

УДК:572:7.:531.7:535-31:612.843:616.831-005

**МОРФОЛОГІЯ ТА МОРФОМЕТРІЯ СІТКІВКИ ЩУРІВ У НОРМІ ЗА УМОВ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ****Харковенко Р.В., Пушкар М.С., Король А.П., Артемчук М.А., Артемчук Н.М., Оніщук В.М.**  
*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра очних хвороб, м. Вінниця***РЕЗЮМЕ:** в роботі представлено морфометричні дані стосовно товщини та питомого об'єму шарів сітківки білих щурів, загальної товщини сітківки та кількості клітин на одиницю поля зору в зовнішньому та внутрішньому ядерних шарах і гангліонарному шарі в нормі, при гіпергомоцистеїнемії та її корекції. Виявлено збільшення товщини центральної та периферичної сітківки при гіпергомоцистеїнемії. Встановлено достовірне зростання кількості гіперхромних амакринових нейронів та патологічно змінених фотосенсорних та гангліонарних нейронів. Представлено дані стосовно морфології сітківки при ГГЦ на мікроскопічному та ультраструктурному рівні.**Ключові слова:** сітківка, гіпергомоцистеїнемія, морфологія, морфометрія

**Вступ.** Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) розглядається як незалежний фактор ризику чисельної групи офтальмологічних захворювань: оклюзивних процесів у сітківці – тромбозів центральної артерії та вени сітківки [4, 6] глаукоматозної оптиконейропатії [16, 15], вікових макулодистрофій [10, 14, 13] та ретинопатії [5].

Повідомляються чисельні клінічні випадки ГГЦ, в тому числі серед офтальмологічних пацієнтів, але роботи, присвячені дослідженню морфологічних змін у сітківці, – поодинокі.

**Метою дослідження** було висвітлити питання мікро- і ультраструктурної будови та морфометричної характеристики сітківки в нормі, за умов моделюваної гіпергомоцистеїнемії та її корекції.

**Матеріали та методи дослідження.** Експерименти проведені на білих безпородних щурах-самцях на базі експериментальної клініки Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Утримання, догляд за тваринами, маркування та всі маніпуляції проводили із дотриманням положень „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985), „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), а також у відповідності до положень ARVO (The Association for research in vision and ophthalmology) щодо використання тварин в офтальмологічних дослідженнях. Комісією з біоетики ВНМУ ім. М.І.Пирогова (протокол № 15, 2009 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально-правовим вимогам згідно з наказом МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

Стан ГГЦ в експерименті моделювали з використанням підходів, викладених в офіційних рекомендаціях Фармцентру України «Доклінічні дослідження гіпогомоцистеїнемічної дії фармакологічних засобів» [1]. Були відтворені метіонінова та гіповітамінозно-метіонінова моделі ГГЦ. Для контролю слугували інтактні тварини. Групи експерименту (по 10 щурів у кожній): 1) (контроль)

отримували основну дієту (повноцінну); 2) гостра метіонінова ГГЦ – одноразове навантаження метіоніном (50 мг/кг маси тіла); 3) гіповітамінозно-метіонінова ГГЦ – 14-добове утримання на дієті, позбавленій вітамінів В6, В9, В12 та збагаченої 1% метіоніном. Як засіб корекції морфологічних зрушень, індукованих ГГЦ, застосовано 2 засоби: ВМК та бетаїн. Їх лікувальну дію досліджували на гіповітамінозно-метіоніновій моделі, яка є найбільш наближеною до природних умов виникнення ГГЦ. Тварин, у яких за 2 тижні виникла ГГЦ, розподілили на групи: 3а – нелікований контроль (отримували основну дієту), 3б – ліковані вітамінно-мінеральним комплексом, 3в – ліковані бетаїном. Термін корекції – 4, 10, 20 діб.

Рівень загального гоцистеїну в сироватці крові визначали методом ІФА з використанням стандартного набору „Homocysteine” Axis Shield, Англія.

Для гістологічного дослідження відбирали по 6 тварин із кожної групи. Очні яблука фіксували занурюванням в 0,1 М розчину буферизованого формаліну з рН 7,4. Через тиждень очні яблука за стандартизованою методикою обезводнювали у етанолі зростаючої концентрації та розмістили у парафін. Гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм забарвлювали азур II-еозином.

Отримані препарати проглядали та фотографували за допомогою світлового мікроскопа МБІ-6 під оптичними збільшеннями (окуляр x7, x10; об'єктив x100, x200, x400, x1000). Кількісний аналіз кожного гістологічного препарату проводили в 10 полях зору за допомогою сітки Автандилова. Морфометричні дослідження здійснено в ділянках сітківки, за аналогією Glenna Curtier [7], умовно названими центральною та периферичною сітківкою (ЦС та ПС відповідно).

Морфометричний аналіз на світлооптичному рівні включав підрахунок кількості клітин в ядерних та гангліонарному шарах сітківки, товщини та відносного об'єму фотосенсорного шару (ФСШ), зовнішнього ядерного шару (ЗЯШ), зовнішнього сітчастого шару (ЗСШ), внутрішнього ядерного

шару (ВЯШ), внутрішнього сітчастого шару (ВСШ), гангліонарного шару (ГШ) разом із шаром нервових волокон (ШНВ), загальної товщини ЦС та ПС. Результати морфометричних досліджень представляли у вигляді середнього значення та стандартного відхилення. Статистичний аналіз даних проводили в програмному пакеті statistica 5.5 із використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Достовірність різниці оцінювали за допомогою критеріїв Манна-Уїтні та Вілкоксона.

Для електронно-мікроскопічних досліджень фрагменти сітківки фіксували 2,5 % глітаровим альдегідом на фосфатному буфері. Дофіксували в 1 % розчині OsO<sub>4</sub>, заливали у епон, згідно із загальноприйнятими електронно-мікроскопічними методиками [3]. Ультратонкі зрізи контрастували уранілацетатом та цитратом свинцю, вивчали та

фотографували за допомогою електронного мікроскопа EM-125.

**Результати дослідження та обговорення.** Товщина сітківки інтактних щурів масою тіла близько 200 г складала 205,82±8,13 мкм у ЦС і 154,44±7,69 мкм у периферичних відділах. Індекс співвідношення товщини ЦС та ПС – 1,33. Найбільший об'єм у структурі сітківки займають ядерні шари та ЗСШ. ПС стоншується переважно за рахунок ФСШ, ЗЯШ, ЗСШ та ШНВ сітківки (на 29,24, 39,58, 41,7, 48,16 % відповідно). В шарах ПС, що містять тіла нейронів, кількість клітин менша, ніж у ЦС на 24,16 % у ЗЯШ, на 9,5% у ЗЯШ та на 44,44% у ГШ. Товщина та відносний об'єм шарів сітківки щурів контрольних груп наведено в табл. 1. Кількість клітин на одиницю поля зору в ЗЯШ, ВЯШ та ГШ сітківки контрольних груп – у табл. 2.

Таблиця 1

Товщина та відносний об'єм шарів сітківки центральної та периферичної локалізації у щурів контрольних груп

№	Шари сітківки	Центральна сітківка				Периферична сітківка			
		L, мкм		V		L, мкм		V	
		М	std.dev	М	std.dev	М	std.dev	М	std.dev
1	ФСШ	49,488	5,0808	0,0981	0,0196	35,019	3,4061	0,1019	0,0323
2	ЗЯШ	61,741	3,0801	0,451	0,0265	37,302	3,5563	0,3348	0,038
3	ЗСШ	12,079	1,9233	0,0362	0,0168	7,0422	2,0014	0,0386	0,0308
4	ВЯШ	29,929	4,8209	0,2757	0,0301	29,564	7,1462	0,289	0,0785
5	ВСШ	38,989	2,0552	0,1148	0,0234	38,626	4,4652	0,1967	0,068
6	ГШ+ШНВ	13,595	1,3683	0,0243	0,0156	7,0478	1,9375	0,039	0,0191
7	Разом усі шари	205,82	8,1252			154,44	7,6875		

Примітка: L-товщина, V- відносний об'єм, М –середнє значення, std.dev – стандартне відхилення.

Таблиця 2

Кількість клітин на одиницю поля зору в зовнішньому та внутрішньому ядерних шарах та гангліонарному шарі сітківки у щурів контрольної групи

№	Шар сітківки	Стан клітин	Центральна сітківка		Периферична сітківка	
			Кількість клітин		Кількість клітин	
			М	std.dev.	М	std.dev.
1	ЗЯШ		301,72	11,688	228,82	17,089
2	ВЯШ	N	165,74	14,809	150,02	16,523
3		G	0,18	0,3881	0,14	0,3505
4	ГШ	N	4,98	1,237	2,74	1,0844
5		P	0,24	0,4314	0,16	0,3703

Примітка: N- нормохромні клітини, G-гіперхромні клітини, P –патологічно змінені (гіпер- та гіпохромні, пікнотичні, набряклі) клітини, М –середнє значення, std.dev – стандартне відхилення.

Проведені нами біохімічні дослідження засвідчили, що одноразове введення тваринам великої дози метіоніну (50 мг/кг) викликає різке зростання

рівня загального ГЦ у сироватці крові. У щурів контрольної групи середній рівень ГЦ складав 10,8±0,35 мкмоль/л, а у щурів, котрі отримали на-

вантаження метіоніном, вміст ГЦ виявився в 4,6 рази більший –  $49,6 \pm 3,92$  мкмоль/л.

Дослідженнями структурної організації сітківки при ГГЦ, обумовленій навантаженням метіоніном, виявлено дезорганізацію шарів, набряк ядерних шарів та виражений набряк із переважною локалізацією в ФСШ, ГШ та ШНВ. Останній зазнає дегенеративної перебудови через плазматичне просякання стінок артерій та гемокапілярів, їх гомогенізації та пролябачі в напрямку до склистого тіла.

Результати морфометричних досліджень сітківки свідчать, що **гостра метіонінова ГГЦ** супроводжується вірогідним збільшенням загальної товщини ЦС та ПС на 17 та 32 % відповідно, в порівнянні із групою контролю. Вірогідно зростає кількість патологічно змінених гангліозних клітин у ГШ. Між ГШ та ВЯШ з'являються гіперхромні клітини (0,52 % від усіх клітин ВЯШ), практично відсутні у інтактних тварин (0,11 % від усіх клітин ВЯШ) у ЦС, а в ПС їх кількість сягає 0,67 % при метіоніновій ГГЦ, на противагу, 0,09 % – у інтактних тварин.

Таким чином, товщина сітківки дослідних груп достовірно збільшувалася, статистично до-

стовірно зростала питома вага ГШ та ШНВ. Спостерігалася втрата рівномірності шарів та їх диспропорція за рахунок набряку шарів зовнішньої та внутрішньої сітківки, які знаходяться в безпосередній близькості до гемато-ретинального бар'єру. В середній частині сітківки (сітчасті шари та ВЯШ) були відносно незначні ознаки набряку, зміни товщини шарів та сталості клітинної популяції в них.

Виявлено, що найчастіше при метіоніновій ГГЦ вражаються фотосенсорні та мультиполярні гангліонарні нейрони. Зміни паличок та колбочок сітківки під впливом ГГЦ характеризуються деструкцією дистальних відділів. Стосовно гангліозних нейронів, дія ГГЦ реалізується явищами вакуолізації їхньої цитоплазми, пікнозу ядер і тенденцією до гіпохромії, нейроцитолізу, із достовірним зменшенням їх кількості.

При поєднанні двох факторів – навантаження організму щурів метіоніном та дефіциту основних вітамінів, які беруть участь в обміні ГЦ, – рівень ГЦ у сироватці крові зростає до  $119 \pm 8,5$  мкмоль/л. Морфологія сітківки за умов ГГЦ представлена на рис.1.

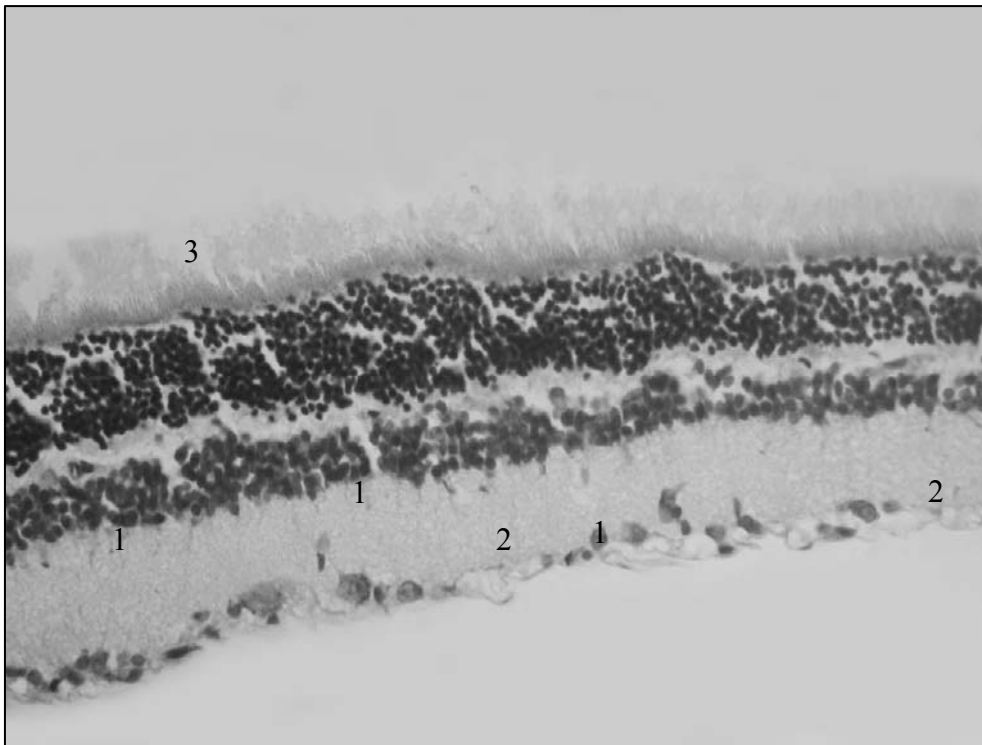


Рис. 1. Сітківка щура з гіповітамінозно-метіоніновою гіпергомоцистеїнемією (14 днів). Забарвлення азур-П-еозином. Мікрофотографія. зб.: x 400.

1 – забарвлення аксонів біполярних нейронів по краю внутрішнього ядерного шару; 2 – місця відсутності клітин серед популяції гангліонарного шару; 3 – альтерація фотосенсорного шару

Товщина сітківки щурів із ГГЦ (**гіповітамінозно-метіонінова модель**) складала  $242,52 \pm 5,7967$  мкм (у контролі:  $205,82 \pm 8,13$  мкм; збільшення на 18 %) в ЦС і  $165,06 \pm 4,7491$  мкм (у контролі:

$154,44 \pm 7,69$  мкм; збільшення на 7 %) у ПС.

Встановлено, що вразливими до ГЦ, крім фотосенсорних (рис. 2), є асоціативні (рис 3.) та гангліонарні клітини (рис. 4).

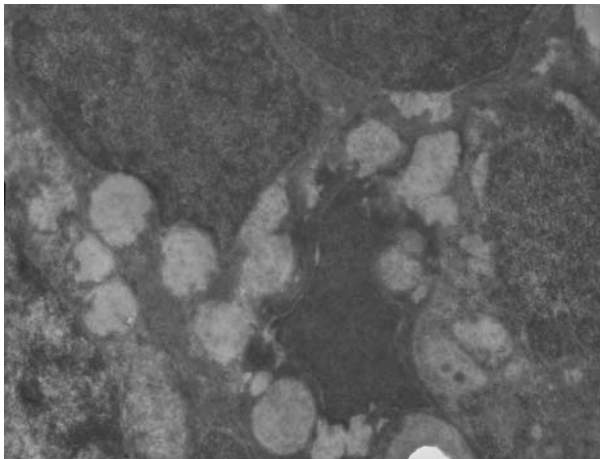


Рис. 2. Тіла і ядра зруйнованих паличконесущих та колбочконесущих нейронів. Сітківка щура з гіповітамінозно-метіоніною гіпергомоцистеїнемією (14 днів). Електроннограма, зб.: x 6.400.

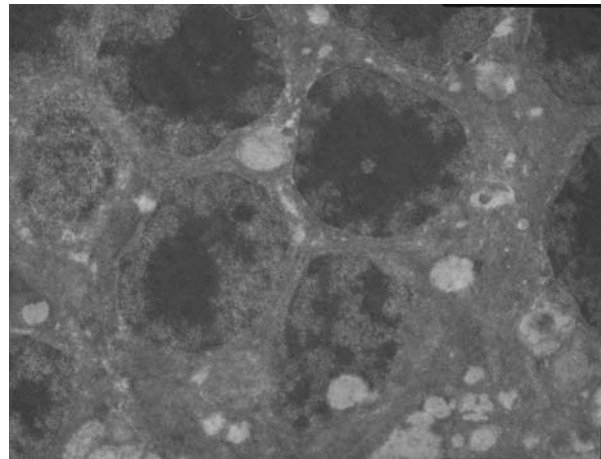


Рис. 3. Апоптоз біполярних нейронів. Сітківка щура з гіповітамінозно-метіоніною гіпергомоцистеїнемією (14 днів). Електроннограма, зб.: x 4.800.

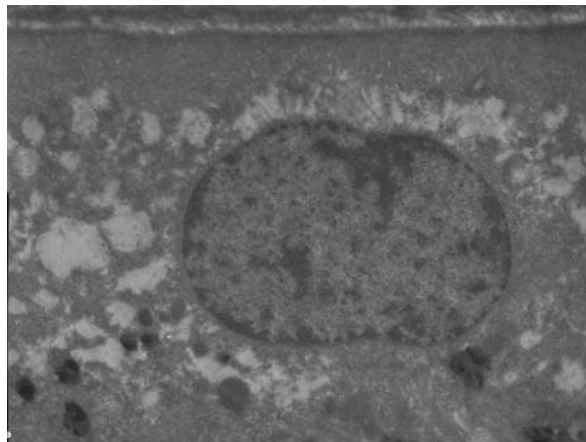


Рис. 4. Мультиполярний гангліонарний нейрон. Набряк. Вакуолі в цитоплазмі. Конденсація хроматину в ядрі. Сітківка щура з гіповітамінозно-метіоніною гіпергомоцистеїнемією (14 днів). Електроннограма, зб.: x 8000.

У клітинах ГШ при ГГЦ спостерігались альтеративні поліморфні зміни окремих нейронів у вигляді як вакуолізації нейроплазми, наявності клітин-тіней, так і гіперхромії та пікнозу нейронів (рис. 4).

Статистично достовірно кількість гангліонарних нейронів нижча у тварин із ГГЦ (на 35,34 % або в 1,5 разу в ЦС, та на 18, 25 %, або в 1,22 разу в ПС) і становить  $3,22 \pm 0,5817$  та  $2,24 \pm 0,6565$  клітини на одиницю поля зору в ЦС та ПС відповідно.

У популяції клітин ВЯШ найбільш чутливими до ГГЦ є амакринові клітини, які розташовуються на межі ВЯШ та ВСШ. Аксони амакринових нейронів при гіповітамінозно-метіоніновій ГГЦ набувають гіперхромності. В нашому дослідженні кількість гіперхромних амакринових клітин достовірно зростає (в 13,6 та 17,3 разу в ЦС та ПС відповідно), і становить  $2,46 \pm 0,9082$  клітини на одиницю поля зору в ЦС та  $2,42 \pm 1,1622$  клітини на одиницю поля зору в ПС, тоді як в нормі кількість

таких клітин на одиницю поля зору становить  $0,18 \pm 0,3881$  та  $0,14 \pm 0,3505$  у ЦС та ПС відповідно.

Таким чином, проведений статистичний аналіз виявив тенденцію до збільшення кількості гіперхромних амакринових клітин при одночасному розрідженні гангліонарних нейронів. Наші результати доповнюють дані стосовно здатності ГЦ прискорювати загибель нейронів за механізмами апоптозу [12].

Виявлене при ГГЦ зменшення щільності гангліонарних клітин супроводжується примноженням гліальних сателітів. Збільшення щільності загальної та сателітної глії може свідчити про появу репаративних процесів, що також проявлялося активацією нейроглії в умовах високих рівнів ГЦ. Статистично достовірно зростає кількість гіперхромних гліальних клітин (у 10 разів), відростки яких прямують від ВПМ до ВЯШ, і сягає  $2,12 \pm 0,6273$  та  $1,6 \pm 0,7825$  клітини на одиницю поля зору в ЦС та ПС відповідно, на протизагу контрольним показником у інтактних тварин:  $0,24 \pm 0,4314$  та  $0,16 \pm 0,3703$  клітини на одиницю поля зору в ЦС та

ПС відповідно. За даними Lee I [8], Maler [9], активація гліальних клітин – одна із характерних ознак ГГЦ.

Лікування ГГЦ ВМК та бетаїном протягом 4 та 10 днів помітно знизило рівень ГЦ, особливо під впливом ВМК, в останньому випадку на 10 день концентрація ГЦ нормалізувалась. На 20 день лікування вміст ГЦ у крові тварин всіх груп не відрізнявся від контролю. По силі гіпогемостеїнемічної дії досліджувані фактори по мірі наростання ефекту розміщуються в такій послідовності: повноцінна дієта < бетаїн < ВМК.

Позитивна динаміка біохімічних показників в сироватці крові та мозку щурів знаходить своє відображення і в морфологічній перебудові сітківки. Однак, якщо біохімічні зрушення піддаються повній корекції, то морфо-функціональні зміни в сітківці – не в повній мірі.

Аналіз морфологічних результатів застосування ВМК та бетаїну показав, що відновлювальні ефекти на мікроскопічному рівні полягають у зменшенні набряку нейронів та інтрацелюлярного матриксу сітківки, що забезпечує відновлення структурованості сітківки. Поступово зменшується набряк стінок судин, нормалізується будова та функціональна здатність ендотелію судин, які втрачають стовпчасте розташування. Слід зауважити, що при застосуванні ВМК набряк зменшується у напрямку до ФСШ, тобто ретинальні судини внутрішньої третини сітківки більш чутливі до гіпогемостеїнемічних ефектів ВМК та бетаїну, ніж хоріоретинальні судини.

Результати наших досліджень свідчать, що розростання гліальних елементів у період лікування – один із характерних морфологічних проявів замісної регенерації в сітківці. Гіпертрофія і розмноження гліальних клітин були більш виражені в сітківці тварин, яких лікували ВМК.

Відомо, що нейпротекторними властивостями володіють вітаміни групи В, які входять до складу досліджуваної вітамінно-мінеральної композиції. За даними WANG X.[16], вітамін В6 протидіє постішемичній загибелі нейронів сітківки. Піридоксин підтримує синтез транспортних білків в осьових циліндрах, крім того, в останні роки доведено, що вітамін В6 має антиоксидантну дію [11].

Пристаєвально-компенсаторні процеси в сітківці проявлялися гіпертрофією уцілілих гангліонарних нейронів. Водночас, навіть після лікування, збільшення чисельності клітин у ГШ відбувається не за рахунок гангліонарних, а за рахунок гліальних клітин. Альтеративні зміни нейронів не піддаються позитивній корекції, оскільки в нейронах навіть внутрішньоклітинна регенерація не приводить до відновлення їхньої функції [2].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вит В.В. Строение зрительной системы человека. – Одесса: Астропринт, 2003. – 664 с.
2. Карупу В. Я. Электронная микроскопия – К.: Вища школа. Головное издательство, 1984. – 208 с.
3. Пентюк О. О. Доклінічні дослідження гіпергемостеїнемічної дії фармакологічних засобів / О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, М. А. Артемчук [та ін.] // Методичні рекомендації. – К., 2007. – 31с.

Лікування бетаїном демонструє дещо повільнішу ліквідацію набряку, який не минається в ФСШ та ГШ. У сітківці виражений дефіцит нейронів, особливо гангліонарних (зменшення кількості на 37,75 та 30,66 % в центральній та периферичній сітківці відповідно, в порівнянні із інтактними щурами). При цьому проліферація гліальних елементів практично відсутня як у сітківці, так і в ЗН.

Таким чином, хоч і частково, морфологічна картина в сітківці під впливом лікування зазнає позитивних змін, які краще виражені при застосуванні ВМК.

Не зважаючи на те, що на 35 добу експерименту, після 20-денного утримання на повноцінній дієті, рівень ГЦ знизився до  $14,9 \pm 1,85$  мкмоль/л, будова сітківки нелікованих щурів характеризувалася ознаками набряку, особливо в ГШ, ЗСШ та ФСШ, достовірним зменшенням чисельності нейронів, питомого об'єму ФСШ та ЗЯШ. У частини тварин ФСШ зазнає повної атрофії разом із тотальним зменшенням ЗЯШ. У ретинальних судинах виявлено тромби. Результати морфометричних досліджень свідчать, що у нелікованих тварин наявне достовірне зменшення загальної товщини сітківки.

Встановлено, що якщо ГГЦ не лікувати (1 група (неліковані)), то настає незворотня втрата фотосенсорних нейронів (34,55 та 79,68 % в ЦС та ПС відповідно), нейронів ЗЯШ (на 20 та 37,33% в ЦС та ПС відповідно) та ГШ (на 56,22 та 83 % в ЦС та ПС відповідно), що веде до незворотньої втрати зору.

## Висновки.

1. Гіпергемостеїнемія викликає збільшення товщини центральної та периферичної сітківки, зростання кількості гіперхромних амакринових нейронів та патологічно змінених гангліонарних нейронів, а також дегенеративні зміни в фотосенсорному шарі.

2. Гіпергемостеїнемія потребує патогенетичної корекції, для попередження тромбування ретинальних судин, атрофії фотосенсорних та гангліонарних нейронів і незворотньої втрати зору.

3. За силою гіпогемостеїнемічної дії та здатності відновлювати морфологічну будову сітківки після впливу гіпергемостеїнемії досліджувані фактори по мірі наростання ефекту розміщуються в такій послідовності: повноцінна дієта < бетаїн < ВМК.

Перспективним, на нашу думку, є дослідження стану гемато-ретинального бар'єру при гіпергемостеїнемії в експерименті та клінічні дослідження вітамінно-мінерального комплексу в офтальмологічних пацієнтів.

4. Cahill M. T. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease / M. T. Cahill, S. S. Stinnett, S. Fekrat // *Am J Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 136, № 6. – P. 1136-50.
5. Cheung N. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis / N. Cheung, R. Klein, J. Wang [et al] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49, № 10. – P. 4297-302.
6. Chua B. Homocysteine and retinal vein occlusion: a population-based study / B. Chua, A. Kifley, T. Y. Wong [et al] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – № 139 (1). – C. 181-2.
7. Glenna Currier A Standardized Method for the Description and Grading of Histologic Changes in the Monkey Retina: Specific Case of Light-induced Damage / Glenna Currier, R. Crockerr, Theodore Lawwillf // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1983. – № 24. – P. 270-276.
8. Lee I. Short-term hyperhomocysteinemia-induced oxidative stress activates retinal glial cells and increases vascular endothelial growth factor expression in rat retina / I. Lee, H. Lee, J. Kim [et al] // *Biosci Biotechnol. Biochem.* – 2007. – Vol. 71, № 5. – P. 1203-1210.
9. Maler J. M. Homocysteine induces cell death of rat astrocytes in vitro / J. M. Maler, W. Seifertb, G. Hütherc [et al] // *Neuroscience Letters.* – 2003. – Vol. 347, № 2. – P. 85-88.
10. Martin Heur. Branch retinal artery occlusion associated with compound heterozygous genotype for methylenetetrahydrofolate reductase / Martin Heur., S Gregory, Kosmorsky // *Doc. Ophthalmol.* – 2007. – №. 114. – P. 163-168.
11. Mooney S. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity / S. Mooney, J. E. Leuendorf, C. Hendrickson [et al] // *Molecules.* – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 329-351.
12. Moore P. Apoptotic cell death in the mouse retinal ganglion cell layer is induced in vivo by the excitatory amino acid homocysteine / P. Moore, A. El-sherbeny, P. Roon [et al] // *Experimental eye research.* – 2001. – № 73(1). – P. 45-57.
13. Seddon J. M. Evaluation of plasma homocysteine and risk of age-related macular degeneration / J.M. Seddon, G. Gensler, M. L. Klein [et al] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 141, № 1. – P. 201-3.
14. Stanger O. Impairment of homocysteine metabolism in patients with retinal vascular occlusion and non-arteritic ischemic optic neuropathy / O. Stanger, V. Weger, R. Obeid [et al] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2005. – Vol. 43, № 10. – P. 1020-5.
15. Tongabay Cumurcu. Serum homocysteine, vitamin B 12 and folic acid levels in different types of glaucoma / Tongabay Cumurcu, Semsettin Sahin, Erdinc Aydinl // *BMC Ophthalmology.* – 2006. – Vol. 5, № 6. – P. 1471-2415.
16. Wang Xiang-Di Vitamin B6 protects primate retinal neurons from ischemic injury / Wang Xiang-Di, Kashii Satoshi, Liang Zhao [et al] // *Brain Research.* – 2002. – Vol. 940, № 1-2. – P. 36-43.

## **SUMMARY**

### **MORPHOLOGY AND MORPHOMETRY OF THE RETINA NORMAL RATS AND WIYH HYPERHOMOCYSTEINEMIYA AND AFTER CORRECTIOIN**

**Kharkovenko R.V., Pushkar M.S., Korol A.P., Artemchuk M.A. Artemchuk N.V. Onischuk V.M.**

The article presents morphometric results of the thickness and relative volume of the layers of the retina of white rats, the total thickness of the retina and the number of cells per unit area in the outer and inner nuclear layer and ganglion layer in normal rats, with hyperhomocysteinemia and after it correction. Revealed an increase in the thickness of the central and peripheral retina with hyperhomocysteinemia. Found a significant increase in the number of hyperchromic amakrins neurons and pathological ganglion neurons. The article presents the microscopic and ultrastructural morphology of the retina of rats with hyperhomocysteinemia.

**Key words:** retina, hyperhomocysteinemia, morphology, morphometry