

Перипапиллярный слой нервных волокон сетчатки и комплекс ганглиозных клеток у пациентов с болезнью Альцгеймера

Р.Н. Гулиева

Институт физиологии им. А.И. Караева Национальной академии наук Азербайджана, Баку, Азербайджан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и комплекса ганглиозных клеток сетчатки (КГК) у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА).

Материал и методы: обследовано 45 пациентов (88 глаз) с БА и когнитивными расстройствами легкой степени тяжести в возрасте от 58 до 74 лет, средний возраст — 66,2±3,44 года. Мужчин было 10 (22,2%), женщин — 35 (77,8%). Критерии включения: внутриглазное давление в пределах нормальных значений, способность понимать цель исследования. Критерии исключения: рефракция >5 дптр. и/или осевая длина >25 мм в исследуемом глазу; тяжелая деменция, цереброваскулярные заболевания, метаболические и психические расстройства; глаукома, увеит, заболевания сетчатки, сахарный диабет, инсульт в анамнезе. Контрольную группу составили 60 пациентов (115 глаз) без БА, средний возраст — 59,6±2,03 года, мужчин было 17 (28,3%), женщин — 43 (71,7%). Проведено стандартное офтальмологическое исследование, оценено когнитивное состояние, выполнена оптическая когерентная томография сетчатки.

Результаты исследования: средняя толщина СНВС у пациентов с БА была ниже на 27,0%, в височном, носовом верхнем и нижнем квадрантах — на 24,0, 15,4, 17,9 и 24,9% соответственно. Средняя толщина, толщина в верхнем и нижнем сегментах КГК снижена, индексы фокальной и глобальной потери объема КГК увеличены соответственно в 1,7 ($p<0,05$) и 2,8 раза ($p<0,01$).

Выводы: толщина СНВС снижается у пациентов с БА, особенно в височном, верхнем и нижнем квадрантах ($p<0,001$). У пациентов с БА изменяются все показатели КГК, причем средняя толщина, толщина в нижнем и верхнем сегментах снижается, а индексы фокальных и глобальных потерь объема комплекса статистически значимо увеличиваются ($p<0,01$).

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, оптическая когерентная томография, сетчатка, нервные волокна, комплекс ганглиозных клеток, толщина, квадрант.

Для цитирования: Гулиева Р.Н. Перипапиллярный слой нервных волокон сетчатки и комплекс ганглиозных клеток у пациентов с болезнью Альцгеймера. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):63–66. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-63-66.

Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in Alzheimer's disease

R.N. Gulieva

A.I. Karaev Institute of Physiology of Azerbaijan National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan

ABSTRACT

Aim: to measure retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and ganglion cell complex (GCC) thickness in patients with Alzheimer's disease (AD).

Patients and Methods: 45 patients (88 eyes) aged 58–74 years (mean age 66.2±3.44 years) with AD and mild cognitive impairment (10 men and 35 women) were examined. Inclusion criteria were normal IOP levels and the ability to understand the aim of the study. Exclusion criteria were ametropia greater than 5 diopters or axial length more than 25 mm, severe dementia, cerebrovascular disorders, metabolic and mental disorders, glaucoma, uveitis, retinal diseases, diabetes, and anamnestic stroke. Controls were 60 patients (115 eyes) without AD (mean age 59.6±2.03 years, 17 men and 43 women). Standard eye examinations and optical coherence tomography were performed, cognitive functioning was assessed.

Results: in AD patients, average, temporal, nasal superior, and inferior RNFL thickness was less by 27.0%, 15.4%, 17.9%, and 24.9%, respectively, as compared with controls. Mean, superior, and inferior GCC thickness was reduced while focal loss volume and global loss volume were greater by 1.7 times ($p<0.05$) and 2.8 times ($p<0.01$), respectively, as compared with controls.

Conclusions: temporal, superior, and inferior RNFL thickness is significantly reduced in AD patients ($p<0.001$). All GCC parameters are changed as well, i.e., average, inferior, and superior GCC thickness is reduced while focal loss volume and global loss volume are significantly increased ($p<0.01$).

Keywords: Alzheimer's disease, optical coherence tomography, retina, nerve fibers, ganglion cell complex, thickness, quadrant.

For citation: Gulieva R.N. Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in Alzheimer's disease. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):63–66. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-63-66.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) является распространенным, длительно прогрессирующим дегенеративным рас-

стройством, отличающимся большой социальной значимостью. Согласно современным данным каждый год в мире почти у 8 млн человек регистрируется демен-

ция [1]. Во всемирном отчете по проблеме БА за 2015 г. приводятся данные о диагностировании деменции более чем у 47 млн человек по всему миру, причем прогнозируют, что к 2030 г. этот показатель вырастет до 76 млн, а к 2050 г. — до 145 млн [1].

Заболевание представляет собой неизменно фатальную старческую деменцию, которая не излечивается и имеет ограниченные возможности для ранней однозначной диагностики. Для заболевания наряду со снижением когнитивных функций, тяжелыми социально-поведенческими проявлениями характерны различные нарушения зрения, включая сужение поля зрения, снижение контрастности и распознавания цвета, а также нарушения циркадного ритма сна и бодрствования [2, 3].

Патологические изменения в глазах у пациентов с БА были впервые задокументированы в 1986 г., когда D.R. Hinton et al. [4] сообщили о дегенерации зрительного нерва, уменьшении количества ганглиозных клеток и истончении слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Первоначально считалось, что зрительные изменения связаны исключительно с нейродегенерацией заднего зрительного пути. Однако результаты исследования патологии в экспериментальных и клинических моделях показали, что нейродегенерация также происходит в переднем зрительном пути с участием дендритов, соматических клеток и аксонов ганглиозных клеток сетчатки в зрительном нерве. Эти исследования также сообщали, что у пациентов с БА наблюдаются изменения в сетчатке и хориоидальном микроциркуляторном русле [5]. Более поздние морфологические исследования показали, что дегенерация ганглиозного клеточного слоя происходит преимущественно в периферической зоне, а также в центральной зоне сетчатки, фовеальной области [5, 6].

Заболевания центральной нервной системы (ЦНС) могут проявляться в виде патологических изменений в сетчатке глаза.

Сетчатка, развивающаяся в эмбриональном периоде из одного зачатка с головным мозгом, обладает множеством общих с мозгом молекулярных и клеточных особенностей, включая нейроны, глиальные клетки, связанную сосудистую сеть и наличие гематоэнцефалического барьера [7]. Это дает основание предполагать, что состояние сетчатки может отражать состояние головного мозга как у здоровых людей, так и у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [8, 9].

Методом оценки состояния сетчатки *in vivo* является оптическая когерентная томография (ОКТ), которая обеспечивает двухмерное поперечное изображение высокого разрешения (1–15 мкм) и трехмерные объемные измерения [10]. Ряд исследований с использованием технологии ОКТ показали, что параметры, предоставляемые ОКТ, являются точными для выявления различных патологий сетчатки [11, 12]. Вместе с тем до настоящего времени нет четких рекомендаций относительно того, могут ли один, несколько или все параметры сетчатки, измеренные с помощью ОКТ, использоваться для диагностики нейродегенеративных заболеваний, таких как БА.

Следует также отметить, что исследований по изучению сетчатки, в частности толщины СНВС, у пациентов с БА в Республике Азербайджан недостаточно.

Цель исследования — определение толщины СНВС и комплекса ганглиозных клеток сетчатки (КГК) у пациентов с БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 45 пациентов (88 глаз) с БА, имеющих когнитивные расстройства легкой степени тяжести (согласно оценке по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination — Краткая шкала оценки психического статуса) — от 13 до 24), в возрасте от 58 до 74 лет, средний возраст составил $66,2 \pm 3,44$ года. Мужчин было 10 человек (22,2%), женщин — 35 (77,8%).

Критериями включения были уровень ВГД в пределах нормальных значений и способность понимать цель исследования. **Критериями исключения** были рефракция >5 дптр и/или осевая длина >25 мм в исследуемом глазу, тяжелая деменция, другие виды деменции, цереброваскулярные заболевания, метаболические и психические расстройства, тяжелая офтальмологическая патология (глаукома, увеит, заболевания сетчатки), сахарный диабет, инсульт в анамнезе.

В качестве показателей контроля использованы данные 60 пациентов (115 глаз) без БА в возрасте от 57 до 68 лет, средний возраст — $59,6 \pm 2,03$ года. В этой группе мужчин было 17 (28,3%), женщин — 43 (71,7%).

По офтальмологическим показателям существенных различий в группах не выявлено. Очевидно, что у пациентов с БА показатели по шкале MMSE будут низкими (табл. 1).

По данным таблицы 1, острота зрения у пациентов с БА была снижена в среднем на 11,5%, внутриглазное давление — на 8,0%, совокупный балл по шкале MMSE — на 53,2%.

Протокол исследования был одобрен ученым советом, у всех пациентов было получено информированное согласие, все процедуры были выполнены в соответствии с пересмотренной формой Хельсинкской декларации (2008) [14].

Всем пациентам проведено обследование традиционными методами: определение остроты зрения каждого глаза с использованием таблицы Снеллена, оценка уровня внутриглазного давления по Гольдману. Когнитивное состояние каждого участника было оценено по шкале MMSE [13]. Всем пациентам выполнена ОКТ на аппарате Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec, США). Использовали установленный протокол Macular Cube 512x128 Combo. В процессе исследования проводилась регистрация и анализ оптических томограмм в режиме картирования, использованы протоколы RNFL (retinal nerve fiber layer — слой нервных волокон сетчатки) и GCC (ganglion cell complex — комплекс ганглиозных клеток, КГК).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена в программе Microsoft Excel 2016. Статистиче-

Таблица 1. Офтальмологические характеристики и показатель теста MMSE обследованных пациентов

Table 1. Ocular parameters and MMSE score

Показатель Parameter	Пациенты с БА AD patients (n=45)	Группа контроля Controls (n=60)
Острота зрения Visual acuity	0,87±0,13	0,97±0,18
Внутриглазное давление, мм рт. ст. Intraocular pressure, mm Hg	14,82±1,88	16,0±1,74
Шкала MMSE, баллы MMSE, score	18,35±5,49*	28,11±2,51

Примечание. * — статистически значимое различие ($p < 0,05$).

Note. * — significant differences ($p < 0,05$).

ский анализ и оценка получаемых результатов проводились с помощью программы Statistica 8.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение (average), SD — стандартное отклонение среднего (standard deviation), минимальных и максимальных значений. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе толщины всей сетчатки у пациентов с БА отмечалось статистически значимое ее истончение по сравнению с таковой в группе контроля. Из представленных в таблице 2 данных следует, что величина средней толщины СНВС в сравнении с этим показателем у пациентов в группе контроля была статистически значимо сниженной. В височном, верхнем и нижнем квадрантах истончение СНВС у пациентов с БА в сравнении с группой контроля также достигло уровня статистически значимого. Средняя толщина СНВС у пациентов с БА по отношению к таковой в группе

Таблица 2. Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки в квадрантах по группам, мкм

Table 2. Mean retinal nerve fiber layer thickness in all four quadrants in the groups, μm

Квадранты Quadrants	Пациенты с БА AD patients (n=45)	Группа контроля Controls (n=60)	p
Средняя толщина Average	81,67±13,82	111,9±9,24	<0,001
Височный Temporal	63,88±11,66	83,94±12,11	<0,001
Верхний Superior	112,48±24,11	137,04±20,17	0,05
Носовой Nasal	67,89±17,33	80,26±14,40	0,06
Нижний Inferior	94,27±18,15	125,43±16,55	<0,001

Таблица 3. Средние значения показателей КГК у пациентов групп исследования

Table 3. Mean GCC thickness in the groups

Показатель Parameter	Пациенты с БА AD patients (n=45)	Группа контроля Controls (n=60)	p
Средняя толщина КГК, мкм GCC average, μm	87,04±8,12	97,88±7,62	0,06
Толщина в верхнем сегменте КГК, мкм GCC superior, μm	88,73±5,96	96,15±6,87	0,06
Толщина в нижнем сегменте КГК, мкм GCC inferior, μm	87,18±6,52	98,34±7,11	>0,05
Фокальная потеря объема КГК, % Focal loss volume (FLV), %	1,18±1,21	0,68±0,17	<0,05
Глобальная потеря объема КГК, % Global loss volume (GLV), %	9,67±4,0	3,44±1,26	<0,01

контроля была ниже на 27,0%, в височном, носовом, верхнем и нижнем квадрантах разница составила 24,0, 15,4, 17,9 и 24,9% соответственно.

При исследовании КГК проанализированы 5 показателей: средняя толщина, средняя толщина в верхнем и в нижнем сегментах, индекс фокальной потери объема и индекс глобальной потери объема (табл. 3).

Согласно результатам анализа толщины КГК выявлено снижение средней толщины, толщины в верхнем и нижнем сегментах КГК у пациентов с БА, однако статистически значимой разницы с показателями группы контроля не отмечалось. Выявлено статистически значимое повышение индексов фокальной и глобальной потери объема КГК. Показатель фокальной потери объема КГК при БА по сравнению с контрольным показателем увеличен в 1,7 раза ($p < 0,05$), глобальной потери объема КГК — в 2,8 раза ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании приняли участие больные с БА легкой степени, причем большинство составили женщины — 77,8%, что согласуется с данными литературы, согласно которым БА в 1,5 раза чаще встречается у женщин [15].

В настоящем исследовании мы использовали ОКТ для сравнения толщины СНВС и показателей КГК у пациентов с легкой формой БА и группы контроля. Сетчатка имеет некоторые общие черты с мозгом: общее эмбриологическое происхождение; сходную микрососудистую анатомию и гистологическое строение. Кроме того, некоторые ее структурно-физиологические особенности схожи со структурой гематоэнцефалического барьера [7]. Эти особенности вместе делают исследование сетчатки неинвазивным и доступным средством, помогающим в исследовании поражения головного мозга. В частности, визуализация сетчатки привлекла внимание как неинвазивное средство для оценки состояния здоровья аксонов и измерения эффектов нейротропных агентов [16, 17].

По данным проведенного нами сравнительного анализа, у пациентов с БА по сравнению с группой контроля выявлялось существенное снижение толщины СНВС и КГК сетчатки и статистически значимое увеличение индексов фокальной и глобальной потери объема КГК. Существует несколько сообщений о том, что толщина СНВС значительно снижена у пациентов с БА по сравнению с таковой у лиц без этой патологии [16, 18]. X.F. He et al. [16] также сообщили, что толщина СНВС значительно уменьшилась во всех квадрантах у пациентов с БА. Другие сообщения, однако, указывают, что толщина СНВС значительно отличается в верхней части и нижнем квадранте [9, 19]. В настоящем исследовании мы обнаружили, что толщина СНВС была статистически значимо уменьшена в височном, верхнем и нижнем квадрантах у пациентов с БА по сравнению с таковой у лиц в контрольной группе ($p < 0,05$). Следует отметить, что истончение СНВС может быть самым ранним симптомом БА, еще до ухудшения памяти. Несколько исследований сообщили о потере толщины СНВС на ранних стадиях БА [16, 18]. Тем не менее результаты этих исследований спорны. Полагают, что СНВС может служить в качестве биомаркера умеренных когнитивных нарушений и БА [15, 20].

Причиной уменьшения толщины СНВС при БА, вероятно, является гибель аксонов ганглиозных клеток сетчатки в дополнение к ретроградной дегенерации в результате

потери корковых нейронов [3, 5, 21]. Выявление дефектов у пациентов с деменцией легкой степени с помощью ОКТ подтверждает мнение относительно того, что эти дефекты могут быть характерны для БА.

В 1986 г. D.R. Hinton et al. [4] гистопатологически выявили потери КГК при БА. При исследовании КГК мы обнаружили изменение всех показателей, но особенно выражено изменялись индексы фокальных и глобальных потерь объема этого комплекса. Наши результаты несколько отличаются от данных В.П. Еричева и соавт. [21]. По их данным, у пациентов с БА лишь индекс глобальных потерь статистически значимо отличался от контрольного показателя. Авторы отмечают, что этот показатель у некоторых пациентов с БА при ОКТ определялся как пограничный. Авторы полагают, что у пациентов с легкой деменцией на ранней стадии БА происходит незначительное диффузное уменьшение объема КГК и это находит свое отражение в повышении индекса глобальных потерь объема. Авторы считают, что этот показатель КГК является самым чувствительным в диагностике нейродегенеративных изменений сетчатки при БА и может быть использован для ранней диагностики этого заболевания [21].

В заключение следует отметить, что настоящее исследование подтверждает тот факт, что истончение СНВС может отражать дегенерацию аксонов у пациентов с БА.

Выводы

1. Результаты нашего исследования показывают, что у пациентов с БА (MMSE $18,35 \pm 5,49$) нейродегенерация может проявляться в виде изменений СНВС и объема ганглиозного клеточного слоя.
2. Толщина СНВС снижается у пациентов с БА по сравнению с таковой у пациентов без БА во всех квадрантах, особенно в височном, верхнем и нижнем ($p < 0,001$). Уменьшенная толщина СНВС может отражать гибель нервных ганглиозных клеток сетчатки.
3. У пациентов с БА изменяются все показатели КГК сетчатки, причем средняя толщина, толщина в нижнем и верхнем сегментах снижается, а индексы фокальных и глобальных потерь объема КГК статистически значимо увеличиваются ($p < 0,01$).
4. Для выявления нейродегенеративных изменений сетчатки у пациентов с легкой степенью БА целесообразно измерять толщину СНВС и объем КГК.

Литература/References

1. Prince M., Wimo A., Guerchet M. et al. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International (ADI), London, 2015.
2. Emamian F., Khazaie H., Tahmasian M. et al. The association between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease: a meta-analysis perspective. *Front Aging Neurosci.* 2016;8(78):1–8. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00078.
3. Hickman R.A., Faustin A., Wisniewski T. Alzheimer disease and its growing epidemic: risk factors, biomarkers, and the urgent need for therapeutics. *Neurol Clin.* 2016;34:941–953. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.009.
4. Hinton D.R., Sadun A.A., Blanks J.C., Miller C.A. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 1986;315:485–487. DOI: 10.1056/nejm198608213150804.
5. Журавлева К.С., Куташов В.А. Современный взгляд на болезнь Альцгеймера. Молодой ученый. 2015;23:341–347. [Zhuravleva K.S., Kutashov V.A. A Modern Look at Alzheimer's disease. *Molodoy uchenyy.* 2015;23:341–347 (in Russ.).]
6. Crair M.C., Mason C.A. Reconnecting eye to brain. *J Neurosci.* 2016;36:10707–10722. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1711-16.2016.
7. Trost A., Lange S., Schroedl F. et al. Brain and retinal pericytes: origin, function and role. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:20. DOI:10.3389/fncel.2016.00020.

8. Thomson K.L., Yeo J.M., Waddell B. et al. A systematic review and meta-analysis of retinal nerve fiber layer change in dementia, using optical coherence tomography. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring.* 2015;1:136–143. DOI: 10.1016/j.dadm.2015.03.001.
9. Kwon J.Y., Yang J.H., Han J.S., Kim D.G. Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Korean J Ophthalmol.* 2017;31(6):548–556. DOI: 10.3341/kjo.2016.0118.
10. Poroy C., Yücel A. Optical coherence tomography: Is really a new biomarker for Alzheimer's disease? *Ann Indian Acad Neurol.* 2018;21:119–125. DOI: 10.4103/aian.AIAN_368_17.
11. Martinez-Lapiscina E.H., Arnow S., Wilson J.A. et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *The Lancet Neurology.* 2016;15(6):574–584. DOI: 10.1016/S1473-2526(16)00264-4.
12. Satue M., Obis J., Rodrigo M.J. et al. Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *Journal of Ophthalmology.* 2016;850385. DOI: 10.1155/2016/850385.
13. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J. Psych. Res.* 1975;12:189–198.
14. The World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Adopted by the General Assembly, Seoul, Korea, October 2008.
15. Güneş A., Demirci S., Tok L. et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Turk J Med Sci.* 2014;44:1–4. DOI: 10.3906/sag-1405-114.
16. He X.F., Liu Y.T., Peng C. et al. Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2012;5:401–405. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2012.03.30.
17. Захарова М.А., Куроедов А.В. Оптическая когерентная томография: технология, ставшая реальностью. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015;4:204–211. [Zaharova M.A., Kuroyedov A.V. Optic coherent tomography - technology which became a reality. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2015;4:204–211 (in Russ.).]
18. Ascaso F.J., Cruz N., Modrego P.J. et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol.* 2014;261:1522–1530. DOI: 10.1007/s00415-014-7374-z.
19. Larrosa J.M., Garcia-Martin E., Bambo M.P. et al. Potential new diagnostic tool for Alzheimer's disease using a linear discriminant function for Fourier domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:3043–3051.
20. Shen Y., Liu L., Cheng Y. et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with episodic memory deficit in mild cognitive impairment patients. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11:259–266.
21. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Фомин А.В. Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва в диагностике болезни Альцгеймера. Глаукома. 2013;1:5–10. [Erichiev V.P., Panyushkina L.A., Fomin A.V. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Glaukoma.* 2013;1:5–10 (in Russ.).]

Сведения об авторе:

Гулиева Рубаба Назим кызы — младший научный сотрудник, ORCID iD 0000-0002-9206-8218.

Институт физиологии им. А.И. Караева Национальной академии наук Азербайджана. 1100, Азербайджан, г. Баку, ул. А.М. Шарифзаде, д. 78.

Контактная информация: Гулиева Рубаба Назим кызы, e-mail: ittihaz@yahoo.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 08.04.2020.**

About the author:

Rubaba N. Gulieva — MD, Junior Researcher, ORCID iD 0000-0002-9206-8218.

A.I. Karaev Institute of Physiology of Azerbaijan National Academy of Sciences. 78, A.M. Sharifadze str., Baku, 1100, Azerbaijan.

Contact information: Rubaba N. Gulieva, e-mail: ittihaz@yahoo.com. **Financial Disclosure:** author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 08.04.2020.**