

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-99-111>



Воздействие фрактальной зрительной стимуляции на здоровую сетчатку кролика: функциональные, морфометрические и биохимические исследования

В.В. Нероев, М.В. Зуева✉, Н.В. Нероева, Д.В. Фадеев, И.В. Цапенко, Т.Д. Охоцимская, В.И. Котелин, Т.А. Павленко, Н.Б. Чеснокова

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Цель работы — изучить динамику электрофизиологической активности сетчатки здоровых кроликов при различной длительности курсов фрактальной стимуляции (ФС) для получения новых научных данных о характере воздействия на сетчатку низкоинтенсивных зрительных фрактальных сигналов, самоподобных во временном масштабе. **Материал и методы.** Двенадцать здоровых кроликов (24 глаза) породы шиншилла обследованы до и после курсов ФС, длящихся 1, 4 и 12 нед, с помощью электро-ретинографических (ЭРГ), морфометрических (оптической когерентной томографии) и биохимических (определение дофамина в слезе) методов. Для ФС кроликов разработан прибор со светодиодным излучателем, формирующим нелинейную флуктуацию яркости на основе фрактальных функций Вейерштрасса — Мандельброта. Обоснован выбор используемых в работе параметров фрактального сигнала. Регистрировали паттерн-ЭРГ и ганцфельд-ЭРГ по стандартам ISCEV и фотопическую ритмическую ЭРГ на 8,3, 10, 12 и 24 Гц. **Результаты.** Отрицательного воздействия 12-недельного курса ФС на активность и морфологию сетчатки и на дофаминергические процессы в глазу здорового животного не обнаружено, что говорит о безопасности применения низкоинтенсивной ФС в клинике. Отмечено значимое увеличение амплитуды низкочастотных ритмических ЭРГ, укорочение пиковой латентности и возрастание амплитуды b-волны скотопической и фотопической ЭРГ. **Заключение.** Для оценки возможных терапевтических эффектов ФС необходимо продолжение исследований на животных моделях и у пациентов с патологией сетчатки. С учетом динамики активности сетчатки в данной работе в дальнейших исследованиях рекомендована продолжительность курсов ФС от недели до месяца.

Ключевые слова: фрактальные зрительные сигналы; фотостимуляция; нейропластичность; электроретинограмма; оптическая когерентная томография; катехоламины

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Зуева М.В., Нероева Н.В., Фадеев Д.В., Цапенко И.В., Охоцимская Т.Д., Котелин В.И., Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б. Воздействие фрактальной зрительной стимуляции на здоровую сетчатку кролика: функциональные, морфометрические и биохимические исследования. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 99-111. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-99-111>

Impact of fractal visual stimulation on healthy rabbit retina: functional, morphometric and biochemical studies

Vladimir V. Neroev, Marina V. Zueva✉, Natalia V. Neroeva, Denis V. Fadeev, Irina V. Tsapenko, Tatiana D. Okhotsimskaya, Vladislav I. Kotelin, Tatiana A. Pavlenko, Natalia B. Chesnokova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
visionlab@yandex.ru

Purpose: to investigate the changes of electrophysiological activity of healthy rabbit retina occurring in courses of fractal stimulation (FS) of varied duration in order to obtain new scientific data on how fractal visual signals of low intensity, self-similar with respect to time, affect the retina. **Material and methods.** 12 healthy Chinchilla rabbits (24 eyes), were examined before and after FS courses that lasted 1, 4 or 12 weeks, using electroretinographic (ERG), morphometric (optical coherence tomography) and biochemical methods (detection of dopamine in the tear). For FS of rabbits, a device with an LED emitter was developed, which generates nonlinear brightness fluctuation based on the Weierstrass — Mandelbrot fractal functions. The choice of fractal signal parameters used in the work was substantiated. Pattern ERG and ganzfeld ERG were registered according to ISCEV standards; also, photopic flicker ERG was recorded at 8.3, 10, 12, and 24 Hz. **Results.** No negative effects of a 12-month FS course on the activity and morphology of the retina, or on dopaminergic processes in the eye of a healthy animal were found, which confirms the safety of using low-intensity FS in the clinic. A statistically significant increase in the amplitude of low-frequency flicker ERGs, a shortening of peak latency, and an increase in the amplitude of the b-wave of the scotopic and photopic ERGs was noted. **Conclusion.** To assess possible therapeutic effects of FS, we need to continue the investigation on animal models and human patients with retinal pathology. Considering the changes of retinal activity as revealed in the present paper, we recommend the duration of FS courses from 1 week to 1 month for future studies.

Keywords: fractal visual signals; photostimulation; neuroplasticity; electroretinogram; optical coherence tomography; catecholamines

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Neroev V.V., Zueva M.V., Neroeva N.V., Fadeev D.V., Tsapenko I.V., Okhotsimskaya T.D., Kotelin V.I., Pavlenko T.A., Chesnokova N.B. Impact of fractal visual stimulation on healthy rabbit retina: functional, morphometric and biochemical studies. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 99-111 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-99-111>

Для восстановления зрительных функций сегодня применяют различные виды стимуляционной терапии, в том числе транскраниальную, транскорнеальную и чрескожную магнитную и электрическую стимуляции, стимуляцию ритмичными звуковыми и световыми сигналами [1–3]. Эти методы основаны на пластичности центральной нервной системы (ЦНС) и направлены на восстановление нарушенных нейронных связей в сетчатке и головном мозге. Ввиду недостаточной эффективности существующих методов нейропротекции и нейрореабилитации актуален поиск новых подходов к стимулированию репаративных процессов и компенсации функционального дефицита. В стимулирующей терапии важно учитывать, что физиологические ритмы здорового организма имеют сильно коррелированную фрактальную динамику, которая теряется при заболеваниях и старении [4–11]. Поэтому следует с осторожностью использовать периодические сигналы, неадекватные физиологическим ритмам здорового человека.

С другой стороны, потенциал пластичности нервной ткани снижается с возрастом и при нейродегенеративных заболеваниях [12], что может ослабить эффект любых технологий реабилитации, основанных на механизмах нейропластичности. Предполагается, что при дегенеративных заболеваниях сетчатки и мозга воздействие зрительными

сигналами, имеющими фрактальную динамику, будет положительно влиять на пластичность нервной ткани, повышая эффективность нейропротекции и реабилитации [13–16]. В доклинических и начальных стадиях нейродегенеративных заболеваний сетчатки и головного мозга описаны ранние изменения, характеризующие адаптивную пластичность [17, 18]. Поэтому стимулирующая терапия, активирующая адаптивную пластичность, будет способствовать защите и восстановлению нарушенных соединений и ослаблению патологического процесса.

Фракталами называют геометрические паттерны, обладающие свойствами самоподобия и масштабной инвариантности. Эти свойства означают, что структура фрактального объекта остается неизменной при изменении масштаба (увеличении изображения) [19–25]. Фрактальная размерность D , впервые предложенная Бенуа Мандельбротом для описания сложных геометрических форм, количественно определяет сложность фрактальных паттернов [19]. Для природных фракталов описаны значения D в диапазоне от 1,3 до 1,9. Однако наиболее распространенные природные геометрические фракталы имеют значения D от 1,3 до 1,5 [26]. Примерами таких фракталов являются ветвление деревьев, облака, русла рек, контур морских береговых линий, рельеф гор и многие другие.

Подобно тому, как геометрические фракталы представляют собой самоподобные структуры, сохраняющие одну и ту же форму в различных пространственных масштабах, фрактальные процессы являются самоподобными во временном масштабе [27, 28]. Хорошо документировано, что колебания разнообразных физиологических ритмов здорового организма также обладают фрактальной динамикой [7, 8].

Существенно, что ранее никто не изучал воздействие на сетчатку ни геометрических (пространственных) фракталов, ни временных самоподобных структур, близких по параметрам к свойствам природных статистических фракталов. В то же время имеются данные, которые позволяют предположить их высокий терапевтический потенциал. Например, показано, что геометрические фракталы могут влиять на размерность электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и фиксационные движения глаз [29], а зрительные сигналы [30] и фрактальные аудиотонны и световые сигналы изменяют динамику походки у здоровых людей [30, 31] и лиц с болезнью Паркинсона [32]. Описаны технические устройства, практически реализующие метод фрактальной фототерапии [33]. Для внедрения метода фрактальной стимуляции (ФС) в клинику необходимо обосновать наиболее эффективные параметры сигналов и определить безопасную продолжительность курсов фотостимуляции, чтобы исключить передозировку воздействия фрактальной фототерапии.

ЦЕЛЬ работы — изучение динамики электрофизиологической активности сетчатки здоровых кроликов при различной длительности курсов ФС для получения новых научных данных о характере воздействия на сетчатку низкоинтенсивных зрительных фрактальных сигналов, самоподобных во временном масштабе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования. Исследование включало 12 здоровых кроликов (24 глаза) породы советская шиншилла, самцов в возрасте 2,5–3,0 мес и массой 1,7–2,1 кг. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями международных стандартов по использованию животных в доклинических исследованиях, принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) [34, 35] и Положением ARVO об использовании животных в офтальмологических и зрительных исследованиях [36]. Протоколы исследования утверждены локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

Кролики легко переносят процедуру неинвазивной электроретинографии (ЭРГ) и не требуют общей анестезии. Однако для минимизации возможного дискомфорта и дистресса у кроликов перед ЭРГ желательна легкая седация, поэтому перед процедурой вводили 2 % раствор ксилазина гидрохлорида (Rometaq, Bioveta, Inc., Чехия) внутримышечно в дозе 4,0 мг/кг массы тела. При выполнении ЭРГ и ФС кроликов фиксировали в удерживающем устройстве (рестрейнере).

Фрактальная фотостимуляция. Учитывая нефронтальное расположение глаз кролика, мы создали конструкцию подвижного излучателя для стимуляции кроликов и других лабораторных животных фрактальными оптическими сигналами (рис. 1). Положение и угол поворота излучателей в конструкции легко изменяются, что позволяет приспособить прибор к глазам различных лабораторных животных. В техническом устройстве для расчета фрактального сигнала используется функция Вейерштрасса — Мандельброта по аналогии с ранее созданным прибором для ФС человека [33]. Фрактальный сигнал имеет самоподобную структуру. Паттерн сигнала на следующем уровне самоподобия повторяет паттерн на предыдущем уровне самоподобия с более высо-

кой частотой. В используемом нами фрактальном сигнале частота паттернов каждого следующего уровня самоподобия увеличивалась в 2,5 раза ($b = 2,5$). Излучатель создает нелинейные колебания яркости сигнала с фрактальной размерностью Хаусдорфа — Безиковича (D) в диапазоне от 1 до 2 и уровнем самоподобия от 2 до 10. В устройстве использован светодиод WS2812B [37]. Мощность сигнала при ФС колебалась от 0 до 40 единиц по шкале от 0 до 255 (максимум). Фрактальный стимулятор создавал световое излучение в видимой области спектра, близкое к белому. Измеренная фактическая максимальная освещенность на уровне роговицы, на расстоянии 10–15 см от излучателей, составляла 8–12 лк, варьируя в диапазоне 0:8–12 лк.

Кролики содержались в виварии при 12-часовом цикле «свет/темнота». Ежедневные 20-минутные сеансы ФС проводили бинокулярно, у бодрствующих животных без премедикации, с 9 до 11 ч утра, 5 раз в неделю, кроме выходных. Изучали параметры ЭРГ до и после завершения курсов ФС, длящихся 1, 4 и 12 нед.

Анализ литературы позволил нам обосновать выбор параметров ФС, обеспечивающий оптимальный режим ФС для последующей трансляции метода в клинику. Так, частота паттерна сигнала на первом уровне самоподобия составляла 9–11 Гц. Связано это с тем, что мелькающие зрительные стимулы в данном диапазоне частот могут изменять корковую активность и улучшать эпизодическую память [38, 39]. Мелькание с частотой 9,5–11,0 Гц облегчает запоминание и извлечение из памяти односложных слов у молодых и пожилых взрослых. Более того, показано, что у пожилых когнитивно здоровых людей вспоминание слов в отдаленные сроки после их запоминания достоверно улучшалось только после предъявления всплеск с частотой, близкой к 10,2 Гц, но не ниже 9,0 и не выше 11,0 Гц [38], что было учтено в наших исследованиях.

В эксперименте использовали низкую интенсивность светового излучения, не нарушающую существующие стандарты безопасности. Создаваемая фотостимулятором максимальная освещенность на уровне роговицы (8–12 лк) многократно ниже предельно допустимых уровней, регламентируемых сводом норм и правил (СНиП) «Естественное и искусственное освещение» [40]. Выбор фрактальной размерности D был обоснован тем, что она входит в т. н. средний диапазон (1,3–1,5), характеризующий естественные и



Рис. 1. Схематическое изображение фрактального фотостимулятора

Fig. 1. The schematic design of fractal photostimulator

искусственные фракталы, которые имеют максимальную эстетическую привлекательность [26, 41], см. также «Обсуждение»). Значение D , равное 1,4, как мы предполагаем, может быть оптимальным для обеспечения максимального терапевтического эффекта в будущих клинических исследованиях с учетом не только данных литературы, но и результатов собственных исследований. Так, ранее было показано клинически значимое улучшение световой чувствительности сетчатки и периметрического индекса MD после 2-недельного курса фрактальной фототерапии с D , равной 1,4, и аналогичным светодиодным излучателем у пациентов с глаукомой в ходе ограниченных клинических испытаний [33].

Оптическая когерентная томография сетчатки. Оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки выполняли на приборе Spectralis HRA + OCT (Heidelberg Engineering, Германия) по протоколам Line и Macular Map. Кроликов фиксировали так, чтобы зрительные полоски, расположенные примерно на 3 мм вентральнее диска зрительного нерва, находились в центре изображения [42]. Исследования SD-OCT проводили в динамике до и после курсов фрактальной фототерапии продолжительностью 1, 4 и 12 нед. Количественный анализ выполняли с использованием протокола Macular Map. Использование этого протокола у человека позволяет проводить анализ всей толщины сетчатки и послойную сегментацию, которая осуществляется в автоматическом режиме. В данном исследовании у кроликов наиболее правильные и воспроизводимые результаты были получены для анализа всей толщины сетчатки. Послойный анализ сетчатки был возможен, но качественный анализ сканов показал, что количественные результаты не всегда были правильными, так как сегментация производилась автоматически.

Исследование содержания дофамина в слезе. Биохимические исследования выполнены у 9 из 12 здоровых половозрелых животных, включенных в данное пилотное исследование. Слезную жидкость отбирали утром с помощью кругов из фильтровальной бумаги диаметром 5 мм. Фильтровальную бумагу на 5 мин закладывали в нижний конъюнктивальный мешок, а потом помещали в пробирки с физиологическим раствором для элюирования компонентов слезы в соотношении 50 мкл на один кружок. Элюат слезы центрифугировали для отделения нерастворимых компонентов, надсадочную жидкость использовали для биохимических исследований.

Электроретинографические исследования. Электроретинографические исследования проводили в светонепроницаемой, экранированной от электромагнитных помех регистрационной кабине с использованием диагностического комплекса RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия). Методика исследования и условия регистрации потенциалов соответствовали стандартам ISCEV (Международное общество клинической электрофизиологии зрения) для исследований человека [43] и учитывали особенности записи ЭРГ у кроликов [44]. Кроликов пеленали теплым полотенцем для поддержания температуры тела, рестрейнер помещали на платформе у купола ганцфельд-стимулятора.

Зрачки расширяли комбинацией растворов 0,8 % тропикамида и 5 % фенилэфрина гидрохлорида. Для анестезии роговицы наносили 0,5 % раствор проксиметакаина, а для предотвращения ее высыхания — 1,4 % раствор гидроксиэтилцеллюлозы (проводящая среда). Затем на роговицу в качестве активного электрода накладывали контактную линзу ERG-Jet (Fabrinal, Швейцария). Игольчатые электроды из нержавеющей стали ($0,4 \times 13$ мм) служили референтным и заземляющим электродами. Они помещались подкожно,

на лоб между двумя глазами (ипсилатерально к регистрирующему электроду). Запись велась при значении импеданса менее 2 кОм.

Паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) регистрировали при монокулярной стимуляции кролика. Первым исследовали правый глаз. Транзиентную и стационарную (steady-state) ПЭРГ [45] записывали в ответ на реверсивные черно-белые (шахматные) стимулы (угловой размер — 16, 0,8 и 0,3°, контраст — 97 %) с частотой инверсии 2 и 8 об/с соответственно.

Скотопические и фотопические ЭРГ регистрировали одновременно от обоих глаз во время бинокулярной стимуляции. Предварительно животных адаптировали к темноте в течение 30 мин. Сначала в условиях темновой адаптации регистрировали ЭРГ при силе стимула 0,01 фотопических $\text{кд} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^2$ (темно-адаптированная 0,01 ЭРГ, реакция палочковой системы) и стандартного стимула 3,0 фотопических $\text{кд} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^2$ (темно-адаптированная 3,0 ЭРГ или смешанная палочко-колбочковая ЭРГ). Затем кроликов более 10 мин адаптировали к освещению 30 фотопических $\text{кд} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^2$. На этом световом фоне регистрировали колбочковую ЭРГ на стандартный стимул, предъявляемый с частотой 1 Гц. Далее в тех же условиях (световая адаптация, световой фон и стандартные стимулы) регистрировали фотопические ритмические ЭРГ (РЭРГ), вызванные мельканиями с частотой 8,3, 10, 12 и 24 Гц [46].

ЭРГ регистрировали за несколько дней до стимуляции и после курсов ФС продолжительностью 1, 4 и 12 нед. Исследование выполняли в одно и то же время: с 9:00 до 12:00, чтобы избежать циркадных влияний на ответы сетчатки. В темно-адаптированной максимальной (смешанной палочко-колбочковой) ЭРГ и свето-адаптированной (колбочковой) ЭРГ амплитуду а-волны измеряли от изолинии, а амплитуду b-волны — от пика а до пика b. Амплитуду b-волны палочковой ЭРГ определяли от изолинии. Пиковые латентности оценивали от начала стимула до кульминации волн ЭРГ. Индекс b/a рассчитывали как отношение амплитуд b- и а-волн ЭРГ. Аналогичным образом определяли амплитуду и пиковую латентность компонентов P50 и N95 транзиентной ПЭРГ. Амплитуду РЭРГ и стационарной ПЭРГ рассчитывали от негативного до позитивного пика.

Статистический анализ. Размер выборки в нашем пилотном исследовании был обусловлен необходимостью использовать минимальное количество животных, привлеченных к эксперименту, которое в то же время должно быть достаточным для решения поставленной задачи (рекомендации по планированию экспериментов в Положении ARVO об использовании животных в офтальмологии и исследованиях зрения [36]). По этой же причине для ограничения необходимого количества проб мы не включали контралатеральный глаз в качестве контроля, используя для статистической обработки данные обоих глаз (24 глаза 12 кроликов). В рамках дизайна эксперимента оба глаза подвергались фотостимуляции и контролем служили исходные данные исследований, полученные до фотостимуляции. Статистический анализ параметров ЭРГ проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10 (Statsoft Inc, США). Для количественных переменных был проведен тест на нормальность. Учитывая, что распределение исследуемых величин было близко к нормальному, для определения влияния ФС на функцию сетчатки использовали t-критерий Стьюдента. Достоверность различий оценивали при критических пороговых значениях $p < 0,05$. Также, учитывая небольшой размер выборки (24 глаза), достоверность различий дополнительно определяли непараметрическими методами (U-критерий Манна — Уитни). Данные представлены в виде

$M \pm 1SD$ (среднее значение \pm стандартное отклонение), медианы и процентиля (Q_{25} и Q_{75}). При анализе данных ОКТ выполнен расчет $M \pm SD$, а в анализе данных биохимических исследований представлена ошибка средней ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оптическая когерентная томография сетчатки. Результаты показали отсутствие динамики показателей ОКТ сетчатки за весь период наблюдения, толщина сетчатки оставалась стабильной (рис. 2). До лечения общая толщина сетчатки кроликов в группе в среднем составляла $168,2 \pm 1,0$ мкм ($M \pm SD$). В дальнейшем на 7, 30 и 90-е сутки наблюдения ее среднее значение составило $168,8 \pm 2,6$, $166,5 \pm 3,7$ и $68,5 \pm 3,1$ мкм соответственно. Отмеченные небольшие колебания значений толщины сетчатки не были статистически значимыми и не выходили за пределы допустимой погрешности измерений прибора. Качественный анализ томограмм показал отсутствие патологических изменений в слоях сетчатки в течение всего периода наблюдения. Слои нейроэпителия визуализировались четко по всей длине. Дифференцировка слоев не нарушена.

Биохимические исследования содержания дофамина в слезе здоровых кроликов. Базовые (до эксперимента) значения дофамина в слезе здоровых кроликов составляли $13,01 \pm 0,20$ пг/мл ($M \pm m$). После курсов ФС продолжительностью неделя, месяц и 3 мес содержание дофамина составило в среднем $18,60 \pm 6,10$, $14,63 \pm 4,05$ и $16,98 \pm 4,24$ соответственно. На всех сроках наблюдения отсутствовали статистически значимые изменения содержания дофамина в слезе по сравнению с исходными значениями.

Электроретинография. Таблицы 1–5 включают результаты статистического анализа данных, полученных до и после курсов фрактальной фотостимуляции, длящихся 1, 4 и 12 нед. Отрицательного влияния фототерапии на амплитудные и временные параметры всех регистрируемых видов ЭРГ не выявлено. Амплитуда а-волны скотопической и фотопической ЭРГ не претерпела существенных изменений на всех сроках наблюдения, и ее значения в таблицах не приведены. Не обнаружено также существенных изменений пиковой латентности волн P50 и N95 транзистентной ПЭРГ при любой длительности ФС.

Параметрический и непараметрический статистический анализ показал общие закономерности реакции сетчатки на ФС, которые состояли в следующем. Амплитуды P50 и N95 пиков транзистентной ПЭРГ (табл. 1, рис. 3) и стационарной ПЭРГ (табл. 2, рис. 4) несколько возросли после месячного курса ФС. Однако эти изменения были незначительными или малозначимыми. Наибольшее увеличение ам-

плитуды было обнаружено для компонента N95 ПЭРГ для стимула 16° ($p < 0,05$).

Репрезентативные скотопические и фотопические ответы сетчатки кролика до и после курсов ФС показаны на рисунках 5 и 6. Амплитуда b-волны палочковой ЭРГ достоверно возросла после недельного ($p < 0,01$) и 4-недельного курсов ФС ($p < 0,001$) (табл. 3). В эти же сроки отмечено сокращение пиковой латентности b-волны палочковой ЭРГ ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ для 1-й и 4-й недель соответственно). После 12-недельного курса ФС амплитуда и пиковая латентность b-волны палочковой ЭРГ сохраняли исходные значения, зарегистрированные до фотостимуляции. Амплитуда b-волны темно-адаптированной ЭРГ в ответах на стандартный стимул (максимальная или смешанная ЭРГ), также как и в палочковой ЭРГ, увеличилась после недельного ($p < 0,05$) и 12-недельного курсов ($p < 0,01$) ФС.

Амплитуда волны b в свето-адаптированной (колбочковой) ЭРГ значительно возросла — почти на 20 % по сравнению с исходными значениями ($p < 0,01$) после 4 и 12 нед ФС (табл. 4, рис. 6), а также несколько сократилась ее пиковая латентность ($p < 0,05$). Выявлено увеличение амплитуды стандартной фотопической 30-Гц РЭРГ на всех сроках наблюдения: на 7 ($p < 0,01$), 30 и 90-е сутки ($p < 0,001$). Фотопические низкочастотные РЭРГ, зарегистрированные после 4-недельного курса ФС, показали возрастание амплитуды на всех частотах (табл. 5, рис. 7). Однако эти изменения были статистически значимыми только для РЭРГ на 8,3, 10 и 12 Гц, но не для ответа сетчатки на мелькания 24 Гц. Наиболее значимые изменения выявлены для РЭРГ на стимулы частотой 8,3 и 10 Гц ($p < 0,001$). Возрастание амплитуды РЭРГ на частоте 8,3 Гц отмечено уже после недельного курса ФС. Амплитуда РЭРГ на частотах 10 и 12 Гц оставалась повышенной через 90 дней эксперимента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оптическая когерентная томография сетчатки. В сетчатке кролика отсутствует макулярная область, однако имеется зрительная полоска (visual streak), зона с наибольшей плотностью фоторецепторов, которая расположена около 3 мм вентральнее диска зрительного нерва [42, 47]. Анатомический размер глаза кролика близок к человеческому глазу, что позволяет использовать прибор SD-OCT без дополнительных насадок. Исследование не требует анестезии лабораторных животных и позволяет анализировать динамику изменений сетчатки *in vivo* [48]. SD-OCT-исследование проводили для объективной оценки влияния ФС на архитектонику сетчатки и выявления тонких структурных изменений, если таковые имеются, или документации отсутствия негативных

Рис. 2. Томограммы сетчатки (ОКТ) кролика до (А) и после курсов фрактальной фотостимуляции продолжительностью неделя (Б), месяц (В) и 3 мес (Г). Качественный анализ томограмм не выявил патологических изменений в слоях сетчатки в течение всего периода наблюдения. Слои нейроэпителия визуализировались четко по всей длине; дифференцировка слоев не нарушена

Fig. 2. The OCT tomograms of the rabbit retina before (A) and after the courses of fractal photostimulation with duration 1 week (B), 1 month (B), and 3 months (Г). A qualitative analysis of the tomograms shows no pathological changes in the retinal layers during the entire observation period. The layers of the neuroepithelium were visualized clearly along the entire length; the differentiation of the layers was not impaired

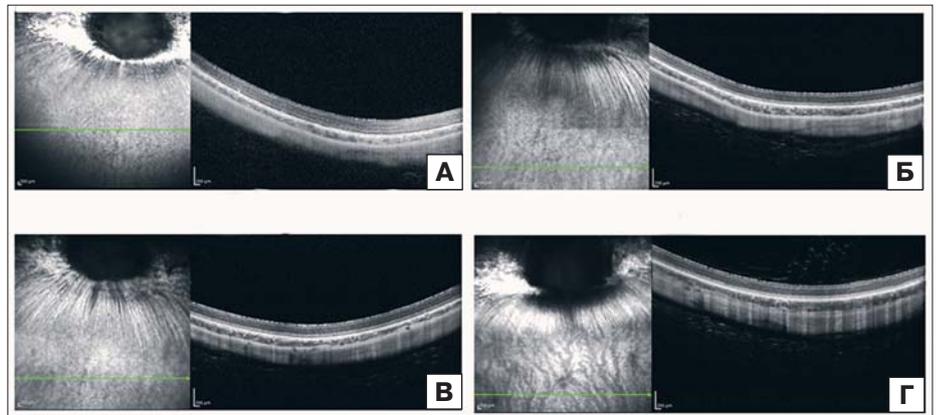


Таблица 1. Транзиентная паттерн-ЭРГ
Table 1. Transient pattern ERG

Курс, нед Course, weeks	M	t-тест Стьюдента Student's t-test	SD	Min	Max	Q25	Median	Q75	U-тест Манна — Уитни Mann — Whitney U-test
16°, P50 амплитуда, мкВ 16°, P50 amplitude, μV									
0	13,98		2,95	11,2	19,0	11,80	13,25	15,40	
1	12,77	p = 0,43	5,33	6,3	18,4	7,50	13,40	16,00	0,82
4	17,02	p = 0,20	3,22	12,3	20,5	14,80	17,00	20,50	*0,09
12	14,05	p = 0,98	3,65	9,4	18,3	11,70	14,25	16,40	1,00
16°, N95 амплитуда, мкВ 16°, N95 amplitude, μV									
0	10,47		6,36	6,2	23,1	6,80	8,25	10,20	
1	13,57	p = 0,29	4,33	7,7	18,3	10,00	14,30	16,80	0,18
4	18,07	p = 0,02	4,95	13,2	23,2	14,30	17,95	20,80	0,04
12	12,05	p = 0,63	2,70	9,5	15,6	10,20	12,45	13,95	0,17
0,8°, P50 амплитуда, мкВ 0,8°, P50 amplitude, μV									
0	6,20		1,33	5,1	7,6	5,20	5,80	6,70	
1	6,03	p = 0,86	2,08	2,8	8,9	4,80	6,30	7,10	1,00
4	7,15	p = 0,30	1,22	5,4	8,9	6,40	6,95	8,10	0,13
12	8,35	**p = 0,05	1,42	6,3	9,5	7,45	8,80	9,25	0,04
0,8°, N95 амплитуда, мкВ 0,8°, N95 amplitude, μV									
0	5,60		3,26	3	11,8	3,60	4,55	6,00	
1	4,30	p = 0,39	3,16	2,1	7,9	2,80	5,35	6,30	0,94
4	6,12	p = 0,73	1,42	4,4	7,7	4,70	6,20	7,50	0,31
12	7,15	p = 0,36	1,41	5,4	8,6	6,05	7,30	8,25	0,17
0,3°, P50 амплитуда, мкВ 0,3°, P50 amplitude, μV									
0	5,80		3,85	1,9	10,1	2,50	5,10	9,40	
1	6,30	p = 0,85	4,89	2,1	14,7	3,30	5,70	9,50	0,94
4	8,02	p = 0,33	2,40	4,4	11,1	6,90	7,90	9,95	0,24
12	4,93	p = 0,68	2,43	1,7	7,0	3,05	5,50	6,80	0,91
0,3°, N95 амплитуда, мкВ 0,3°, N95 amplitude, μV									
0	3,58		3,14	0,7	7,6	1,20	2,35	7,30	
1	5,03	p = 0,36	2,72	0,8	8,1	3,50	5,15	7,50	0,39
4	6,47	*p = 0,08	2,51	3,7	9,7	4,00	6,15	9,10	0,13
12	4,18	p = 0,74	2,13	1,0	5,5	3,00	5,10	5,35	0,91

Примечание. * — тенденция к увеличению амплитуды, ** — статистически значимо (p < 0.05). Здесь и в таблицах 2–5: M — среднее, SD — стандартное отклонение, Min — минимум, Max — максимум, Q25 — нижний квартиль, Median — медиана, Q75 — верхний квартиль.
Note. * — the tendency to the increase in the amplitude, ** — statistically significant (p < 0.05). Here and in the table 2–5: M — average value, SD — standard deviation, Min — minimum, Max — Maximum, Q25 — lower quartile, Q75 — upper quartile.



Рис. 3. Репрезентативные кривые транзиентной ПЭРГ в правом (I) и левом (II) глазах кролика № 11 до (А) и через неделю (Б), месяц (В) и 3 мес (Г) ФС. Размер стимула (сверху вниз): 16 (1, 2), 0,8 (3, 4), 0,3° (5, 6)
Fig. 3. Representative curves of the transient PERG in the right (I) and left (II) eyes of rabbit № 11 before (A) and after 1 week (Б), 1 month (В), and 3 months (Г) of the FS. Stimulus size (top to bottom): 16(1, 2), 0.8(3, 4), 0.3° (5, 6)

Таблица 2. Стационарная паттерн-ЭРГ
Table 2. Steady-state pattern ERG

Курс, нед Course, weeks	M	t-тест Стьюдента Student's t-test	SD	Min	Max	Q25	Median	Q75	U-тест Манна — Уитни Mann — Whitney U-test
Стационарная паттерн-ЭРГ, 16°, амплитуда, мкВ Steady-state pattern ERG, 16°, amplitude, μV									
0	11,27		2,78	7,1	15	10,20	10,85	13,60	
1	9,78	p = 0,29	2,49	6,1	12,5	8,10	10,05	11,90	0,48
4	13,65	*p = 0,10	2,04	9,7	15,2	13,50	14,30	14,90	0,24
12	12,13	p = 0,58	1,90	9,5	13,9	10,80	12,55	13,45	0,76
Стационарная паттерн-ЭРГ, 0,8°, амплитуда, мкВ Steady-state pattern ERG, 0,8°, amplitude, μV									
0	6,20		3,23	0,2	9,3	5,20	7,30	7,90	
1	7,23	p = 0,49	3,02	1,7	9,7	6,20	8,15	9,50	0,42
4	7,12	p = 0,54	1,33	5,6	8,9	5,90	7,10	8,10	0,82
12	7,75	p = 0,35	1,50	6,5	9,5	6,50	7,50	9,00	0,61
Стационарная паттерн-ЭРГ, 0,3°, амплитуда, мкВ Steady-state pattern ERG, 0,3°, amplitude, μV									
0	6,22		3,02	2,3	11,2	4,30	6,05	7,40	
1	6,12	p = 0,94	2,81	2,1	9,2	3,40	6,75	8,50	0,94
4	6,50	p = 0,84	1,35	5,4	8,8	5,50	5,95	7,40	0,94
12	6,18	p = 0,98	1,31	4,5	7,7	5,35	6,25	7,00	0,91

Примечание. * — тенденция к увеличению амплитуды.
Note. * — the tendency to the increase in the amplitude.

Рис. 4. Репрезентативные кривые стационарной ПЭРГ в правом (I) и левом (II) глазах кролика № 11 до (А) и через неделю (Б), месяц (В) и 3 мес (Г) исследования ФС. Размер стимула (сверху вниз): 16 (1, 2), 0,8 (3, 4), 0,3° (5, 6)

Fig. 4. Representative curves of the steady-state PERG in the right (I) and left (II) eyes of rabbit № 11 before (A) and after 1 week (Б), 1 month (В), and 3 months (Г) of the FS. Stimulus size (top to bottom): 16 (1, 2), 0,8 (3, 4), 0,3° (5, 6)

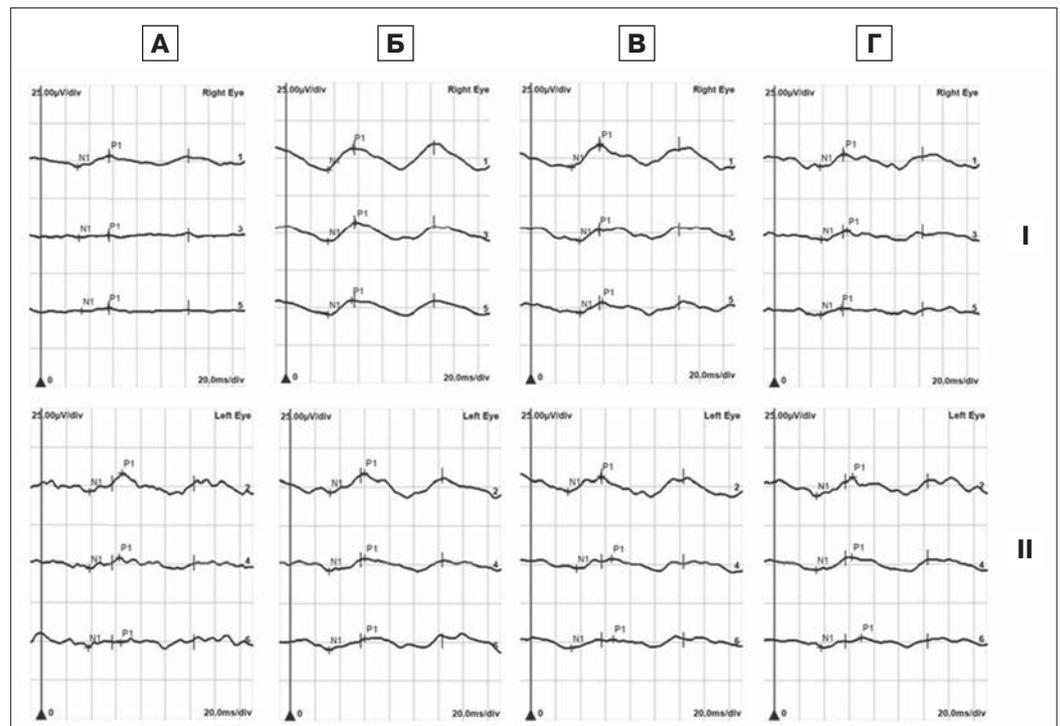


Таблица 3. Скотопическая ЭРГ полного поля (стандарт ISCEV)
Table 3. Dark-adapted full-field ERGs (ISCEV Standard)

Курс, нед Course, weeks	M	t-тест Стьюдента Student's t-test	SD	Min	Max	Q25	Median	Q75	U-тест Манна — Уитни Mann — Whitney U-test
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Скотопическая ЭРГ 0,01, b-волна, пиковая латентность, мс ERG scotopic 0.01, b-wave, peak latency, ms									
0	66,67		3,93	61,1	71,4	64,00	66,65	70,20	
1	58,35	***p = 0,00	5,65	54,0	65,9	54,00	55,50	65,20	***0,04
4	61,17	***p = 0,04	4,36	56,4	66,9	56,40	61,05	65,20	**0,06
12	68,28	p = 0,58	2,28	65,8	70,5	66,35	68,40	70,20	0,61

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Скотопическая ЭРГ 0,01, b-волна, амплитуда, мкВ ERG scotopic 0.01, b-wave, amplitude, μV									
0	171,64		9,66	156,4	180,8	169,70	172,40	178,90	
1	192,96	***p = 0,01	11,80	182,6	209,5	183,20	189,90	208,90	***0,01
4	199,27	***p = 0,00	10,78	190,8	215,7	191,00	194,05	210,00	***0,00
12	184,30	p = 0,09	9,54	179,0	198,6	179,30	179,80	189,30	0,11
Скотопическая ЭРГ 3,0, b-волна, пиковая латентность, мс ERG scotopic 3.0, b-wave, peak latency, ms									
0	40,78		2,16	38,20	43,4	39,30	40,20	43,20	
1	42,10	p = 0,07	4,35	36,82	45,6	37,90	41,15	44,60	0,24
4	39,40	p = 0,07	2,13	37,00	43,4	38,70	39,00	39,30	0,19
12	41,93	p = 0,08	2,11	40,00	44,1	40,40	40,85	43,55	0,10
Скотопическая ЭРГ 3,0, b-волна, амплитуда, мкВ ERG scotopic 3.0, b-wave, amplitude, μV									
0	185,22		9,61	175,9	199,7	178,10	183,00	189,40	
1	199,06	***p = 0,03	10,76	183,2	209,2	195,10	199,10	208,70	*0,10
4	189,64	p = 0,47	7,69	181,7	201,5	184,10	189,90	191,00	0,31
12	212,17	***p = 0,00	8,78	204,8	222,3	206,80	207,40	221,20	***0,04

Примечание. * — тенденция к увеличению амплитуды, ** — тенденция к уменьшению пиковой латентности, *** — статистически значимо ($p < 0,05$).

Note. * — the tendency to the increase in the amplitude, ** — the tendency to the decrease in the peak latency, *** — statistically significant ($p < 0.05$).

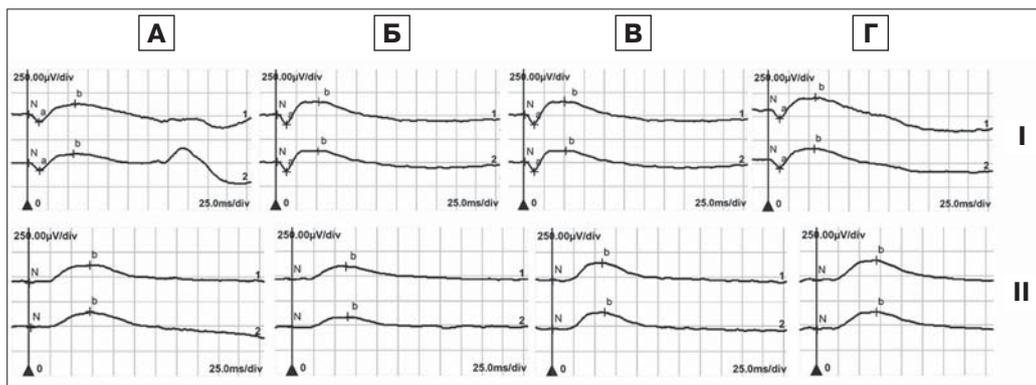


Рис. 5. Репрезентативные кривые палочковой ЭРГ 0,01 (I) и максимальной скотопической ЭРГ 3,0 (II) в правом (1) и левом (2) глазах кролика № 11 до (А) и через 1 (Б), 4 (В) и 12 нед (Г) ФС
Fig. 5. Representative curves of rod ERG 0.01 (I) and maximal scotopic ERG 3.0 (II) in the right (1) and left (2) eyes of rabbit № 11 before (A) and after 1 (B), 4 (V), and 12 weeks (Г) of FS

Таблица 4. Фотопическая ЭРГ полного поля (стандарт ISCEV)

Table 4. Light-adapted full-field ERGs (ISCEV Standard)

Курс, нед Course, weeks	M	t-тест Стьюдента Student's t-test	SD	Min	Max	Q25	Median	Q75	U-тест Манна — Уитни Mann — Whitney U-test
Фотопическая ЭРГ 3,0, b-волна, пиковая латентность, мс ERG photopic 3.0, b-wave, peak latency, ms									
0	30,33		1,34	28,4	31,7	29,10	30,70	31,40	
1	29,83	p = 0,33	0,45	29,4	30,5	29,40	29,75	30,20	0,48
4	29,23	**p = 0,04	0,46	28,5	29,9	29,10	29,25	29,40	0,24
12	29,13	**p = 0,04	0,90	28,2	29,9	28,35	29,20	29,70	0,17
Фотопическая ЭРГ 3,0, b-волна амплитуда, мкВ ERG photopic 3.0, b-wave, amplitude, μV									
0	100,48		8,55	89,3	111,3	94,80	103,50	103,50	
1	108,48	p = 0,20	5,13	105,0	116,1	105,50	106,35	111,45	*0,09
4	120,93	**p = 0,00	10,17	103,2	133	118,10	121,75	127,80	**0,03
12	119,90	**p = 0,00	10,71	110,9	129,5	112,50	123,50	129,30	*0,07
Фликер-ЭРГ, 30 Гц, амплитуда, мкВ Standard photopic flicker ERG, 30 Hz, amplitude, μV									
0	48,17		4,59	34,2	43,9	44,60	49,50	50,60	
1	62,75	** p = 0,00	8,23	53,6	72,8	56,45	62,30	69,05	**0,01
4	61,02	** p = 0,00	9,17	51,9	75,4	52,40	59,55	67,30	**0,01
12	59,80	** p = 0,00	7,77	51,7	67,5	53,20	60,00	66,40	**0,00

Примечание. * — тенденция к увеличению амплитуды, ** — статистически значимо ($p < 0,05$).

Note. * — the tendency to the increase in the amplitude, ** — statistically significant ($p < 0.05$).

Рис. 6. Репрезентативные кривые ЭРГ колбочек (I) и фликер-ЭРГ 30 Гц (II) в правом (1) и левом (2) глазах кролика № 11 до (А) и после 1 (Б), 4 (В) и 12 нед (Г) ФС

Fig. 6. Representative curves of cone ERG (I) and flicker 30-Hz ERG (II) in the right (1) and left (2) eyes of rabbit N11 before (A) and after 1 (B), 4 (B), and 12 weeks (Г) of FS



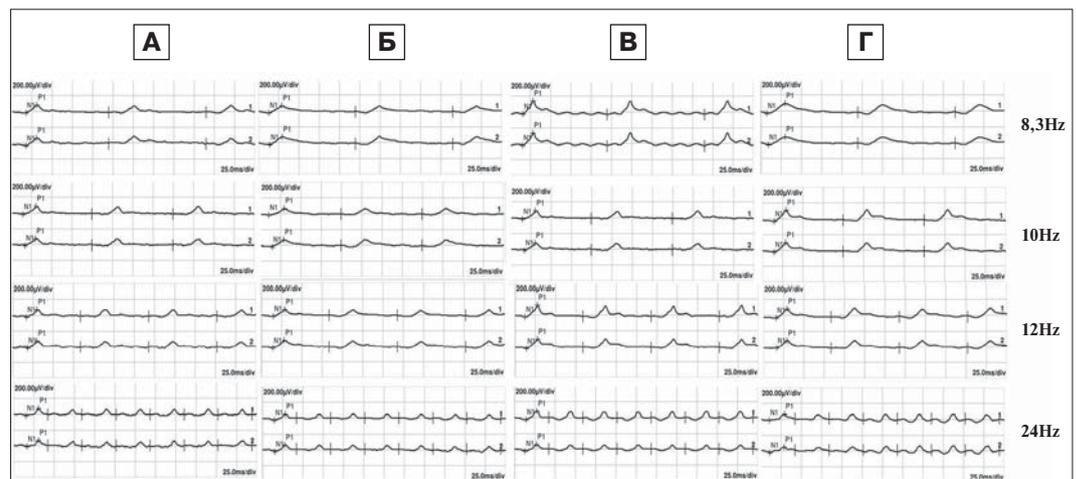
Таблица 5. Фликер-ЭРГ на разной частоте раздражителей
Table 5. Photopic flicker ERGs on different frequency of stimuli

Курс, нед Course, weeks	M	t-тест Стьюдента Student's t-test	SD	Min	Max	Q25	Median	Q75	U-тест Манна — Уитни Mann — Whitney U-test
Фликер-ЭРГ 8,3 Гц, амплитуда, мкВ Flicker ERG 8.3 Hz, amplitude, µV									
0	109,15		7,48	101,9	115,8	102,70	109,45	115,60	
1	150,48	**p = 0,00	2,10	148,7	153,5	149,15	149,85	151,80	**0,03
4	170,18	**p = 0,00	7,15	161,1	178,6	165,80	170,50	174,55	**0,02
12	108,33	p = 0,853	3,07	104,9	110,8	104,90	109,30	110,80	1,00
Фликер-ЭРГ 10 Гц, амплитуда, мкВ Flicker ERG 10 Hz, amplitude, µV									
0	98,95		7,75	92,3	107,3	92,35	98,10	105,55	
1	92,33	p = 0,24	5,84	87,7	98,9	87,70	90,40	98,90	0,23
4	139,26	**p = 0,00	7,84	128,0	148,0	137,40	137,60	145,30	**0,02
12	149,37	**p = 0,00	4,65	144,6	153,9	144,60	149,60	153,90	*0,06
Фликер-ЭРГ 12 Гц, амплитуда, мкВ Flicker ERG 12 Hz, amplitude, µV									
0	96,95		4,51	92,9	101,7	93,10	96,60	100,80	
1	104,55	p = 0,22	9,22	94,5	115,1	97,10	104,30	112,00	0,34
4	129,58	**p = 0,00	9,97	120,8	138,7	120,95	129,40	138,20	**0,03
12	125,33	**p = 0,00	8,68	119,4	135,3	119,40	121,30	135,30	*0,06
Фликер-ЭРГ 24 Гц, амплитуда, мкВ Flicker ERG 24 Hz, amplitude, µV									
0	82,08		7,98	72,8	92,2	76,70	81,65	87,45	
1	80,76	p = 0,81	9,71	64,7	90,7	80,70	83,10	84,60	0,90
4	95,23	**p = 0,04	7,07	86,3	101,0	89,55	96,80	100,90	*0,05
12	74,73	p = 0,26	6,41	69,3	81,8	69,30	73,10	81,80	0,40

Примечание. * — тенденция к увеличению амплитуды, ** — статистически значимо (p < 0,05).
Note. * — the tendency to the increase in the amplitude, ** — statistically significant (p < 0.05).

Рис. 7. Репрезентативные кривые низкочастотных мерцаний фликер-ЭРГ в правом (1) и левом (2) глазах кролика № 11 до (А) и после 1 (Б), 4 (В) и 12 нед (Г) ФС

Fig. 7. Representative curves of the low-frequency flicker ERGs in the right (1) and left (2) eyes of rabbit N11 before (A) and after 1 (B), 4 (B), and 12 weeks (Г) of FS



эффектов нового метода фотостимуляции. Настоящее исследование не выявило значимых анатомических изменений в сетчатке даже после 3-месячного курса ФС. Таким образом, подтверждено, что воздействие фрактальными световыми сигналами безопасно для структуры сетчатки и может использоваться в клинических исследованиях без вреда и опасности передозировки.

Влияние фрактальной оптической стимуляции на содержание дофамина в слезе. Слезная жидкость является доступным, неинвазивно получаемым материалом, часто используемым для диагностики нарушений обменных процессов при различных патологических состояниях органа зрения, затрагивающих тканевые структуры как переднего, так и заднего отдела глаза [49, 50]. Дофамин играет важную роль в регуляции различных физиологических процессов в глазу, так как в тканях глаза, с одной стороны, широко представлены дофаминергические нервные волокна, а с другой стороны, дофамин является предшественником нейромедиаторов симпатической нервной системы — адреналина и норадреналина, т. е. содержание дофамина влияет на состояние процессов в глазу, регулируемых симпатической нервной системой. Кроме того, дофамин участвует в ауторегуляции сосудов сетчатки, а также в регуляции передачи и обработке зрительного сигнала. Изменение содержания в глазу дофамина имеет место при местных и системных нейродегенеративных процессах. Поэтому своевременное обнаружение увеличения или уменьшения содержания катехоламинов в крови и тканях помогает ранней диагностике таких заболеваний и подбору адекватной терапии [51, 52].

Известно, что катехоламины участвуют в обеспечении нейропластичности ЦНС [53]. Для понимания условий применения фрактальной фотостимуляции с целью активации нейропластичности у животных с моделями ретиальной патологии и в клинике и изучения возможных механизмов терапевтического воздействия было необходимо в условиях эксперимента определить потенциальные негативные эффекты фрактальной фототерапии на здоровых глазах при длительных воздействиях.

В нашем эксперименте не выявлено влияния низкоинтенсивной ФС на местную дофаминергическую и симпатическую систему здорового глаза. Отсутствие изменения содержания дофамина в слезной жидкости при 3-месячном курсе ФС свидетельствует о том, что это воздействие не оказывает значимого влияния на дофаминергические процессы в глазу здорового животного. Дальнейшие исследования по влиянию ФС на ретиальную пластичность необходимо провести на животных моделях ретиальной патологии.

Электроретинография. Наши результаты показывают отсутствие негативных эффектов длительных курсов ФС на ЭРГ здоровых кроликов. С другой стороны, ФС значительно увеличивала амплитуды и сокращала пиковые латентности b-волн скотопической и фотопической ЭРГ, а также повышала амплитуды РЭРГ на всех частотах. Наиболее значительное увеличение амплитуды для фотопических низкочастотных ритмических ответов выявлено на мелькании 8,3, 10 и 12 Гц. Поскольку в низкочастотной РЭРГ преобладает вклад активности фоторецепторов [46], эти данные свидетельствуют о влиянии фотостимуляции на активность колбочек. Для РЭРГ с частотой 8,3 Гц эффект ФС появлялся уже после одной недели ФС, оставался статистически значимым через 30 сут и уменьшался при более длительном (3-месячном) курсе ФС. Такая же динамика обнаружена и для амплитуды и пикового времени палочковой b-волны.

Обнаруженные эффекты можно расценить как положительное влияние фрактальных мельканий на активность сет-

чатки, но следует отметить, что говорить о терапевтическом эффекте по результатам исследования на здоровой сетчатке преждевременно и необходимы последующие экспериментальные и клинические исследования влияния ФС при ретиальной патологии. Однако результаты, полученные в данном эксперименте, говорят о том, что для изучения механизмов воздействия на сетчатку фрактальной фототерапии на животных моделях и в клинике следует использовать, как наиболее перспективный, 4-недельный курс ФС. Более того, учитывая, что уже после первой недели ФС выявлено достоверное увеличение амплитуд РЭРГ на 8,3 и 30 Гц, альтернативой 30-дневному курсу в клинических исследованиях можно считать фрактальную терапию продолжительностью 1–2 нед.

Функциональную активность ганглиозных клеток сетчатки (ГСК) в работе оценивали по изменению транзientной и стационарной ПЭРГ. Наибольшая амплитуда ПЭРГ для здоровых глаз кроликов документирована для паттернов 16° , а меньшие амплитуды — для стимулов с угловыми размерами $0,8^\circ$ и $0,3^\circ$. Ответы ПЭРГ на крупные стимулы могут отражать активность широкополных ГСК. ON и OFF альфа-ГКС, описанные в сетчатке кролика, имеют большие сомы и широкие дендритные ветвления во внутреннем плексиформном слое [54, 55]. Плотность альфа-клеток имеет максимальное значение (около $55/\text{мм}^2$) в зрительной полоске [55]. Однако сетчатка кролика содержит различные типы ГКС, различающиеся по своей морфологии и физиологии [47]. Нами отмечено небольшое возрастание амплитуды ПЭРГ через месяц ФС в ответах сетчатки на паттерны всех размеров и, следовательно, влияние теоретически на все типы ГКС сетчатки кролика. Однако статистически значимый эффект обнаружен только для стимула 16° . Выявленные закономерности необходимо проверить на моделях патологии сетчатки, где ФС, в отличие от здоровой сетчатки, может показать другое воздействие на активность ретиальных нейронов.

Обоснование технологии и параметров фрактальной фотостимуляции. Визуальная внешняя среда во многом определяет зрительное восприятие, обработку зрительной информации и поведение человека, которые в ней формируются и функционируют [20, 56, 57]. Примечательно, что зрительная система человека эволюционировала, адаптируясь для обеспечения обработки изображений фракталов среднего диапазона, господствующих в природе. Исследования показывают, что естественные и искусственные геометрические фракталы имеют общий принцип эстетической привлекательности для наблюдателя, который зависит от визуальной сложности фракталов. Большинство людей предпочитают фрактальные изображения средней сложности [26, 57, 58]. D. Aks и J. Sprott [58] показали, что эстетически предпочтительной для многих людей является фрактальная размерность 1,3, которая согласуется с доминирующими фрактальными паттернами природы. С другой стороны, удивительно, что самая приятная музыка, по мнению многих слушателей, имеет фрактальную размерность, близкую к 1,4 [59]. Обработка зрительной информации у человека улучшается при просмотре фракталов со средними значениями D [22]. При этом отмечено, что фракталы с $D = 1,3$ индуцировали максимальное увеличение ответа ЭЭГ как в альфа-, так и в бета-диапазоне [24, 25]. Индивидуальные различия в зрительном восприятии фрактальных объектов могут зависеть от генетических факторов [60]. Некоторые расхождения в результатах исследований могут быть также связаны с тем, что эстетическое восприятие различно для точных и статистических фракталов [26].

Документировано, что природные и антропогенные геометрические фракталы, включая искусство и архитектуру, могут влиять на физиологическое состояние наблюдателя [26, 61, 62] и подавлять физиологический ответ на стресс [62]. Многочисленными исследованиями установлено, что в организме человека потеря фрактальной сложности различных анатомических структур и функциональной активности связана с патологией и старением [4–11]. Это также относится к сетчатке и зрительной системе и проявляется, например, в динамике нейронных разрядов в зрительной системе кошки [63, 64], в сложности ветвления сосудов сетчатки [65] и дендритов зрительной системы [66, 67]. Аберрантная ритмическая активность ГКС (периодический ритм вместо фрактальной динамики) развивается при массивной дегенерации фоторецепторов [68–70].

Предполагается, что объективно существующая связь между функциями головного мозга, включая зрительную систему, и пространственно-временной структурой зрительных и других сенсорных раздражителей окружающей среды влияет на человека на протяжении всей его жизни [14]. Зрительные сигналы с фрактальной структурой в стимуляционной терапии могут способствовать восстановлению зрительной системы и мозга за счет активации нейропластичности [13–15]. Представляется логичным использовать фрактальные сигналы для синхронизации ритмов физиологических колебаний для сохранения, поддержания и восстановления их здоровой сложной динамики. Динамические зрительные фракталы, включая фрактальное мелькание, могут служить основой для новых стратегий диагностики и лечения заболеваний головного мозга и сетчатки [13, 14, 71].

По данным литературы, наиболее перспективными для фрактальной стимулирующей фототерапии в клинике, в том числе в офтальмологии, могут быть сигналы со средней фрактальной размерностью от 1,3 до 1,5. В настоящем исследовании нами использовалась фрактальная размерность флуктуации яркости оптического сигнала, равная 1,4. Результаты показали активирующий эффект ФС на биоэлектрические ответы сетчатки, наиболее выраженный при продолжительности курса от 1 до 4 нед. Однако главным выводом данного исследования является то, что 3-месячный курс низкоинтенсивной ФС не оказывает негативного влияния на функцию и структуру сетчатки.

Можно ожидать, что терапия с использованием сигналов с фрактальной динамикой будет активировать адаптивную нейропластичность, повышая эффективность других методов зрительной реабилитации при дегенеративных заболеваниях зрительной системы и ЦНС. Терапевтические эффекты могут быть связаны с активацией синаптической и дендритной пластичности, включая усиление и формирование новых синаптических связей в соответствии с теорией D. Hebb [72], проращением нейронов и усложнением ветвления дендритов во внутренней сетчатке и латеральном колленчатом теле. D. Hebb рассматривал повышенную синаптическую эффективность после повторной стимуляции постсинаптической клетки пресинаптическим нейроном как объяснение синаптической пластичности и адаптации нейронов при обучении мозга: «Cells that fire together wire together» [73]. Ремоделирование нейронных связей является проявлением адаптивной нейропластичности. ФС может воздействовать на нейротрофические факторы и усиливать экспрессию генов, которые контролируют синтез белка и передачу сигналов нейронами, как это показано для электростимуляции [74]. Установлено, например, что транскорнеальная электростимуляция приводит к усилению освобождения нейротрофических факторов, ингибированию

синтеза провоспалительных цитокинов и усилению хорио-ретикулярной циркуляции. Отметим, что повышение ретикулярной активности, обнаруженное нами при ФС здоровых кроликов, еще недостаточно, чтобы говорить о терапевтических возможностях нового метода. Однако предполагается, что дальнейшие исследования на животных моделях выявят объективные признаки усиления адаптивной пластичности сетчатки, индуцированной ФС. Данное пилотное исследование позволяет рекомендовать диапазон длительности курса ФС от недели до месяца, который позволит избежать передозировки и в рамках которого врач при персонифицированном подходе может безопасно маневрировать количеством сеансов ФС для разных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые описано влияние ФС на функциональную активность сетчатки кролика. Длительная стимуляция низкоинтенсивными оптическими сигналами фрактальной динамики с D , равной 1,4, не оказывала отрицательного воздействия на функциональную активность и структуру здоровой сетчатки. Отмечены положительные эффекты ФС, которые включали сокращение пиковой латентности и увеличение амплитуды b -волны скотопической и фотопической ЭРГ и РЭРГ. Показана целесообразность использования в последующих исследованиях курсов ФС продолжительностью от 1 до 4 нед. Результаты исследования могут иметь клиническое значение для исключения передозировки и рекомендации оптимальных режимов ФС для терапии ретикулярной патологии в экспериментальных и клинических исследованиях.

Литература/References

1. *Serruya M.D., Kahana M.J.* Techniques and devices to restore cognition. *Behav. Brain Res.* 2008; 192 (2): 149. doi: 10.1016/j.bbr.2008.04.007
2. *Krawinkel L.A., Engel A.K., Hummel F.C.* Modulating pathological oscillations by rhythmic non-invasive brain stimulation — a therapeutic concept? *Front. Syst. Neurosci.* 2015; 9; Art 33. doi:10.3389/fnsys.2015.00033
3. *Sabel B.A., Flammer J., Merabet L.B.* Residual vision activation and the brain-vascular triad: dysregulation, plasticity and restoration in low vision and blindness — a review. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2018 36: 767–91. doi: 10.3233/RNN-180880
4. *Lipsitz L.A., Goldberger A.L.* Loss of “complexity” and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA.* 1992 Apr 1; 267 (13): 1806–9. PMID: 1482430.
5. *Hausdorff J.M., Peng C.K., Ladin Z., Wei J.Y., Goldberger A.L.* Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in stride interval of human gait. *J. Appl. Physiol.* 1995; 78: 349. doi: 10.1152/jappl.1995.78.1.349
6. *Hausdorff J.M., Mitchell S.L., Firtion R., et al.* Altered fractal dynamics of gait: reduced stride-interval correlations with aging and Huntington’s disease. *J Applied Physiol.* 1997; 82 (1): 262–9. doi: 10.1152/jappl.1997.82.1.262
7. *Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Hausdorff J.M., et al.* Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2002; 99: 2466–72. https://doi.org/10.1073/pnas.012579499
8. *Peng C.K., Mietus J.E., Liu Y., et al.* Quantifying fractal dynamics of human respiration: age and gender effects. *Ann Biomed Eng.* 2002; 30: 683–692. doi: 10.1114/1.1481053
9. *Dauwels J., Srinivasan K., Reddy M.R., et al.* Slowing and loss of complexity in Alzheimer’s EEG: Two sides of the same coin? *Int. J. Alzheimer Dis.* 2011; 2011, Art ID 539621. https://doi.org/10.4061/2011/539621
10. *Takahashi A.C., Porta A., Melo R.C., et al.* Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. *Intern. Emerg. Med.* 2012; 7: 229–35. doi: 10.1007/s11739-011-0512-z
11. *Sleimen-Malkoun R., Temprado J.J., Hong S.L.* Aging induced loss of complexity and dedifferentiation: consequences for coordination dynamics within and between brain, muscular and behavioral levels. *Front. Aging Neurosci.* 2014; 27; 6: 140. doi: 10.3389/fnagi.2014.00140
12. *Gilbert C.D., Li W.* Adult visual cortical plasticity. *Neuron.* 2012; 75 (2): 250–64. doi:10.1016/j.neuron.2012.06.030
13. *Zueva M.V.* Dynamic fractal flickering as a tool in research of non-linear dynamics of the evoked activity of a visual system and the possible basis for new diagnostics and treatment of neurodegenerative diseases of the retina and brain. *World Appl. Sci. J.* 2013; 27 (4): 462–8. doi: 10.5829/idosi.wasj.2013.27.04.13657

14. Zueva M.V. Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scale-invariance and fractal complexity of the visible world. *Front. Aging Neurosci.* 2015; 7: 135. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00135>
15. Зueva M.B. Технологии нелинейной стимуляции: роль в терапии заболеваний головного мозга и потенциал применения у здоровых лиц. *Физиология человека.* 2018; 44 (3): 62–73. doi:10.7868/S0131164618030074 [Zueva M.V. Technologies of nonlinear stimulation: role in the treatment of diseases of the brain and the potential applications in healthy individuals. *Human Physiology.* 2018; 44 (3): 289–99]. doi: 10.1134/S0362119718030180
16. Зueva M.B., Ковалевская М.А., Донкарева О.В. и др. Фрактальная фототерапия в нейропротекции глаукомы. *Офтальмология.* 2019; 16 (3): 317–28. [Zueva M.V., Kovalevskaya M.A., Donkareva O.V., et al. Fractal phototherapy in neuroprotection of glaucoma. *Ophthalmology in Russia.* 2019; 16 (3): 317–28 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-317-328>
17. Francardo V., Schmitz Y., Sulzer D., Cenci M.A. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2017; 298: 137–47. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.10.001>
18. Gidday J.M. Adaptive plasticity in the retina: Protection against acute injury and neurodegenerative disease by conditioning stimuli. *Cond. Med.* 2018; 1 (2): 85–97. PMID: 31423482
19. Мандельброт Б. Фрактальная геометрия природы (The Fractal Geometry of Nature). Перевод на русский язык. Москва: Институт компьютерных исследований; 2002. [Mandelbrot B. The fractal geometry of nature. Macmillan; 1983 (In Russian)].
20. Field D.J. Relationships between the statistics of natural images and the response properties of cortical cells. *J. Opt. Soc. Am.* 1987; 4: 2379–94.
21. Basingthwaite J.B., Liebovitch L.S., West B.J. *Fractal Physiology.* Oxford, N.Y.; 1994.
22. Field D.J., Brady N. Visual sensitivity, blur and the sources of variability in the amplitude spectra of natural scenes. *Vis Res.* 1997; 37: 3367–83. doi: 10.1016/S0042-6989(97)00181-8
23. *Crownover R.M. Introduction to Fractals and Chaos.* Jones and Bartlett Publishers: Boston—London, 1995.
24. Hagerhall C.M., Laike T., Küller M., et al. Human physiological benefits of viewing nature: EEG responses to exact and statistical fractal patterns. *Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci.* 2015; 19 (1): 1–12.
25. Hagerhall C.M., Laike T., Taylor R.P., et al. Investigation of EEG response to viewing fractal patterns. *Percept.* 2008; 37: 1488–94. doi: 10.1068/p5918
26. Taylor R.P., Spehar B., Wise J.A., et al. Perceptual and physiological responses to the visual complexity of fractal patterns. *Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci.* 2005; 9 (1): 89–114. doi: 10.1007/978-3-322-83487-4_4
27. *Belair J., Glass L., van der Heiden U., Milton J. Dynamical disease: mathematical analysis of human illness.* New York: American Institute of Physics Press, 1995.
28. *Beuter A., Glass L., Mackey M., Titcombe M.S. Nonlinear dynamics in physiology and medicine.* New York: Springer-Verlag, 2003.
29. *Namazi H., Kulish V., Akrami A. The analysis of the influence of fractal structure of stimuli on fractal dynamics in fixational eye movements and EEG signal.* *Scientific Res.* 2016; 6: 26639. <https://doi.org/10.1038/srep26639>
30. Sejdic E., Fu Y., Pak A., Fairley J.A., Chau T. The effects of rhythmic sensory cues on the temporal dynamics of human gait. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e43104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043104>
31. Hunt N., McGrath D., Stergiou N. The influence of auditory-motor coupling on fractal dynamics in human gait. *Sci. Rep.* 2014; 4: 5879. <https://doi.org/10.1038/srep05879>
32. Hove M.J., Suzuki K., Uchitomi H., Orimo S., Miyake Y. Interactive rhythmic auditory stimulation reinstates natural 1/f timing in gait of Parkinson's patients. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e32600. doi: 10.1371/journal.pone.0032600
33. Зueva M.B., Каранкевич А.И. Стимулятор сложноструктурированными оптическими сигналами и способ его использования. Евразийский Патент № 035247, 20.05.2020. [Zueva M.V., Karankevich A.I. Stimulator with complex-structured optical signals and method of its use. Eurasian Patent N 035247 B1 2020. Moscow: Eurasian Patent Organization (EAPO) Office (In Russian)].
34. Principles on Good Laboratory Practice. OECD series on principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring. No 1 Available 27 November 2021 at <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>
35. Srinivasan K., Tikoo K., Jena G.B. Good Laboratory Practice (GLP) Requirements for Preclinical Animal Studies, in the Book: Nagarajan P., Gudde R., Srinivasan R., eds. *Essentials of Laboratory Animal Science: Principles and Practices.* Springer, Singapore; 2021.
36. ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Visual Research. http://www.arvo.org/about_arvo/policies/statement_for_the_use_of_animals_in_ophthalmic_and_visual_research/; Accessed 30 Oct 2016
37. WS2812B Datasheet and Specifications (2016). Intelligent control LED integrated light source. WORLDSEMI CO., LIMITED, Jan, 2016, V1.0. Available 13 January 2022 at https://voltiq.ru/datasheets/WS2812B_datasheet_EN.pdf
38. Williams J. Frequency-specific effects of flicker on recognition memory. *Neuroscience.* 2001; 104: 283. doi: 10.1016/S0306-4522(00)00579-0
39. Williams J., Ramaswamy D., Oulhaj A. 10 Hz flicker improves recognition memory in older people. *BMC Neurosci.* 2006; 7 (5): 21. doi: 10.1186/1471-2202-7-21
40. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95. [SR 52.13330.2016 Natural and artificial lighting. Updated edition of SRR 23-05-95 (in Russian)]. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456054197>
41. Пьянкова С.Д. Фрактально-аналитические исследования в психологии: особенности восприятия самоподобных объектов. Психологические исследования. 2019; 9 (46): 12. [Pyankova S.D. Fractal analysis in psychology: perception of self-similar objects. *Psikhologicheskie issledovaniya.* 2016; 9 (46): 12 (in Russian)]. <http://psystudy.ru/index.php/eng/v9n46e/1278-pyankova46.html>
42. Famiglietti E.V., Sharpe S.J. Regional topography of rod and immunocytochemically characterized “blue” and “green” cone photoreceptors in rabbit retina. *Vis. Neurosci.* 1995; 12 (6), 1151–75. doi: 10.1017/S0952523800006799
43. McCulloch D.L., Marmor M.F., Brigell M.G., et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc. Ophthalmol.* 2015; 130 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>
44. Gjørloff K., Andréasson S., Ehinger B. Standardized full-field electroretinography in rabbits. *Doc. Ophthalmol.* 2004; 109 (2): 163–8. doi: 10.1007/s10633-004-3924-5
45. Bach M., Brigell M.G., Hawlina M., et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG). *Doc. Ophthalmol.* 2013; 126: 1–7. <https://doi.org/10.1007/s10633-012-9353-y>
46. Зueva M.B., Нероев В.В., Цапенко И.В. и др. Топографическая диагностика нарушений ретиальной функции при ретмаотенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот. Российский офтальмологический журнал. 2009; 1 (2): 18–23. [Zueva M.V., Neroyev V. V., Tsapenko I.V., et al. Topographic diagnosis of retinal dysfunction in case of rhegmatogenous retinal detachment by the method of flicker ERG of a wide range of frequencies. *Russian ophthalmological journal.* 2009; 1 (2): 18–23 (in Russian)].
47. Rockhill R.L., Daly F.J., MacNeil M.A., Brown S.P., Masland R.H. The diversity of ganglion cells in a mammalian retina. *J. Neurosci.* 2002; 22 (9), 3831–43. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-09-03831.2002
48. Muraoka Y., Ikeda H.O., Nakano N., Hangai M., Toda Y. Real-time imaging of rabbit retina with retinal degeneration by using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e36135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036135>
49. Чеснокова Н.Б. Клиническое значение биохимического исследования слезной жидкости. МРЖ. 1986; VIII (3): 7–11. [Chesnokova N.B. Clinical significance of the biochemical study of the tear fluid. *MRZH.* 1986; VIII (3): 7–11 (in Russian)].
50. Петрович Ю.А., Терехина Н.А. Биохимия слезы и ее изменение при патологии. Вопросы медицинской химии. 1990; 3: 13–9. [Petrovich Y.A., Terekhina N.A. Biochemistry of a tear and its change in pathology. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1990; 3: 13–9 (in Russian)].
51. Веселова И.А., Сергеева Е.А., Македонская М.И. и др. Методы определения маркеров нейромедиаторного обмена в целях клинической диагностики. Журнал аналитической химии. 2016; 71 (12): 1235–149. [Veselova I.A., Sergeeva E.A., Makedonskaya M.I., et al. *Journal of Analytical Chemistry.* 2016; 71 (12): 1155–68 (in Russian)].
52. Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Угрюмов М.В. Патология органа зрения как одно из проявлений болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (9): 124–31. [Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Ugrumov M.V. Ophthalmic disorders as a manifestation of Parkinson's disease. *J. Neurology and Psychiatry* named after Korsakov. 2017; 117 (9): 124–31 (in Russian)].
53. Marzo A., Bai J., Otani S. Neuroplasticity regulation by noradrenaline in mammalian brain. *Curr. Neuropharmacol.* 2009 Dec; 7 (4): 286–95. doi: 10.2174/157015909790031193
54. Peichl L. Alpha ganglion cells in mammalian retinae: common properties, species differences, and some comments on other ganglion cells. *Vis. Neurosci.* 1991; 7 (1–2): 155–69. doi: 10.1017/S0952523800011020
55. Famiglietti E.V. Class I and class II ganglion cells of rabbit retina: A structural basis for X and Y (brisk) cells. *J. Comp. Neurol.* 2004; 478: 323–346. <https://doi.org/10.1002/cne.20268>
56. Spehar B., Clifford C., Newell B., Taylor R.P. Universal aesthetic of fractals. *Computers & Graphics.* 2003; 27 (5): 813–20. [https://doi.org/10.1016/S0097-8493\(03\)00154-7](https://doi.org/10.1016/S0097-8493(03)00154-7)
57. Taylor R.P., Spehar B., von Donkelaar P., Hagerhall C.M. Perceptual and physiological responses to Jackson Pollock's fractals. *Front. Hum. Neurosci.* 2011; 5: 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00060>
58. Aks D., Sprott J. Quantifying aesthetic preference for chaotic patterns. *Empir. Stud. Arts.* 1996; 14 (1): 1–16. <https://doi.org/10.2190/6V31-7M9R-T9L5-CDG9>

59. Hazard C., Kimport C., Johnson D. Fractal Music. Research Project. 1998–1999. Available August 2015 at <http://www.tursiops.cc/fm> and January 2022 at <https://ru.scribd.com/document/309739163/Fractal-Music>
60. Pyankova S.D., Chertkova Y.D., Scobeyeva V.A., Chertkova E.R. Influence of genetic factors on perception of self-similar objects. *Psychol. Subculture Phenomenol. Contemp. Tendencies Dev.* 2019; doi:10.15405/epsbs.2019.07.69.
61. Taylor R.P. Reduction of physiological stress using fractal art and architecture. *Leonardo*. 2006; 39 (3): 245–51. doi:10.1162/leon.2006.39.3.245
62. Salingaros N.A. Fractal art and architecture reduce physiological stress. *J. Biourbanism*. 2012; 2: 11–28. https://patterns.architecture.net/system/files/jbu-ii-2012-2_nikos-a-salingaros.pdf
63. Teich M.C., Heneghan C., Lowen S.B., Ozaki T., Kaplan E. Fractal character of the neural spike train in the visual system of the cat. *J. Opt. Soc. Am. A*. 1997; 14 (3): 529–46. doi:10.1364/josaa.14.000529
64. Lowen S.B., Ozaki T., Kaplan E., Saleh B.E.A., Teich M.C. Fractal features of dark, maintained, and driven neural discharges in the cat visual system. *Methods*. 2001; 24: 377–94. doi: 10.1006/meth.2001.1207
65. Cheung N., Donaghue K.C., Liew G., et al. Quantitative assessment of early diabetic retinopathy using fractal analysis. *Diabetes Care*. 2009; 32 (1): 106–10. doi: 10.2337/dc08-1233
66. Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yücel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vis Res*. 2011; 51 (2): 243–50. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.08.003>
67. Liu M., Duggan J., Salt T.E., Cordeiro M.F. Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. *Exp. Eye Res*. 2011; 92: 244–50. doi: 10.1016/j.exer.2011.01.014
68. Strettoi E., Porciatti V., Falsini B., Pignatelli V., Rossi Ch. Morphological and functional abnormalities in the inner retina of the rd/rd mouse. *J. Neurosci*. 2002; 22 (13): 5492–504. doi:10.1523/jneurosci.22-13-05492.2002
69. Ivanova E., Yee C.W., Baldoni R., Sagdullaev B.T. Aberrant activity in retinal degeneration impairs central visual processing and relies on Cx36-containing gap junctions. *Exp. Eye Res*. 2016; 150: 81–9. doi: 10.1016/j.exer.2015.05.013
70. Zeck G. Aberrant activity in degenerated retinas revealed by electrical imaging. *Front. Cell Neurosci*. 2016; 10: 25. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00025>
71. Cheng W., Law P.K., Kwan H.C., Cheng R.S. Stimulation therapies and the relevance of fractal dynamics to the treatment of diseases. *Open J. Regenerative Medicine*. 2014; 3 (4): 73–94. doi:10.4236/ojrm.2014.34009
72. Hebb D.O. *The Organization of Behavior*. New York: Wiley & Sons, 1949. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(195007\)6:3<307::AID-JCLP2270060338>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-4679(195007)6:3<307::AID-JCLP2270060338>3.0.CO;2-K)
73. Löwel S., Singer W. Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. *Science*. 1992; 255 (5041): 209–12. doi: 10.1126/science.1372754
74. Sehic A., Guo Sh., Cho K.-S., et al. Electrical stimulation as a means for improving vision. *Am. J. Pathol*. 2016; 186:2783e2797. doi:10.1016/j.ajpath.2016.07.017

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — концепция исследования, финальное одобрение статьи; М.В. Зуева — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; Н.В. Нероева — анализ литературы, интерпретация результатов; Д.В. Фадеев, И.В. Цапенко, Т.Д. Охотимская, В.И. Котелин, Т.А. Павленко — сбор, обработка и анализ данных; Н.Б. Чеснокова — интерпретация результатов работы, редактирование статьи.

Author's contribution: V.V. Neroev — concept of the study, final approval of the article; M.V. Zueva — concept and design of the study, writing and editing of the article; N.V. Neroeva — literature analysis, interpretation of the results; D.V. Fadeev, I.V. Tsapenko, T.D. Okhotsimskaya, V.I. Kotelin, T.A. Pavlenko — data collection processing and analysis; N.B. Chesnokova — interpretation of the results, editing of the article.

Поступила: 21.03.2022. Переработана: 01.04.2022. Принята к печати: 05.04.2022

Originally received: 21.03.2022. Final revision: 01.04.2022. Accepted: 05.04.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Чернозрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID: 0000-0002-0161-5010

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, директор, ORCID: 0000-0002-8480-0894

Наталья Владимировна Нероева — канд. мед. наук, врач отдела патологии сетчатки, ORCID: 0000-0003-1038-2746

Денис Владимирович Фадеев — научный сотрудник научного экспериментальной центра, ORCID: 0000-0003-1858-2005

Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID ID: 0000-0002-0148-8517

Татьяна Дмитриевна Охотимская — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отделения патологии сетчатки, ORCID: 0000-0003-1121-4314

Владислав Игоревич Котелин — научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID: 0000-0003-4675-9648

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, руководитель отдела патофизиологии и биохимии, клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0001-8032-4248

Наталья Борисовна Чеснокова — д-р биол. наук, профессор, главный специалист отдела патофизиологии и биохимии, ORCID: 0000-0002-7856-8005

Для контактов: Марина Владимировна Зуева, visionlab@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Marina V. Zueva — Dr. Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID: 0000-0002-0161-5010

Vladimir V. Neroev — academician of the RAS, Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of pathology of the retina and optic nerve, director, ORCID: 0000-0002-8480-0894

Nataliya V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID: 0000-0003-1038-2746

Denis V. Fadeev — researcher, scientific experimental center, ORCID: 0000-0003-1858-2005

Irina V. Tsapenko — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID: 0000-0002-0148-8517

Tatiana D. Okhotsimskaya — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID: 0000-0003-1121-4314

Vladislav I. Kotelin — researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID: 0000-0003-4675-9648

Tatiana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathophysiology and biochemistry, clinical diagnostic laboratory, ORCID: 0000-0001-8032-4248

Natalya B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., professor, chief specialist, department of pathophysiology and biochemistry, ORCID: 0000-0002-7856-8005

Contact information: Marina V. Zueva, visionlab@yandex.ru