

Роль медиаторов врожденного иммунитета в индукции нейродегенерации сетчатки при сахарном диабете 2-го типа

М.П. Ручкин^{1, 2} ✉, Е.В. Маркелова¹, Г.А. Федяшев^{1, 2}, В.Е. Красников¹

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, пр-т Острякова, д. 2, Владивосток, 690002, Россия

² ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», ул. Борисенко, д. 100Е, Владивосток, 690000, Россия

Цель работы — определить уровень трансформирующих факторов роста- β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3), интерферона- γ (INF- γ), матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) и белка S100B в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и выявить взаимосвязь этих показателей с нейродегенеративными изменениями в сетчатке. **Материал и методы.** Тридцать пациентов (средний возраст — 63,5 года) с СД 2-го типа без клинических признаков диабетической ретинопатии (ДР) (основная группа) и 30 практически здоровых лиц (средний возраст — 60,3 года) (группа контроля) были обследованы с помощью микропериметрии и оптической когерентной томографии. Методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови обследованных определяли уровень TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, INF- γ , ММР-9 и белка S100B. **Результаты.** У пациентов с СД 2-го типа выявлено увеличение объема фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и уменьшение средней светочувствительности сетчатки. В этой группе обнаружено достоверное увеличение уровня белка S100B, а также сывороточного уровня ММР-9 по сравнению с контролем, однако значимой разницы между группами в уровне TIMP-1 не отмечено. Уровень TGF- β 2 был достоверно выше у пациентов основной группы, у этих пациентов был также выявлен дефицит TGF- β 3. Не зарегистрировано достоверной разницы между группами по уровню TGF- β 1 и INF- γ . Выявлена положительная корреляция между уровнем белка S100B, уровнем ММР-9 и объемом фокальных потерь ГКС. **Заключение.** У пациентов с СД 2-го типа и признаками нейродегенерации сетчатки повышена активность некоторых цитокинов и ММР-9. Это может свидетельствовать о значительной роли нейровоспаления и дисфункции иммунной системы в процессе нейродегенерации сетчатки при СД. Требуется дальнейшее наблюдение и исследование других цитокинов для определения ранних и более чувствительных маркеров нейродегенерации сетчатки.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия; сахарный диабет; нейродегенерация; цитокины; матриксные металлопротеиназы

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Ручкин М.П., Маркелова Е.В., Федяшев Г.А., Красников В.Е. Роль медиаторов врожденного иммунитета в индукции нейродегенерации сетчатки при сахарном диабете 2-го типа. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 72-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-72-76>

The role of innate immune system mediators in the development of retinal neurodegeneration in type 2 diabetes mellitus

Mikhail P. Ruchkin^{1, 2}✉, Elena V. Markelova¹, Gleb A. Fedyashev^{1, 2}, Vladimir E. Krasnikov¹

¹ Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia

² Primor'ye center of eye microsurgery, 100E, Borisenko St., Vladivostok, 690000, Russia

michaelr-n@mail.ru

Purpose. To detect the levels of transform growth factors- β ($TGF-\beta 1$, $TGF-\beta 2$, $TGF-\beta 3$), interferon- γ ($INF-\gamma$), matrix metalloproteinase-9 ($MMP-9$) and $S100B$ protein in blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and to reveal the connection of these factors with neurodegenerative changes in the retina. **Material and methods.** 30 patients, averagely aged 60.3, with type 2 DM and no signs of diabetic retinopathy (DR) (the main group) and 30 healthy individuals (control group) were examined using microperimetry and optical coherence tomography. A sandwich variance estimator of solid phase enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the levels of $TGF-\beta 1$, $TGF-\beta 2$, $TGF-\beta 3$, $INF-\gamma$, $MMP-9$ and $S100B$ protein in blood serum of the subjects examined. **Results.** The patients with type 2 DM were found to experience an increased level of focal loss of retinal ganglion cells and a drop in the average photosensitivity of the retina. The main group also showed a reliable increase in the level of $S100B$ protein and in the serum level of $MMP-9$ against the control, but no significant difference between the groups was found in the level of $TIMP-1$. The level of $TGF-\beta 2$ was significantly higher in the main group, which also showed a deficiency of $TGF-\beta 3$. No significant difference was found between the two groups in the levels of $TGF-\beta 1$ or $INF-\gamma$. In contrast, a positive correlation was revealed between the levels of $S100B$, $MMP-9$ and the volume of focal loss of retinal ganglion cells. **Conclusion.** Patients with type 2 DM and signs of neurodegeneration of the retina reveal a higher activity of some cytokines and $MMP-9$. This may indicate an important role of neuroinflammation and dysfunction of the immune system in the retinal neurodegeneration process of DM patients. Further research of other cytokines is required to determine early and more sensitive markers of retinal neurodegeneration.

Keywords: diabetic retinopathy; diabetes mellitus; neurodegeneration; cytokines; matrix metalloproteinases

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Ruchkin M.P., Markelova E.V., Fedyashev G.A., Krasnikov V.E. The role of innate immune system mediators in the development of retinal neurodegeneration in type 2 diabetes mellitus. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 72-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-72-76>

В настоящее время во всем мире насчитывается около 462 млн больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа [1]. По последним данным государственного регистра СД Российской Федерации, около 3,12 % (4,5 млн) населения страдают СД [2]. Данная группа пациентов имеет высокий риск развития тяжелых осложнений, которые приводят к росту инвалидизации и смертности, в том числе среди лиц трудоспособного возраста. Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из основных осложнений СД. В настоящее время ДР все больше рассматривается не только как сосудистое осложнение СД, но и как нейродегенеративное заболевание [3]. В 1961 г. J. Wolter [4] обнаружил апоптоз ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) у пациентов с СД и выдвинул теорию о существовании дегенеративных изменений всех структур сетчатки при ДР, не связанных с кровоснабжением. В дальнейшем эта теория была подтверждена во многих других исследованиях. Так, A. Barber и соавт. [5], исследуя донорские глаза пациентов с ДР и сетчатку мышей с экспериментальной моделью СД, показали, что гибель нейронов сетчатки при ДР происходит раньше сосудистых изменений, в наибольшей степени этому подвержены ГКС, в меньшей — фоторецепторы.

Несмотря на многочисленные исследования процесса нейродегенерации сетчатки у пациентов с СД, отсутствуют общепринятые концепции о роли системы цитокинов и матриксных металлопротеиназ в патогенезе этого процесса.

ЦЕЛЬ работы — определить уровень трансформирующих факторов роста- β ($TGF-\beta 1$, $TGF-\beta 2$, $TGF-\beta 3$), интерферона- γ ($INF-\gamma$), матриксной металлопротеиназы-9 ($MMP-9$) и белка $S100B$ в сыворотке крови у пациентов с СД 2-го типа и выявить взаимосвязь этих показателей с нейродегенеративными изменениями в сетчатке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 30 пациентов с СД 2-го типа, обратившихся в диагностическое отделение ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», при осмотре которых не было выявлено клинических признаков ДР (основная группа) и 30 практически здоровых лиц (контроль). Представители основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту: по 10 мужчин и 20 женщин в каждой группе, средний возраст в основной и контрольной группах — 63,5 и 60,3 года соответственно. Все пациенты основной группы принимали пероральные сахароснижающие препараты, средний «стаж» СД составил 7,5 года, уровень гликированного гемоглобина в среднем равнялся 7,7 %. Критериями исключения были ДР, глаукома, заболевания макулярной области и зрительного нерва, непрозрачность оптических сред глаза. Во всех случаях проводилось стандартное офтальмологическое обследование, которое включало визометрию, тонометрию, биомикроскопию и офтальмоскопию в условиях

медикаментозного мидриаза. Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании.

Компьютерную микропериметрию на аппарате MAIA (CenterVue, Италия) проводили для оценки функционального состояния сетчатки. Определяли среднюю светочувствительность сетчатки, светочувствительность в зонах фовеа, парафовеа и перифовеа. С помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки (RTVue-100, Optovue, США) составляли карту общей толщины сетчатки, определяли толщину комплекса ГКС, объем их фокальных и глобальных потерь.

Уровень TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, INF- γ , MMP-9 и белка S100B в сыворотке крови (в пг/мл или нг/мл) определяли с использованием специфических реактивов фирмы R & D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Показатели представлены в виде медиан (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_{25} ; Q_{75}). Сравнение количественных величин в несвязанных выборках осуществлялось с использованием U-критерия Манна — Уитни, для корреляционного анализа применяли ранговый коэффициент Спирмена. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование уровня белка S100B выявило его достоверное ($p = 0,006$) увеличение у пациентов с СД 2-го типа в сравнении с контрольной группой. Обнаружено также значимое ($p = 0,005$) увеличение сывороточного уровня MMP-9 у пациентов основной группы, однако отсутствовала значимая разница между группами в уровне TIMP-1 (таблица).

Как следует из данных таблицы, уровни изоформ TGF- β отличались у пациентов основной и контрольной групп. Так, уровень TGF- β 2 был достоверно ($p = 0,02$) выше у пациентов основной группы, у этих пациентов был также выявлен дефицит TGF- β 3 ($p = 0,03$). При этом достоверной разницы между группами по уровню TGF- β 1 не выявлено.

Не зарегистрировано значимых различий между группами в уровне INF- γ . Однако выявлена положительная корреляция с объемом фокальных потерь ГКС ($r = 0,318$, $p = 0,04$).

По данным инструментальных методов обследования у пациентов с СД 2-го типа выявлено увеличение объема ($p = 0,0001$) фокальных потерь ГКС Me = 1,42 %; $Q_{25} = 0,44$ %; $Q_{75} = 2,56$ % (в контрольной группе Me = 0,09 %; $Q_{25} = 0,01$ %; $Q_{75} = 0,24$ %) и уменьшение ($p = 0,005$) средней светочувствительности сетчатки Me = 25,52 дБ; $Q_{25} = 24,92$ дБ; $Q_{75} = 27,2$ дБ (в контрольной группе Me = 27,5 дБ; $Q_{25} = 27$ дБ; $Q_{75} = 28,2$ дБ).

Между этими показателями определяется отрицательная корреляция ($r = -0,539$, $p = 0,01$).

Проведен корреляционный анализ полученных лабораторных и инструментальных данных. Выявлена положительная корреляция между уровнем белка S100B и объемом фокальных потерь ГКС ($r = 0,442$, $p = 0,003$). Такая же корреляция выявлена между уровнем MMP-9 и объемом фокальных потерь ГКС ($r = 0,362$, $p = 0,02$). Отрицательно коррелирует уровень белка S100B и средняя светочувствительность сетчатки ($r = -0,345$, $p = 0,02$). Анализ лабораторных показателей выявил корреляцию между TGF- β 2 и INF- γ ($r = 0,396$, $p = 0,009$), TGF- β 2 и MMP-9 ($r = 0,383$, $p = 0,01$), TGF- β 2 и S100B ($r = 0,447$, $p = 0,003$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Зарегистрировано повышение сывороточного уровня белка S100B у пациентов с СД 2-го типа. Его уровень повышен более чем в 2 раза, и это повышение коррелирует с объемом фокальных потерь ГКС, установленных на ОКТ. В нашем более раннем исследовании при помощи ОКТ и микропериметрии у пациентов с СД выявлены структурные и функциональные изменения сетчатки, подтверждающие наличие нейродегенерации сетчатки на доклинической стадии ДР [6]. V. Asadova и соавт. [7] выявили повышение уровня белка S100B и нейронспецифической энolahзы не только в сыворотке крови, но и в стекловидном теле пациентов с пролиферативной ДР, что, по мнению авторов, подтверждает роль нейродегенерации сетчатки в патогенезе ДР, однако авторы не изучали взаимосвязь между лабораторными и клиническими показателями. В низких концентрациях S100B проявляет нейропротективные свойства, блокируя NMDA-рецепторы и действуя как фактор роста и дифференцировки нейронов и глии. А при высокой концентрации этот белок запускает синтез провоспалительных цитокинов и приводит к апоптозу нейронов [8].

Выявлено также повышение уровня MMP-9, этот показатель коррелировал с объемом фокальных потерь ГКС и снижением светочувствительности сетчатки. Повышенные уровни MMP-9 в сыворотке крови и/или внутриглазных жидкостях при ДР были выявлены во многих исследованиях, но все они посвящены сосудистым изменениям и диабетическому макулярному отеку [9–11]. В литературе отсутствуют данные, определяющие роль MMP-9 в развитии нейродегенерации сетчатки при ДР, однако существуют свидетельства роли MMP-9 в развитии других нейродегенеративных заболеваний, таких как глаукома, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона [12]. Это может говорить о том, что повышенная активность матриксных металлопротеиназ, способствующая разрушению компонентов межклеточного матрикса,

Таблица. Сывороточный уровень исследуемых показателей
Table. Serum level of the studied indicators

n/n	Показатель Indicator	Основная группа Main group Me (Q_{25} - Q_{75})	Контрольная группа Control group Me (Q_{25} - Q_{75})
1	S100B пг/мл pg/ml	56,86 (31,12–104,02)**	45,19 (37,27–51,79)
2	INF- γ пг/мл pg/ml	13,72 (10,43–20,53)	14,0 (10,91–15,55)
3	MMP-9 нг/мл ng/ml	395,75 (354,29–425,78)**	317,04 (269,89–363,58)
4	TIMP-1 нг/мл ng/ml	197,25 (169,46–226,60)	191,04 (177,74–201,97)
5	TGF- β 1 пг/мл pg/ml	36,19 (30,93–43,22)	36,81 (34,30–43,01)
6	TGF- β 2 пг/мл pg/ml	144,81 (110,22–186,26)*	116,19 (103,87–150,41)
7	TGF- β 3 пг/мл pg/ml	80,26 (36,60–148,24)*	119,49 (66,06–196,64)

Примечание. Статистическая достоверность различий между основной и контрольной группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Note. Statistical significance of differences between main and control group: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

нарушает микроархитектуру сетчатки, участвуя в индукции апоптоза нейронов [12]. Предполагают также, что повышение активности ММР-9 влечет за собой разрушение тирозинкиназных рецепторов нейротрофических факторов и, как следствие, снижение их нейропротекторных свойств [13].

Уровень TGF- β 2 был повышен в основной группе, однако отсутствовала корреляция этого показателя с результатами ОКТ и микропериметрии. Высокий уровень данного цитокина в сыворотке крови и стекловидном теле у пациентов с ДР определяли во многих исследованиях, но основной акцент авторы делали на его роли в процессах неоваскуляризации и пролиферации [14, 15]. TGF- β 2 играет важную роль в жизнедеятельности клеток сетчатки. Этот фактор в физиологических концентрациях способствует созреванию и делению клеток микроглии и оказывает ингибирующее влияние на их способность отвечать на провоспалительные цитокины [16]. В ходе нашего исследования выявлена высокая корреляция между TGF- β 2 и уровнем INF- γ , ММР-9, S100B. Установленные факты подтверждают теорию о том, что гиперсекреция TGF- β 2 приводит к излишней активации иммунных клеток (в том числе микроглии сетчатки) и повышению секреции ими провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь индуцируют гибель ГКС [17, 18]. Однако в экспериментальном исследовании показано, что TGF- β 2 повышает выживаемость ГКС в условиях гипергликемии [19]. Возможно, эффекты данного цитокина в отношении нейронов сетчатки являются дозозависимыми, что требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с СД 2-го типа и признаками нейродегенерации сетчатки выявлена повышенная активность некоторых цитокинов и ММР-9. Это может свидетельствовать о значительной роли нейровоспаления и дисфункции иммунной системы в процессе нейродегенерации сетчатки при СД. Требуется дальнейшее наблюдение и исследование других цитокинов для определения ранних и более чувствительных маркеров нейродегенерации сетчатки.

Литература/References

1. Khan A., Hashim M., King J., et al. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. *Epidemiol. Glod. Health*. 2020; 10 (1): 107–11. doi: 10.2991/jege.h.k.191028.001
2. Шестакова М.В., Видулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019; 91 (10): 4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: what has changed over the past decade? *Terapevticheskij Arkhiv*. 2019; 91 (10): 4–13. (in Russian)]. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364
3. Lynch S.K., Abramoff M.D. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision research*. 2017; 139: 101–7. doi: 10.1016/j.visres.2017.03.003
4. Wolter J. Diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1961; 51: 1123–41. doi: 10.1016/0002-9394(61)91802-5

5. Barber A.J., Lieth E., Khin S.A., et al. Neuronal apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J. Clin. Invest.* 1998; 102 (4): 783–91. doi: 10.1172/JCI2425
6. Ручкин М.П., Кувшинова Е.Р., Федяшев Г.А., Маркелова Е.В. Нейродегенерация сетчатки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020; 3: 62–4. [Ruchkin M.P., Kuvshinova E.R., Fedyashev G.A., Markelova E.V. Neurodegeneration of retina in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pacific Medical Journal*. 2020; 3: 62–4 (in Russian)]. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-62-64
7. Asadova V., Gul Z., Buyukyuysal R., Yalcinbayir O. Assessment of neuron-specific enolase S100B and malondialdehyde levels in serum and vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Int. Ophthalmol.* 2020; 40 (1): 227–34. doi: 10.1007/s10792-019-01175-9
8. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5. [Markelova E.V., Zenina A.A., Kadyrov R.V. Neuropeptides as markers of brain damage. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 5 (in Russian)]. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28099> (Accessed 01 June 2021).
9. Jayashree K., Yasir M., Senthilkumar G.P., Mehalingam V., Mohanraj P.S. Circulating matrix modulators (MMP-9 and TIMP-1) and their association with severity of diabetic retinopathy. *Diabetes and metabolic syndrome: clinical research and reviews*. 2018; 12 (6): 869–73. doi: 10.1016/j.dsx.2018.05.006
10. Mastari E.S., Widjaja S.S., Siregar Y., Sari M.I. Role of MMP-9 in diabetic retinopathy. *Journal of drug delivery and therapeutics*. 2020; 10 (6): 122–4. doi: 10.22270/jddt.v10i6-s.4635
11. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А. и др. Изменение концентрации ангиотензина II, ангиотензинпревращающего фермента и матриксной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с диабетической ретинопатией. *Офтальмология*. 2020; 17 (4): 771–8. [Neroev V.V., Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., et al. Variations of concentrations of angiotensin II, angiotensin-converting enzyme and matrix metalloproteinase-9 in tears and serum of patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17 (4): 771–8 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-771-778
12. Behl T., Kaur G., Sehgal A., et al. Multifaceted role of matrix metalloproteinases in neurodegenerative diseases: Pathophysiological and therapeutic perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 1413. doi: 10.3390/ijms22031413
13. Navaratna D., Fan X., Leung W., et al. Cerebrovascular degradation of TRKB by MMP-9 in the diabetic brain. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (8): 3373–7. doi: 10.1172/JCI65767
14. Wheeler S.E., Lee N.Y. Emerging roles of transforming growth factor β signaling in diabetic retinopathy. *J. Cell. Physiol.* 2017; 232: 486–9. doi: 10.1002/jcp.25506
15. Трунов А.Н., Черных Д.В., Смирнов Е.В. и др. Роль местного процесса воспаления в механизмах развития диабетической ретинопатии. *Аллергология и иммунология*. 2017; 18 (3): 177–80. [Trunov A.N., Chernykh D.V., Smirnov E.V., et al. The role of local inflammation in development of diabetic retinopathy. *Allergology and immunology*. 2017; 18 (3): 177–80 (in Russian)].
16. Karlstetter M., Scholz R., Rutar M., et al. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? *Progress in retinal and eye research*. 2015; 45: 30–57. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.11.004
17. Altmann C., Schmidt H. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (1): 110. doi: 10.3390/ijms19010110
18. Zoller T., Schneider A., Kleimeyer C., et al. Silencing of TGF β signaling in microglia results in impaired homeostasis. *Nat. Commun.* 2018; 9: 4011. doi: 10.1038/s41467-018-06224-y
19. Chen H., Ho Y., Chou H., et al. The role of transforming growth factor-beta in retinal ganglion cells with hyperglycemia and oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (18): 6482. doi: 10.3390/ijms21186482

Вклад авторов в работу: М.П. Ручкин — анализ литературы, сбор и анализ данных, написание статьи; Е.В. Маркелова, Г.А. Федяшев — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; В.Е. Красников — анализ и интерпретация результатов.

Authors' contribution: M.P. Ruchkin — literature data analysis, data collection and analysis, writing of the article; E.V. Markelova, G.A. Fedyashev — concept and design of the study, editing of the article; V.E. Krasnikov — analysis and interpretation of the results.

Поступила: 29.06.2021. Переработана: 12.07.2021. Принята к печати: 13.07.2021
Originally received: 29.06.2021. Final revision: 12.07.2021. Accepted: 13.07.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ *ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, пр-т Острякова, д. 2, Владивосток, 690002, Россия*

² *ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», ул. Борисенко, д. 100Е, Владивосток, 690000, Россия*

Михаил Петрович Ручкин — аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии¹, заведующий диагностическим отделением², ORCID 0000-0002-8966-3120

Елена Владимировна Маркелова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии¹, ORCID 0000-0001-6632-9800

Глеб Арнольдович Федяшев — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии и оториноларингологии¹, главный врач²

Владимир Егорович Красников — канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии¹

Для контактов: Михаил Петрович Ручкин,
michaelr-n@mail.ru

¹ *Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia*

² *Primorskiy center of eye microsurgery, 100E, Borisenko St., Vladivostok, 690000, Russia*

Mikhail P. Ruchkin — PhD student, chair of normal and pathological physiology¹, head of diagnostic department², ORCID 0000-0002-8966-3120

Elena V. Markelova — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of normal and pathological physiology¹, ORCID 0000-0001-6632-9800

Gleb A. Fedyashev — Dr. of Med. Sci., professor, chair of ophthalmology and otorhinolaryngology¹, chief physician²

Vladimir E. Krasnikov — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of normal and pathological physiology¹

Contact information: Mikhail P. Ruchkin,
michaelr-n@mail.ru