Teper, S. J. (2021). Update on the management of uveitic macular edema. *Journal of Clinical Medicine*, 10(18), 4133. doi: 10.3390/jcm10184133

129. Tezel, G. (2021). Multifactorial pathogenic processes of retinal ganglion cell degeneration in glaucoma towards multi-target strategies for broader treatment effects. *Cells*, 10(6), 1372. <https://doi.org/10.3390/cells10061372>

130. Thorne, J. E., Suhler, E., Skup, M., Tari, S., Macaulay, D., Chao, J., & Ganguli, A. (2016). Prevalence of noninfectious uveitis in the United States: a claims-based analysis. *JAMA ophthalmology*, 134(11), 1237-1245. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.3229

131. Tosini, G., & Fukuhara, C. (2003). Photic and circadian regulation of retinal melatonin in mammals. *Journal of neuroendocrinology*, 15(4), 364-369.

132. Traill, A., Stawell, R., Hall, A., & Zamir, E. (2007). Macular thickening in acute anterior uveitis. *Ophthalmology*, 114(2), 402. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2006.07.028>

133. Tracey, D., Klareskog, L., Sasso, E. H., Salfeld, J. G., & Tak, P. P. (2008). Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology & therapeutics*, 117(2), 244-279.

134. Tsirouki, T., Dastiridou, A., Symeonidis, C., Tounakaki, O., Brazitikou, I., Kalogeropoulos, C., & Androudi, S. (2018). A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocular immunology and inflammation*, 26(1), 2-16. doi:10.1080/09273948.2016.1196713

135. Uy, H. S., Christen, W. G., & Stephen, C. F. (2001). HLA-B27-associated uveitis and cystoid macular edema. *Ocular immunology and inflammation*, 9(3), 177-183. <https://doi.org/10.1076/ocii.9.3.177.3963>

136. Valdes, L. M., & Sobrin, L. (2020). Uveitis therapy: the corticosteroid

options. *Drugs*, 80(8), 765-773. doi: 10.1007/s40265-020-01314-y.

137. van der Merwe, Y., Murphy, M. C., Sims, J. R., Faiq, M. A., Yang, X. L., Ho, L. C., ... & Chan, K. C. (2021). Citicoline modulates glaucomatous neurodegeneration through intraocular pressure-independent control. *Neurotherapeutics*, 18(2), 1339-1359. doi: 10.1007/s13311-021-01033-6. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33846961; PMCID: PMC8423893

138. Vezzani, A., & Granata, T. (2005). Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*, 46(11), 1724-1743. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00298.x>

139. Wakefield, D., & Chang, J. H. (2005). Epidemiology of uveitis. *International ophthalmology clinics*, 45(2), 1-13. DOI: 10.1097/01.iio.0000155938.83083.94

140. Wexler, A., Sand, T., & Elsås, T. B. (2012). Bilateral macular thickening in mild unilateral anterior uveitis: is HLA-B27 involved?. *BMC ophthalmology*, 12, 1-10. doi: 10.1186/1471-2415-12-30. PMID: 22839430; PMCID: PMC3479004.].

141. Wu, X., Tao, M., Zhu, L., Zhang, T., & Zhang, M. (2023). Pathogenesis and current therapies for non-infectious uveitis. *Clinical and Experimental Medicine*, 23(4), 1089-1106. doi: 10.1007/s10238-022-00954-6. Epub 2022 Nov 24. PMID: 36422739; PMCID: PMC10390404

142. Yakymenko, I., Ulyanova, N., & Shakun, K. (2018). The development of glaucomous optic neuropathy prediction. Part I. Mathematical model of deformation of the lamina cribrosa and damage to nerve filaments in glaucoma. *Oftalmologija. Vostochnaja Evropa*, 8(4), 475-486.

143. Yakymenko, I., Ulyanova, N., Venger, L., & Shakun, K. (2019). The development of glaucomatous optic neuropathy prediction. Part II. The use of a quantitative criterion for damage to axons of ganglion cells in the diagnosis of glaucomatous optic neuropathy. *Oftalmologija. Vostochnaja Evropa*, 9(1), 31–39.

144. Yang, J. Y., Goldberg, D., & Sobrin, L. (2023). Interleukin-6 and macular edema: a review of outcomes with inhibition. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4676. doi: 10.3390/ijms24054676. PMID: 36902105; PMCID:

PMC10003386.

145. Yue, Y. K., Mo, B., Zhao, J., Yu, Y. J., Liu, L., Yue, C. L., & Liu, W. (2014). Neuroprotective effect of curcumin against oxidative damage in BV-2 microglia and high intraocular pressure animal model. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 30(8), 657-664.

146. Zeboulon, N., Dougados, M., & Gossec, L. (2008). Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*, 67(7), 955-959.

ДОДАТОК 1

Список публікацій здобувача

1.Зборовська, О.В., Молчанюк, Н.І., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2020). Ультраструктурний стан сітківки та зорового нерву в експерименті неінфекційного переднього та середнього увеїту на кролях без лікування та при використанні нейропротектору. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (3), 80-88. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11586>

(особистий внесок здобувача – аналіз наукової літератури з проблеми, моделювання у тварин переднього та середнього неінфекційного увеїту, опис клінічного перебігу, лікування тварин, опис результатів дослідження, участь у ультразвуковому дослідженні, підготовка рукопису)

2.Горянова, І.С., Зборовська, О.В., Мальцев, Е.В., Дорохова, О.Е. (2024). Морфологічні зміни в сітківці за умов відтворення неінфекційного увеїту та експериментальної терапії цитиколіном. Офтальмологічний журнал, 5(520), 27-31. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202452731>

(особистий внесок здобувача – збір та аналіз наукової літератури з проблеми, моделювання у тварин переднього та середнього неінфекційного увеїту, опис клінічного перебігу, лікування тварин, опис результатів дослідження, участь у гістопатологічному дослідженні, підготовка рукопису)

3.Ульянов, В.О., Горянова, І.С., Молчанюк, Н.І. (2024). Нейропротекторна дія цитиколіну при увеїтах: вплив на ультроструктуру хоріокапілярів, сітківки та зорового нерва кролів (пізній термін спостереження). Офтальмологічний журнал, 6 (521), 54-60. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202465459>

(особистий внесок здобувача – аналіз наукової літератури з проблеми, моделювання у тварин переднього та середнього неінфекційного увеїту, опис клінічного перебігу, лікування тварин, опис результатів дослідження, участь у ультразвуковому дослідженні, підготовка рукопису)

4.Зборовська, О.В., Горянова, І.С., Ульянов, В.О., Дорохова, О.Е.,

Мальцев, Е.В., Молчанюк, Н.І. (2024). Вплив нейропротекторної терапії цитиколіном на перебіг експериментального неінфекційного переднього та середнього увеїту. Світ медицини та біології, 4(90), 185-190 <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-4-90-185-190>

(особистий внесок здобувача – аналіз наукової літератури з проблеми, моделювання у тварин переднього та середнього неінфекційного увеїту, опис клінічного перебігу, лікування тварин, опис результатів дослідження, участь у гістологічному та ультраструктурному дослідженні, підготовка рукопису)

5.Зборовська, О.В., Молчанюк, Н.І., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2021, 3-4 лютого). Ультраструктурний стан сітківки при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті. Матеріали науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі з офтальмологією 2021». Одеса.

6.Зборовська, О.В., Молчанюк, Н.І., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2021, 20-21 травня). Ультраструктурний стан сітківки, хоріокапілярів та зорового нерва при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті без лікування та з використанням нейропротектора на ранніх термінах. Матеріали науково-практичної конференції офтальмології з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021». Одеса.

7.Зборовська, О.В., Мальцев, Е.В., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2021, 22-23 вересня). Гістологічне дослідження структур ока при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті без та з використанням нейропротекторної терапії на ранніх термінах захворювання. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання офтальмології 2021». Одеса, Миколаїв.

8.Зборовська, О.В., Мальцев, Е.В., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2021, 20-22 жовтня). Гістологічне дослідження структур ока при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті на ранніх термінах захворювання. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Теорія та практика сучасної морфології». Дніпро.

9.Zborovska, O., Horyanova, I., Dorokhova, O. (2023, 6-9. 09). Eye

histological structure in non-infectious anterior and intermediate uveitis without and with neuroprotective therapy in late term (experimental study). IOIS. Berlin, Germany.

10.Зборовська, О.В., Молчанюк, Н.І., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2024, 1-2 лютого). Нейропротекторна терапія в лікуванні переднього увеїту (експериментальне дослідження). Матеріали науково-практичної конференції «Лютневі зустрічі з офтальмології 2024». Одеса.

11.Зборовська, О.В., Ульянов, В.О., Молчанюк, Н.І., Мальцев, Е.В., Дорохова, О.Е., Горянова, І.С. (2024, 24-26 травня). Морфологічний стан сітківки та зорового нерва при неінфекційному передньому та середньому увеїті без лікування та при використанні нейропротектора на ранніх термінах захворювання (експериментальне дослідження). Матеріали науково-практичної конференції офтальмології з міжнародною участю «Філатовські читання - 2024». Одеса.

12.Зборовська О.В., Ульянов В.О., Горянова І.С., Дорохова О.Е., Мальцев Е.В., Молчанюк Н.І. (2024, 6-8 листопада). Нейропротекторна терапія в лікуванні переднього та середнього увеїту на ранніх та пізніх строках (експериментальне дослідження). Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Теорія та практика сучасної морфології». Дніпро.

ДОДАТОК 2

Апробація результатів дисертації

1. Зборовська ОВ, Молчанюк НІ, Дорохова ОЕ, Горянова ІС. Ультраструктурний стан сітківки при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті. Матеріали наук.-практ. конф. «Лютневі зустрічі з офтальмології 2021»; 3-4 лют. 2021; Одеса. с. 32-3.

2. Зборовська ОВ, Молчанюк НІ, Дорохова ОЕ, Горянова ІС. Ультраструктурний стан сітківки, хоріокапілярів та зорового нерва при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті без лікування та з використанням нейропротектора на ранніх термінах. Матеріали наук.-практ. конф. офтальмол. з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021»; 20-21 трав. 2021; Одеса. с. 146-7.

3. Зборовська ОВ, Мальцев ЕВ, Дорохова ОЕ, Горянова ІС. Гістологічне дослідження структур ока при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті без та з використанням нейропротекторної терапії на ранніх термінах захворювання. Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання офтальмології 2021»; 22-23 вер. 2021; Одеса, Миколаїв. с. 38-40.

4. Зборовська ОВ, Мальцев ЕВ, Дорохова ОЕ, Горянова ІС. Гістологічне дослідження структур ока при неінфекційному передньому та середньому увеїті в експерименті на ранніх термінах захворювання. Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. «Теорія та практика сучасної морфології»; 20-22 жов. 2021; Дніпро. с. 45–46.

6. Zborovska O, Horyanova I, Dorokhova O. Eye histological structure in non-infectious anterior and intermediate uveitis without and with neuroprotective therapy in late term (experimental study). IOIS, 2023; 6-9.09.2023; Berlin, Germany.

https://www.iois.info/plugins/abstracts/view_abstract.php?abs_id=5023

7. Зборовська ОВ, Молчанюк НІ, Дорохова ОЕ, Горянова ІС. Нейропротекторна терапія в лікуванні переднього увеїту (експериментальне дослідження). Матеріали наук.-практ. конф. «Лютневі зустрічі з офтальмології 2024», 1-2 лют. 2024; Одеса. с. 32-3.

8. Зборовська ОВ, Ульянов ВО, Молчанюк НІ, Мальцев ЕВ, Дорохова ОЕ, Горянова ІС. Морфологічний стан сітківки та зорового нерва при неінфекційному передньому та середньому увеїті без лікування та при використанні нейропротектора на ранніх термінах захворювання (експериментальне дослідження). Матеріали наук.-практ. конф. офтальмол. з міжнародною участю «Філатовські читання - 2024»; 24-26 трав. 2024; Одеса. с. 146-7.

9. Зборовська ОВ, Ульянов ВО, Горянова ІС, Дорохова ОЕ, Мальцев ЕВ, Молчанюк НІ. Нейропротекторна терапія в лікуванні переднього та середнього увеїту на ранніх та пізніх строках (експериментальне дослідження). Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. «Теорія та практика сучасної морфології»; 6-8 лист. 2024; Дніпро. с. 59–61.

ДОДАТОК 3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор ЗВО з науково-педагогічної роботи Полтавський державний медичний університет



В. Дворник

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** *«Ультраструктурний стан сітківки та зорового нерву в експерименті неінфекційного переднього та середнього увеїту на кролях без лікування та при використанні нейропротектору».*
2. **Установа – розробник, автор:** *ДУ: ІОХ і ТТ ім. В.П. Філатова НАМН України, Одеса, Французький бульвар 49-51, Зборовська О.В., Молчанюк П.І., Дорохова О.Є., Горянова І.С.*
3. **Джерело інформації:** *Здобутки клінічної і експериментальної медицини 2020.- № 3.- С. 80-88.*
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** *кафедра оториноларингології з офтальмологією закладу вищої освіти Полтавський державний медичний університет*
5. **Форма впровадження:** *у лікувальну та діагностичну роботу*
6. **Термін впровадження:** *липень 2022 р – жовтень 2022.*
7. **Зауваження, пропозиції:** *Можливо застосовувати в навчальному процесі при читанні лекцій та проведенні практичних занять зі студентами та лікарями.*

Протокол засідання кафедри № 6 від 03 листопада 2022 року.

Відповідальний за впровадження

Професор закладу вищої освіти

кафедри оториноларингології з офтальмологією

д. мед. н., професор

І. Безкоровайна

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Євгенія КОТЮЖИНСЬКА

«24» грудня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* «Стан сітківки при передніх і середніх неінфекційних увеїтах в пізній строк спостереження при отриманні нейропротекторної терапії (експериментальне дослідження)».

2. *Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:* ДУ «Інститут ОХ і ТТ ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса.
Автори: Зборовська О.В., Горянова І.С., Дорохова О.Е.

3. *Джерело інформації – постерна доповідь:* «Eye histological structure in non-infectious anterior and intermediate uveitis without and with neuroprotective therapy in late term (experimental study)». IOIS 6-9.09.23. Berlin

4. *Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу):* Центрі мікрохірургії ока багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету 65063, вул. Ольгівська, 4, м. Одеса.

5. *Область застосування методу:*

А) лікувальна робота: Завдяки проведеному дослідженню встановлено, що при додаванні нейропротектору при передніх та середніх неінфекційних увеїтах, ускладнених макулярним набряком та набряком зорового нерву, зменшуються прояви нейродегенеративних змін, що повинно запобігати значному зниженню гостроти зору у хворих.

Б) наукова діяльність: впровадження було виконано при виконанні планової фундаментальної НДР № 0122U001492 «Вивчити ефективність імуноткорекції в лікуванні ішемічної нейропатії зорового нерва» (2022-2024 рр.)

6. *Строки впровадження:* з жовтня 2023 р. до грудня 2024 р.

7. *Ефективність впровадження:* Запропонований спосіб можливо застосовувати в навчальному процесі зі студентами та лікарями, при читанні лекцій та проведенні практичних занять.

8. *Зауваження, пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:
Професор кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології і офтальмології
Одеського національного медичного університету, д.мед.н.

Підпис Н. Коновалової
«24» грудня 2024 р.
ЗАСВІДЧУЮ
Відомо, проректор Одеського національного медичного університету



Н. Коновалова

Наталія КОНОВАЛОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Т.в.о. заст. директора з наукової роботи
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної
терапії ім. В.П. Філатова НАМН

України
д.мед.н., проф. Кравчиць В.О.
« 29 » січня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування протоколу для впровадження:* Морфологічні зміни в сітківці за умов відтворення неінфекційного увеїту та експериментальної терапії цитіколіном.

2. *Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:* ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65058, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса; Горянова І.С., Зборовська О.В., Ульянов В.О., Мальцев Е.В., Дорохова О.Г. Молчанюк Н.І.

3. *Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їзди, конференції, № АС і т. п.):* Горянова ІС, Зборовська ОВ, Мальцев ЕВ, Дорохова ОГ. Морфологічні зміни в сітківці за умов відтворення неінфекційного увеїту та експериментальної терапії цитіколіном. Офтальмологічний журнал.2024; 5(520):27-31. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202452731>

4. *Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу):* лабораторія патоморфології та електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України»; 65058, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса.

5. *Область застосування методу:*

А) *лікувально-профілактична робота:* -----

Б) *педагогічний процес:* - застосовувалось в навчальному процесі зі студентами на лікарями, при читанні лекцій.

В) *наукова діяльність:* спосіб був використаний при проведенні експериментів з моделювання переднього та середнього неінфекційного увеїту

6. *Строки впровадження з жовтня 2024 р. до лютий 2025 р.*

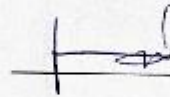
7. *Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я, економічний ефект і інші показники):* Запропонований спосіб можна застосовувати при проведенні експериментів з моделювання переднього та

середнього неінфекційного увітту, при читанні лекцій та при проведенні практичних занять.

8. *Зауваження, пропозиції:* немає

« 20 » січня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:
д.мед.н., проф., заст. директора
з наукової роботи ДУ «Інститут
очних хвороб і тканинної терапії ім.
В.П. Філатова НАМН України»



Володимир КОЛОМІЄЦЬ