

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ**Я.І. Пенішкевич, О.П. Кучук, С.Ю. Каратєєва, Н.Я. Музыка, Н.О. Кучук**

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна

Ключові слова:

цукровий діабет,
ретинопатія,
гістопатологія, кінцеві
продукти глікації,
судинний фактор
ендотеліального росту.

Буковинський медичний
вісник. Т.25, № 1 (97).
С. 127-131.

DOI: 10.24061/2413-
0737.XXV.1.97.2021.19

E-mail: yaguren@gmail.
com

Цукровий діабет – розповсюджене захворювання з різними ускладненнями. Одним із найбільш руйнівних судинних ускладнень є діабетична ретинопатія. За минуле десятиліття значні успіхи здійснені в патогенезі діабетичної ретинопатії і декілька факторів залучені в його патогенез.

Мета дослідження – вивчити патофізіологічні зміни при діабетичній ретинопатії.

Матеріал і методи. Фактори діабетичної ретинопатії, наукові публікації.
Результати. Вивчення патофізіологічних механізмів при діабетичній ретинопатії показали, що ранні стадії діабетичної ретинопатії характеризуються гістопатологічними змінами, що включають втрату перицитів, стовщення базальної мембрани, гемодинамічні альтерації, що призводить до зниження судинної інтеграції. Для пізніх стадій діабетичної ретинопатії характерні ускладнення, що включають порушення зору, насамперед, внаслідок макулярного набряку та проліферативної діабетичної ретинопатії. Також, що складність ретинопатії була пов'язана з незадовільним метаболічним контролем, про що свідчить підвищений глікований гемоглобін. Виявлено підвищене накопичення кінцевих продуктів глікації в епіретинальних мембранах при імуногістохімічному дослідженні. Зв'язування кінцевих продуктів глікації в перицитах проявляє селективну токсичність, що призводить до їхньої смерті. Вивчено, що судинний фактор ендотеліального росту має істотну роль у внутрішньоочній неоваскуляризації, пов'язаної з ішемічними ретинопатіями.

Висновки. Ранні стадії діабетичної ретинопатії характеризуються гістопатологічними змінами, які включають втрату перицитів, стовщення базальної мембрани, гемодинамічних альтерацій, що призводить до зниження судинної інтеграції. Пізні стадії діабетичної ретинопатії характеризуються ускладненнями, що включають порушення зору, насамперед, внаслідок макулярного набряку та проліферативної діабетичної ретинопатії. Зв'язування кінцевих продуктів глікації в перицитах проявляє селективну токсичність, що призводить до їхньої смерті. Судинний фактор ендотеліального росту має істотну роль у внутрішньоочній неоваскуляризації, пов'язаної з ішемічними ретинопатіями.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ**Я. И. Пенішкевич, О.П. Кучук, С.Ю. Каратеева, Н.Я. Музыка, Н.О. Кучук****Ключевые слова:**

сахарный диабет,
ретинопатия,
гистопатология,
конечные
продукты гликации,
сосудистый фактор
эндотелиального
роста.

Цель исследования - изучить патофизиологические изменения при диабетической ретинопатии.

Материал и методы. Факторы диабетической ретинопатии, научные публикации.

Результаты. Изучение патофизиологических механизмов при диабетической ретинопатии показали, что ранние стадии диабетической ретинопатии характеризуются гистопатологическими изменениями, включающими потерю перицитов, утолщение базальной мембраны, гемодинамические альтерации, приводящие к снижению сосудистой интеграции. Для поздних стадий диабетической ретинопатии характерны осложнения, такие как

Наукові огляди

Буковинський медичний вестник. Т.25, № 1 (97). С.127-131.

нарушение зрения, прежде всего, вследствие отека макулы и пролиферативной диабетической ретинопатии. Также, серьезность ретинопатии связана с неудовлетворительным метаболическим контролем, что подтверждает повышение показателей гликозилированного гемоглобина. Выявлено повышенное накопление конечных продуктов гликации в эпиретинальных мембранах при иммуногистохимическом исследовании. Связывание конечных продуктов гликации в перicyтах проявляет токсичность, что приводит к их смерти. Изучено, что сосудистый фактор эндотелиального роста играет важную роль во внутриглазной неоваскуляризации, связанной с ишемическими ретинопатиями.

Выводы. Ранние стадии диабетической ретинопатии характеризуются гистопатологическими изменениями, включающими потерю перicyтов, утолщение базальной мембраны, гемодинамическими альтерациями, приводящими к снижению сосудистой интеграции. Поздние стадии диабетической ретинопатии характеризуются осложнениями, включающими снижение зрения, прежде всего, вследствие отека макулы и пролиферативной диабетической ретинопатии. Связывание конечных продуктов гликации в перicyтах проявляет токсичность, что приводит к их смерти. Сосудистый фактор эндотелиального роста играет важную роль во внутриглазной неоваскуляризации, связанной с ишемическими ретинопатиями.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DIABETIC RETINOPATHY

Ya.I. Penishkevich, O.P. Kuchuk, S.Yu. Karatieieva, N.Ya. Muzyka, N.O. Kuchuk

Key words: diabetes mellitus, retinopathy, histopathology, advanced glycation end products, vascular endothelial growth factor.

Bukovinian Medical Herald. V.25, № 1 (97). P. 127-131.

Aim. To evaluate pathophysiological mechanisms in diabetic retinopathy.

Material and methods. Factors of diabetic retinopathy pathogenesis, scientific reviews.

Results. The evaluation of pathophysiological mechanisms in diabetic retinopathy found that early stages are characterized by histopathological changes, which include loss of pericytes, basement membrane thickening, haemodynamic alterations leading to reduced vascular integrity. The later stages of diabetic retinopathy are characterized by complications, which include visual impairment, primarily due to macular edema and proliferative diabetic retinopathy. Also, the severity of retinopathy was associated with poorer metabolic control, demonstrated by elevated HbA1c. Diabetic complications accompany the accumulation of advanced glycation end products in diabetic tissues. Increased accumulation of these products has been reported in epiretinal membranes by the use of the immunohistochemical technique. The binding of advanced glycation end products to a high-affinity receptor in pericytes exerts selective toxicity resulting in their death. Vascular endothelial growth factor exerts an important role in intraocular neovascularization due to ischemic retinopathy.

Conclusions. Early stages of diabetic retinopathy are characterized by histopathological changes which include loss of pericytes, basement membrane thickening, haemodynamic alterations leading to reduced vascular integrity. The later stages of diabetic retinopathy are characterized by complications, which include visual impairment, primarily due to macular edema and proliferative diabetic retinopathy. The binding of advanced glycation end products to a high-affinity receptor in pericytes exerts selective toxicity resulting in their death.

Вступ. Цукровий діабет – розповсюджене захворювання з різними ускладненнями. Одним із найбільш руйнівних судинних ускладнень є діабетична ретинопатія. За

минуле десятиліття значні успіхи здійснені в патогенезі діабетичної ретинопатії і декілька факторів залучені в його патогенез. Вони включають неферментативну глікацію,

глікооксигенацію, накопичення кінцевих продуктів глікації, опосередкованих дією вільних радикалів щодо ушкодження білків, підвищеної регуляції матричних металопротеїназ, залучення факторів росту й секреції молекул адгезії в судинному ендотелію [1, 2].

Незважаючи на істотне поліпшення за минулі два десятиліття лікування очних ускладнень цукрового діабету, багато аспектів цієї хвороби мають потребу в поясненні, тому що лікування діабетичної ретинопатії все ще залишається однією з важливих проблем офтальмології.

Матеріал і методи: фактори діабетичної ретинопатії, наукові публікації.

Результати дослідження та їх обговорення. Ранні стадії діабетичної ретинопатії характеризуються гістопатологічними змінами, що включають втрату перицитів, стовщення базальної мембрани, гемодинамічні альтерації (зміни течії крові в сітківці та в ділянках капілярної неперфузії), судинні патології (мікроаневризми, внутрішньосітківкові капілярні аномалії, венозна кровотеча), що призводить до зниження судинної інтеграції. Для пізніх стадій діабетичної ретинопатії характерні ускладнення, що включають порушення зору, насамперед, внаслідок макулярного набряку та проліферативної діабетичної ретинопатії. При проліферативній діабетичній ретинопатії новоутворені судини, зазвичай, походять із сітківки, диску зорового нерва, але можуть бути виявлені також на райдужці та трабекулярній мережі. Ці новоутворені судини є тендітними та крихкими, а також піддаються високій імовірності до розриву, що призводить до крововиливу в склоподібне тіло та подальшого відшарування сітківки. Якщо судини поширюються на райдужку або трабекулярну мережу, то нормальний відтік очної рідини може бути погіршений, призводячи до неоваскулярної глаукоми та до незворотного ураження зорового нерва [3].

Незважаючи на те, що тривала гіперглікемія, яку вважали головною причиною ускладнень діабету, як виявилось є протиріччям у цій проблемі. Донедавна, всі дослідження пов'язували з рівнем глікемії та ускладненнями цукрового діабету, що були ретроспективними, окрім контролю цукрового діабету та його ускладнень, які були проспективними. Більшість дослідників вважали, що контроль глюкози крові може зменшити ризик ретинопатії [4,5]. Однак були важливі розбіжності, засновані, в основному, на спостереженні за тяжкими ускладненнями у деяких хворих на цукровий діабет, контроль цукру в крові яких був задовільний, і навпаки, деякі без ускладнень, навіть коли контроль був незадовільний. Крім того, було кілька дискусійних звітів щодо людей, які не мали цукрового діабету, проти родин з декількома хворими на діабет, у яких виявили ретинопатію, подібну до діабетичної ретинопатії. Ці дослідження представили свідчення, що складність ретинопатії пов'язана з незадовільним метаболічним контролем, який демонстрував підвищений глікований гемоглобін, але страждали від недоліків; вони не були проспективними, тому що суб'єкти були рандомізовано локалізовані щодо метаболічно «жорсткого контролю» та в групі «вільного контролю». Результати цього дали можливість припустити, що глікемія не може

бути безпосередньо пов'язана з ретинопатією або іншими діабетичними ускладненнями [6].

Шлях поліолу (шлях сорбітолу) дотепер в основному вважався відповідальним за розвиток діабетичної ретинопатії. Глюкоза, при відновленні натрій діуретичного фактору, дає початок утворенню сорбітолу дією альдозредуктази; сорбітол, сформований у такий спосіб, перетворюється у фруктозу за наявності дегідрогенази сорбітолу. Сорбітол не дифундує легко через мембрану клітини й накопичується, викликаючи осмотичний стрес. Одночасно, рівень міоїнозиту падає, що впливає на Na^+K^+ насос АТФ-ази, призводячи до гідратії. Клітини інших тканин, в яких розвиваються ускладнення внаслідок діабету, як виявилось, мали вищу активність глікольного шляху, циклу трикарбонових кислот і пентозного шунта, ніж у більшості тканин ока. Через тривалу гіперглікемію в цих клітинах формуються підвищені рівні сорбітолу, але недостатньо високі, щоб викликати осмотичний стрес, вказуючи, що одне лише накопичення сорбітолу не є відповідальне за розвиток ретинопатії. Окрім того, значення альдозредуктази в розвитку діабетичної ретинопатії є парадоксом, оскільки цей фермент не функціонує при фізіологічних концентраціях, оскільки останній має дуже високу константу Ментон Мішель для глюкози, у 50 разів вища, ніж концентрація 10-15 при діабеті. Отже, використання інгібітору альдозредуктази при лікуванні діабетичної ретинопатії є сумнівним [7].

Глюкоза й інші гексози реагують із більшістю білками тканин /клітин шляхом об'єднання з вільною електронною групою залишків лізину, для утворення основи Шиффа, яка далі проходить серію змін, щоб видати стабільні флуоресцентні аддукти, які називають кінцевими продуктами глікації. Кінцеві продукти глікації є групою флуоресцентних комплексів, хімічно різних один від одного, залучені у різні патологічні стани. До них належать карбоксиметиллізін, фруктозилфураноїлімідазол, пентозидиніметилгліоксаль. Як тільки білок стає глікованим, з ним відбувається наступна модифікація й формування зшивки білок-білка, шляхом окиснення білків. Перехресне зшивання колаген-колагену може бути особливо відповідальним за стовщення базальної мембрани, що вважається однією із загальних гістопатологічних змін під час розвитку діабетичної ретинопатії. Використання антиглікатних речовин, таких, як аміногуанідин, зменшує крос-лінкінг білків.

Об'єм кінцевих продуктів глікації, виявлених у різних білках організму, є набагато менше, ніж очікувалося. Причиною цього є макрофаги, які мають унікальну високу близькість до рецептора, що опосередковує надходження й деградацію протеїнів кінцевих продуктів глікації. Чисте накопичення білків кінцевих продуктів глікації в тканині відображає рівновагу між двома антагоністичними процесами, тобто глюкозою, медійованим темпом формування, й макрофагом, медійованим темпом видалення. При цукровому діабеті стає можливим, що ця система видалення не є абсолютно ефективною, тому що кінцеві продукти глікації продовжують накопичуватися протягом усього життя людини, як функція біологічного віку й плазматичного рівня глюкози [8].

Наукові огляди

Втрата перицитів є ознакою діабетичної ретинопатії. Механізм, запропонований для цієї дії полягає в тому, що перицит, шляхом синтезу трансформуючого фактору росту, має гнітючий ефект на міграцію ендотеліальної клітини й проліферацію. Капілярні перицити містять волоконця актину, що орієнтовані паралельно, з метою полегшення їхньої скорочуваності. Структурна й функціональна втрата цих ниток актину може сприяти дисфункції перициту. Актин, як будь-який інший білок організму, може піддаватися глікації. Глікація актину, у свою чергу, призводить до дисфункції перицитів, що може також мати місце в патогенезу діабетичної ретинопатії [9].

На відміну від цього, у перицитах, коли кінцеві продукти глікації зв'язуються з ендотеліальним, це викликає безліч подій, включаючи експресію гена для безліч молекул, тобто фактори росту, такі, як судинний фактор ендотеліального росту, фактор росту тромбоцитів, трансскрипційні фактори, активацію протеаз, таких, як матричні металопротеїнази, каспази й калпїни, а також синтез молекул адгезії, наприклад, молекула судинної адгезії ендотеліальної клітини, молекула адгезії ендотеліальної клітини тромбоцита та міжклітинна молекула адгезії. Усі ці події призводять до руйнування клітинного гомеостазу при цукровому діабеті. Молекули адгезії стимулюють міжклітинну адгезію й взаємодію клітина-екстраклітинний матрикс. Цей процес залучає до участі макрофаги на стінках судин, готуючи підґрунтя для розповсюдженого й прискороного «артерогенезу», шляхом розробки цитокінів і факторів росту, щоб активувати каскади. Ці фактори росту допомагають в ангіогенезі, тромбогенезі артерогенезу [10].

Роль факторів росту при діабетичній ретинопатії. Фактори росту можна визначити як білкові гормони, що секретує орган, тканина або клітина, маючи роль стимулювання росту, де вони утворюються або в клітині-мішені, або в тканині. Незважаючи на те, що багато факторів росту, що мають потенційну ангіогенну властивість, були ідентифіковані, тільки п'ять із них були дотепер залучені в патогенезі діабетичної ретинопатії.

Серологічний фактор росту-1 не пов'язаний із прогресією діабетичної ретинопатії залежно від початку хвороби: молодших пацієнтів і старшого віку. У такий спосіб малоймовірно, що фактор росту-1 є переважним медіатором внутрішньоочної неоваскуляризації при цукровому діабеті. Фактор росту тромбоцитів був збільшеним у випадках проліферативної вітреоретинопатії та проліферативної діабетичної ретинопатії.

Гіпоксія збільшує рівні аденозину за допомогою скорочення активності кінази аденозину. Аденозин зв'язується через білкові зчеплення, виликаючи зростання рівня внутрішньоклітинного аденозинмонофосфату. Активація протеїнкінази призводить до збільшення експресії судинного фактору ендотеліального росту через дотепер невідомі механізми, що регулюють позитивно розробку судинного фактору ендотеліального росту у безлічі систем клітин, що вивчені. Глюкоза повністю змінює цей феномен. Судинний фактор ендотеліального росту залучений у події при ішемічній ретинопатії так само, як і при проліферативній діабетичній ретинопатії, ретинопатії недоношених і оклюзії

центральної вени сітківки [11].

Висновки

1. Ранні стадії діабетичної ретинопатії характеризуються гістопатологічними змінами, які включають втрату перицитів, стовщення базальної мембрани, гемодинамічні альтерації, що призводить до зниження судинної інтеграції.

2. Пізні стадії діабетичної ретинопатії характеризуються ускладненнями, що включають порушення зору, насамперед, внаслідок макулярного набряку та проліферативної діабетичної ретинопатії. Зв'язування кінцевих продуктів глікації в перицитах проявляє селективну токсичність, що призводить до їхньої смерті.

3. Судинний фактор ендотеліального росту має істотну роль у внутрішньоочній неоваскуляризації, пов'язаної з ішемічними ретинопатіями.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення патофізіологічних змін при діабетичній ретинопатії дасть можливість заздалегідь запобігти розвитку очних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом.

Список літератури

1. Hammer SS, Busik JV. The Role of Dyslipidemia in Diabetic Retinopathy. *Vision Res.* 2017;139:228-36. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.04.010>.

2. Natrus LV, Gayova LV, Byhovets MYu, Osadchuk YuS, Konovalov SE. The value of regulatory effects on lipid metabolism in during complicated diabetes mellitus. *Fiziologichni Zhurnal.* 2020;66(1):25-34.

3. Bykhovets M. Information value of biochemical markers for evaluation of lipid dysmetabolism secondary to hyperglycaemia in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. *East European Scientific Journal (Warsaw, Poland).* 2019;9:19-25.

4. Petrenko OV, Natrus LV, Tavartkiladze K. Features of blood cells' fatty acids content in patients with diabetic retinopathy. *Arkhiv Oftalmologii Ukrainy.* 2017;5(3):54-60.

5. Mahendran Y, Ågren J, Uusitupa M, Cederberg H, Vangipurapu J, Stancakova A, et al. Association of erythrocyte membrane fatty acids with changes in glycemia and risk of type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2014;99(1):79-85. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069740>.

6. Matthäus C, Lahmann I, Kunz S, Jonas W, Melo A, Larsson E, et al. EHD2-mediated restriction of caveolar dynamics regulates cellular lipid uptake. *bioRxiv.* 2019;511709. DOI: <https://doi.org/10.1101/511709>.

7. Koehrer P, Saab S, Berdeaux O, Isaic R, Gregoire S, Cabaret S, et al. Erythrocyte Phospholipid and Polyunsaturated Fatty Acid Composition in Diabetic Retinopathy. *PLoS ONE.* 2014;9(9):e106912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106912>.

8. Harris WS, Luo J, Pottala JV, Margolis KL, Espeland MA, Robinson JG. Red Blood Cell Fatty Acids and Incident Diabetes Mellitus in the Women's Health Initiative Memory Study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0147894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147894>.

9. Bukowiecka-Matusiak M, Burzynska-Pedziwiatr I, Sansone A, Malachowska B, Zurawska-Klis M, Ferreri C, et al. Lipid profile changes in erythrocyte membranes of women with diagnosed GDM. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0203799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203799>.

10. Castro-Correia C, Sousa S, Norberto S, Matos C, Domingues VF, Fontoura M, et al. The Fatty Acid Profile in Patients with Newly Diagnosed Diabetes: Why it Could be Unsuspected. *Int J Pediatr.* 2017;20:6424186. DOI: 10.1155/2017/6424186.

11. Bei F, Jia J, Jia YQ, Sun JH, Liang F, Yu ZY, et al. Long-term effect of early postnatal overnutrition on insulin resistance and serum fatty acid profiles in male rats. *Lipids Health Dis.* 2015;26(14):96.

References

1. Hammer SS, Busik JV. The Role of Dyslipidemia in Diabetic Retinopathy. *Vision Res.* 2017;139:228-36. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.04.010>.

2. Natrus LV, Gayova LV, Byhovets MYu, Osadchuk YuS, Konovalov SE. The value of regulatory effects on lipid metabolism in during complicated diabetes mellitus. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2020;66(1):25-34.
3. Bykhovets M. Information value of biochemical markers for evaluation of lipid dysmetabolism secondary to hyperglycaemia in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. *East European Scientific Journal (Warsaw, Poland)*. 2019;9:19-25.
4. Petrenko OV, Natrus LV, Tavartkiladze K. Features of blood cells' fatty acids content in patients with diabetic retinopathy. *Arkhiv Oftalmologii Ukrainy*. 2017;5(3):54-60.
5. Mahendran Y, Ågren J, Uusitupa M, Cederberg H, Vangipurapu J, Stancakova A, et al. Association of erythrocyte membrane fatty acids with changes in glycemia and risk of type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;99(1):79-85. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069740>.
6. Matthäus C, Lahmann I, Kunz S, Jonas W, Melo A, Larsson E, et al. EHD2-mediated restriction of caveolar dynamics regulates cellular lipid uptake. *bioRxiv*. 2019;511709. DOI: <https://doi.org/10.1101/511709>.
7. Koehrer P, Saab S, Berdeaux O, Isaico R, Gregoire S, Cabaret S, et al. Erythrocyte Phospholipid and Polyunsaturated Fatty Acid Composition in Diabetic Retinopathy. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e106912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106912>.
8. Harris WS, Luo J, Pottala JV, Margolis KL, Espeland MA, Robinson JG. Red Blood Cell Fatty Acids and Incident Diabetes Mellitus in the Women's Health Initiative Memory Study. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147894>.
9. Bukowiecka-Matusiak M, Burzynska-Pedziwiatr I, Sansone A, Malachowska B, Zurawska-Klis M, Ferreri C, et al. Lipid profile changes in erythrocyte membranes of women with diagnosed GDM. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203799>.
10. Castro-Correia C, Sousa S, Norberto S, Matos C, Domingues VF, Fontoura M, et al. The Fatty Acid Profile in Patients with Newly Diagnosed Diabetes: Why it Could be Unsuspected. *Int J Pediatr*. 2017;20:6424186. DOI: 10.1155/2017/6424186.
11. Bei F, Jia J, Jia YQ, Sun JH, Liang F, Yu ZY, et al. Long-term effect of early postnatal overnutrition on insulin resistance and serum fatty acid profiles in male rats. *Lipids Health Dis*. 2015;26(14):96.

Відомості про авторів

Пенішкевич Я.І. – д-р мед.наук, зав. каф. офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Кучук О.П. – канд.мед.наук, доцент кафедри офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Каратеєва С.Ю. – канд.мед.наук, доцент кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Музика Н.Я. – канд.мед.наук, доцент кафедри фармації Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Кучук Н.О. – лікар-інтерн кафедри офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Пенишкевич Я.И. – д-р мед.наук, зав. каф. офтальмологии им. Б.Л. Радзиховского Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Кучук А.П. – канд.мед.наук, доцент кафедры офтальмологии им. Б.Л. Радзиховского Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Каратеева С.Ю. – канд.мед.наук, доцент кафедры анатомии, клинической анатомии и оперативной хирургии Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Музыка Н.Я. – канд.мед.наук, доцент кафедры фармации Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Кучук Н.О. – врач - интерн кафедры офтальмологии им. Б.Л. Радзиховского Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Penishkevich Ya.I. – MD, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Kuchuk O.P. – MD, PhD, Assoc. Professor, Department of Ophthalmology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Karatieieva S.Y. – MD, PhD, Assoc. Professor, Department of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Muzyka N.Ya. – MD, PhD, Assoc. Professor, Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Kuchuk N.O. – resident in ophthalmology, Department of Ophthalmology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 20.01.2021

Рецензент — проф. Розовий Ю.Є.

© Я.І. Пенішкевич, О.П. Кучук, С.Ю. Каратеєва, Н.Я. Музика, Н.О. Кучук, 2021