

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-165-172>



Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки.

Часть 2. Методы кондиционирующей терапии и проблемы максимизации пластичности сетчатки

Н.В. Нероева, М.В. Зуева , Л.А. Катаргина, В.И. Котелин, А.Н. Журавлева, И.В. Цапенко, Д.В. Фадеев

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

В первой части обзора [РОЖ, 2023; 16 (2): 160–2] обсуждались общие признаки и специфические особенности адаптивной и неадаптивной ретинальной пластичности, характеризующие такие заболевания, как глаукома, возрастная макулярная дегенерация, пигментный ретинит, диабетическая ретинопатия и ретинопатия недоношенных. В этой части обзора обсуждаются проблемы регенерации аксонов ганглиозных клеток сетчатки и анализируются терапевтические подходы, направленные на максимизацию пластичности и стимулирование репаративных способностей сетчатки. Обсуждаются защитные эффекты «кондиционирующих» стимулов в модифицирующем лечении заболеваний сетчатки. Представлены некоторые современные стратегии зрительной реабилитации, основанные на тренировках зрительной перцепции и зрительной фиксации с использованием систем с биологической обратной связью.

Ключевые слова: регенерация аксонов; ганглиозные клетки сетчатки; максимизация пластичности сетчатки; нейродегенеративные заболевания; модифицирующее лечение; кондиционирующие стимулы; методы зрительной реабилитации

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероева Н.В., Зуева М.В., Катаргина Л.А., Котелин В.И., Журавлева А.Н., Цапенко И.В., Фадеев Д.В. Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки. Часть 2. Методы кондиционирующей терапии и проблемы максимизации пластичности сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 165–72. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-165-172>

Modifying treatment of degenerative retinal diseases.

Part 2. Conditioning therapy techniques and the problem of maximizing retinal plasticity

Natalia V. Neroeva, Marina V. Zueva , Ludmila A. Katargina, Vladislav I. Kotelin, Anastasia N. Zhuravleva, Irina V. Tsapenko, Denis V. Fadeev

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

In the first part of the review [ROJ, 2023; 16 (2): 160–2], we discussed the common and specific features of adaptive and non-adaptive retinal plasticity characteristic of glaucoma, age-related macular degeneration, retinitis pigmentosa, diabetic retinopathy, and retinopathy of prematurity. The presented part of the review discusses the issues of axon regeneration of retinal ganglion cells and analyzes therapeutic approaches aimed at maximizing the plasticity and stimulating the reparative potential of the retina. The protective effects of "conditioning" stimuli in the modifying treatment of retinal diseases are considered. Some of the present-day visual rehabilitation strategies based on visual perception training and visual fixation training using biofeedback systems are reported.

Keywords: regeneration of axons; retinal ganglion cells; maximizing retinal plasticity; neurodegenerative diseases; modifying treatment; conditioning stimuli; visual rehabilitation techniques

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: the authors have no financial or property interest in any material or method presented.

For citation: Neroeva N.V., Zueva M.V., Katargina L.A., Kotelin V.I., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V., Fadeev D.V. Modifying treatment of degenerative retinal diseases. Part 2. Conditioning therapy techniques and the problem of maximizing retinal plasticity. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 165–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-165-172>

Проблемы регенерации аксонов ганглиозных клеток сетчатки. При нейродегенеративных заболеваниях, таких как глаукома и оптические нейропатии другой этиологии, и после травматического повреждения зрительного нерва ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) не способны регенерировать свои аксоны, что во многих случаях приводит к необратимой слепоте [1].

В недавнем обзоре Y. Sauve и F. Gaillard [2] обсуждены различные аспекты и проблемы зрительной реабилитации при травмах и заболеваниях зрительной системы. Важно, что в ранний период развития, перед миелинизацией аксонов, большинство нейронов ЦНС теряют способность к их регенерации [3]. В многочисленных экспериментальных исследованиях, посвященных восстановлению функциональной схемы нейронных соединений, определен ряд объективных ограничений зрительной регенерации, связанных, в частности, с установлением релевантного взаимодействия между регенерирующими аксонами или интеграцией трансплантата в сетчатку хозяина [4]. Другими проблемами являются обеспечение оптимальных условий (клеточного и молекулярного микроокружения) для направленного вставания аксонов [4, 5] и достижение достаточным количеством аксонов своих мишеней в мозге для восстановления функциональности зрительной системы и зрительных функций [6, 7]. Важной проблемой являются ранние неадаптивные пластические изменения, носящие деструктивный характер, которые включают потерю синапсов и дендритов, нарушение нейронных сетей и гибель клеток, управление которыми могло бы смягчить проявления нейродегенерации или повысить эффективность восстановления [2].

На конференции «Reconnecting neurons in the visual system» в Чикаго в 2015 г., обсуждавшей проблему регенерации зрительной системы, отмечены основные пробелы в наших знаниях и препятствия на пути восстановления функции зрительной системы при нейродегенеративных заболеваниях и травмах органа зрения [1]. Максимизация пластичности в зрительной системе взрослого человека как подход к зрительной реабилитации при патологии ГКС будет иметь клиническое значение даже при отсутствии регенерации аксонов ГКС и их функциональной реинтеграции в сетях мозга, так как позволит максимально использовать оставшиеся соединения ГКС для зрительной реабилитации [1]. С другой стороны, даже когда регенерация ГКС и их функциональная реинтеграция в мозг достигнуты, зависящая от опыта пластичность и активность зрительных цепей, как ответ на реиннервацию, будут крайне важны для

достижения максимального восстановления всех аспектов зрительных функций.

Сегодня хорошо изучены внутренне присущие ЦНС механизмы, регулирующие пластичность зрительной коры [8]. Активно изучаются различные способы манипулирования у взрослых окном пластичности головного мозга, характерным только для периода развития, с целью восстановления зрения [8]. Например, показано, что трансплантация эмбриональных тормозных интернейронов в зрелую зрительную кору мышей восстанавливает пластичность глазного доминирования [9].

Зрительный перекрест (*chiasma*) представляется преградой, блокирующей успешное вставание аксонов к своим мишеням, хотя некоторые авторы считают этот вывод спорным [10, 11]. С другой стороны, подкорковые зрительные области, такие как латеральное коллатеральное тело (ЛКТ) и переднее двуххолмие, также могут быть мишенями для регенеративной пластичности [12]. Фокусирование внимания на состоянии целевых для ГКС областей в мозге и способах их поддержания в функциональном состоянии во время дегенеративных и регенеративных процессов, как полагают, имеет решающее значение для максимизации пластичности и функционального восстановления [1].

В настоящее время хорошо документирована значительная дегенерация ЛКТ и зрительной коры у пациентов с глаукомой и другими дегенеративными состояниями сетчатки [13–15]. Возникающая на ранних стадиях некоторых заболеваний дегенерация нейронов в высших подкорковых и корковых зрительных центрах может способствовать общему прогрессированию заболевания на всех уровнях, включая сетчатку [13]. Это подчеркивает важность реакции пластичности ЛКТ и зрительной коры для повышения успешности стратегий, направленных на сохранение и восстановление зрения, и предотвращения развития изменений в сетчатке как в периферическом отделе зрительной системы.

Кроме того, при прогрессировании нейродегенеративной патологии сетчатки, например при глаукоме, ослабевает управляемая сетчаткой циркулярная функция, связанная также с расстройствами настроения и депрессией у пациентов [16]. Существенную пользу для пациента может принести даже небольшая регенерация нарушенных связей ГКС с супрахиазматическим ядром — областью мозга, не участвующей в формировании изображения [1].

Сегодня развиваются разноплановые стратегии нейро-реабилитации и зрительной реабилитации, включающие зрительные и когнитивные тренировки, различные подходы к

стимуляционной терапии, зрительное протезирование, оптогенетические и фармакологические методы для стимуляции нейронов, активации роста аксонов и образования синапсов, восстановления или ремоделирования поврежденных нейронных сетей. Опубликован успешный опыт применения оптогенетики для активации рецепторов, направляющих вращение аксонов [17]. С помощью оптогенетики планируется активировать или инактивировать определенные компоненты в патологически ремоделированной схеме нейронных контактов и вернуть сетчатке нормальную активность [18]. Несмотря на то, что кардинальное решение проблемы зрительной реабилитации с помощью существующих методов вряд ли является вопросом самого ближайшего будущего, все эти направления, несомненно, следует рассматривать перспективными, особенно принимая во внимание, что при нейродегенеративной патологии и травматических поражениях даже небольшая помощь мозгу и зрительной системе в виде частичной регенерации может способствовать улучшению функциональности и существенному повышению качества жизни пациента [19].

В предыдущей публикации (в первой части обзора), посвященной модифицирующему лечению в зрительной реабилитации, обсуждались проявления адаптивной и неадаптивной нейропластичности при дегенеративных заболеваниях сетчатки [15]. В данном обзоре мы уделяем внимание стратегиям максимизации нейропластичности, активно развиваемым в настоящее время и имеющим потенциал применения в зрительной реабилитации.

Кондиционирующие стимулы в модифицирующей терапии. Модифицирующее лечение заболеваний сетчатки, останавливающее или замедляющее прогрессирование дегенеративного процесса в сетчатке, включает ряд методов терапии, способствующих поддержке механизмов адаптивной пластичности в зрительной системе для усиления компенсаторных и регенеративных механизмов в ЦНС.

К модифицирующим болезнь методам лечения относятся так называемые кондиционирующие воздействия. В экспериментах на животных и клеточных культурах продемонстрирован защитный эффект кондиционирующих стимулов при острых повреждениях сетчатки и хронических заболеваниях [20]. В работах последних лет на моделях патологий сетчатки у животных описано влияние множества кондиционирующих стимулов, идентифицированы сигнальные медиаторы и пути в механизмах кондиционирования. Наиболее часто в качестве кондиционирующего стимула используют краткосрочный период неопасной ретинальной ишемии, который индуцирует устойчивость сетчатки к последующему повреждающему воздействию. Воздействие повреждающего циклического света и красного света также широко исследуется как прекодиционирующий сетчатку стимул, защищающий ее от более тяжелого фототоксического повреждения и повреждения, вызванного окислительным стрессом.

Стимул ишемического прекодиционирования (кратковременная неповреждающая ишемия) предотвращал гипоперфузию и приводил к полному сохранению структуры и функции сетчатки крыс после последующей тяжелой 60-минутной ишемии [21]. По данным гистологических и электрофизиологических исследований, у крыс происходило полное восстановление структуры и функции сетчатки в течение 72 ч в глазах с предварительным ишемическим кондиционированием. Эти авторы предполагают, что кратковременный период индуцированной ишемии активирует A1- и A2а-аденозиновые рецепторы, после чего следует повышение экспрессии, или активация протеинкиназы C (PKC), или

открытие АТФ-чувствительных калиевых каналов. РКС фосфорилирует некоторый (еще не описанный) белок, и в конечном итоге происходит изменение экспрессии генов, увеличение продукции защитных белков или уменьшение белков-киллеров [22].

С учетом механизмов воздействия кондиционирующие стимулы разделяют на «физиологические» для зрительной системы и «фармакологические», системные и локальные. Примеры системных физиологических стимулов, обуславливающих защиту при повреждении и заболеваниях сетчатки, включают однократное или прерывистое воздействие гипоксии и гипероксии, вдыхание различных газов (аргон, окись углерода, водород и сероводород), гипертермию и гипотермию, гамма-излучение, кратковременную одностороннюю окклюзию сонной артерии, физические упражнения, воздействие обогащенной среды и дистанционное кондиционирование (цит. по [20]). К локальным физиологическим стимулам с документированными эффектами относят транскорнеальную электростимуляцию, локальное гамма-излучение, гипотермию, фотобиомодуляцию и липополисахариды (ЛПС). С другой стороны, известно, что интравитреальное введение ЛПС у кошек оказывает повреждающее действие, индуцируя клинические, биохимические, функциональные и гистохимические изменения, характерные для естественно развивающегося увеита [23]. Таким образом, крайне важными вопросами являются способы и дозы кондиционирующего воздействия, а также адекватность трансляции результатов экспериментальных исследований в клинику.

К системным фармакологическим факторам, проявляющим кондиционирующий эффект для сетчатки, относят диазоксид — агонист АТФ-зависимых К-каналов, ингаляционный анестетик севофлуран, цинк, фактор, индуцируемый гипоксией-1α (HIF-1α), эритропоэтин и сульфорафан. Локальные фармакологические агенты, кондиционирующие сетчатку от повреждения, также включают диазоксид, фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), низкую дозу N-метил-D-аспартата (NMDA) и другие [20].

Важно отметить, что к локальным кондиционирующим факторам относят также среду из мезенхимальных стволовых клеток [24], особенно если культуральная среда получена из предварительно подвергнутых гипоксии мезенхимальных стволовых клеток.

Применение системных кондиционирующих стимулов связано с проявлением перекрестной толерантности гуморальных факторов, «кумулятивными» тканевыми эффектами. Перекрестной толерантностью называют защиту от одного типа травмы, вызванную воздействием другого типа раздражителя. Например, однократное или повторяющееся воздействие гипоксии, индуцируемой различными (перечисленными выше) факторами, может предотвратить ишемическую травму сетчатки. Более длительные виды кондиционирования, такие как обогащение окружающей среды, кетогенные диеты, прерывистое голодание, диеты с флавоноидами и физические упражнения, также защищают сетчатку от ишемии. Фототоксическое повреждение в экспериментах у животных ослаблялось кратковременной ишемией, гипоксией, гипероксией, тепловым стрессом, электростимуляцией, сверхэкспрессией HIF-1α, эритропоэтином, сульфорафаном, пируватом, физическими упражнениями.

Примером перекрестной толерантности с другими типами повреждения сетчатки, достигаемым при воздействии в эксперименте стимула стресса, совершенно отличного от самой травмы, является защита от глаукомных повреждений с помощью прерывистой гипоксии или ишемии, облучения, цинка, теплового стресса и диеты. К перекрестной толерант-

ности относится защита от диабетической ретинопатии (ДР) с помощью прерывистой кратковременной ишемии, физических упражнений и обогащения среды. Гибель ГКС после раздавливания или отрыва зрительного нерва ослабляется воздействием угарного газа и гипербарического кислорода (цит. по [20]).

Имеются существенные различия в условиях кондиционирования сетчатки и мозга с целью защиты их от острых травм или от хронических нейродегенеративных заболеваний. Большинство исследований по кондиционированию сетчатки выполняются на моделях быстроразвиваемого повреждения вследствие ишемического или фототоксического стресса, при котором многие клетки сетчатки претерпевают относительно быстрый апоптотический процесс гибели. В таких моделях используют краткосрочное предварительное кондиционирование к неопасной ишемии сетчатки или периоды неповреждающего действия видимого света, которые защищают от более тяжелого фототоксического повреждения и последствий окислительного стресса. Как правило, одиночного предкондиционирующего или посткондиционирующего стимула достаточно, чтобы запустить временный нейропротекторный ответ, который отменяет эти повреждения, если эти процедуры происходят незадолго до или вскоре после острой травмы.

Однако применение однократного предкондиционирования неэффективно для терапии хронических заболеваний, при которых гибель клеток развивается медленно и в течение длительного периода. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют в пользу того, что поддерживать адаптивный фенотип помогает многократно повторяющееся кратковременное кондиционирование [25], которое обеспечивает стратегию повышения устойчивости к более умеренной, но прогрессирующей гибели клеточных популяций сетчатки при таких заболеваниях, как глаукома, ДР и пигментный ретинит (ПР). Показано, например, что прерывистая гипоксия, применяемая до [26] или после [27] повышения внутриглазного давления на мышиной модели глаукомы, может обеспечивать защиту сомы и аксонов ГКС, так же как и прерывистая ишемия на крысиной модели глаукомы [28]. Кратковременная прерывистая ишемия оказалась также эффективной для предотвращения функциональной гибели сетчатки при диабете [29]. Интересно, что похожий эффект получен с помощью прерывистых физических упражнений при диабете [30], а также у мышей *rd10* с моделью наследственной дегенерации сетчатки [31].

В подавляющем большинстве исследований по кондиционированию сетчатки использовался предкондиционирующий подход к индукции врожденных механизмов нейропротекции. Однако посткондиционирование, как показано в экспериментальных работах, также может стимулировать врожденные адаптивные реакции [32]. При хронических заболеваниях сетчатки посткондиционирование часто принимает форму длительной серии повторяющихся кондиционирующих стимулов, проводимых во время прогрессирования заболевания. В такой ситуации при защите от прогрессирования кондиционирующий стимул выступает уже как предкондиционирующий [25]. Эти исследования подтверждают актуальность дальнейшего изучения возможностей повышения врожденной устойчивости к хроническим заболеваниям и замедления дегенерации сетчатки.

Следует обратить специальное внимание на такой системный физиологический стимул, как дистанционное кондиционирование. В случае кратковременных обратимых эпизодов ишемии с реперфузией в одном сосудистом русле, ткани или органе при дистанционном ишемическом конди-

ционировании создается глобальный защитный фенотип, и отдаленные ткани и органы становятся устойчивыми к повреждению ишемией-реперфузией [33]. У крыс-альбиносов Sprague-Dawley, выращенных в циклическом свете при низкой освещенности, индуцировали кратковременную (2–5 мин) ишемию в задней конечности. Сразу после индукции ишемии крыс подвергали воздействию яркого непрерывного света (1000 люкс) в течение 24 ч для моделирования светового повреждения сетчатки и регистрировали ЭРГ на диффузные вспышки света, оценивали структуру сетчатки, выживаемость фоторецепторов и определяли экспрессию нейротрофического фактора мозга (BDNF) [34]. Экспозиция к яркому свету уменьшала амплитуду а- и b-волн ЭРГ, усиливала экспрессию глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) клетками Мюллера, увеличивала количество гибнущих фоторецепторов и уменьшала количество выживших фоторецепторов. Дистанционное ишемическое предкондиционирование смягчало все эти вызванные ярким светом последствия. Защитный эффект связывают с повышенной экспрессией в сетчатке BDNF.

Таким образом, различные кондиционирующие стимулы запускают адаптивные реакции в сетчатке, которые могут обеспечивать значительную устойчивость к острым ишемическим и фототоксическим повреждениям, а также к хроническим повреждениям сетчатки, связанным с такими заболеваниями, как глаукома, диабет и другие.

Стратегии зрительной реабилитации. Как известно, основными причинами слабости зрения являются глаукома, возрастная макулярная дегенерация (ВМД), помутнение роговицы и ДР. Нарушения зрения затрагивают в основном пожилых людей, они наблюдаются более чем у 80% лиц в возрасте 60 лет и старше [35]. Зрительная реабилитация не ограничивается релевантным уходом, но включает широкий комплекс лечебных мероприятий, направленных на повышение социализации и качества жизни пациентов со слабостью зрения. Основные стратегии зрительной реабилитации разделяют на компенсационную, заместительную и восстановительную (реституционную) терапию. В восстановительной терапии используют различные подходы медикаментозной и немедикаментозной зрительной реабилитации. Сегодня активно развивается несколько инновационных направлений: зрительное протезирование, 3D-печать, клеточная терапия, применение стволовых клеток, генная терапия и оптогенетика (см. обзоры [36, 37]). При ВМД с географической атрофией некоторые клеточные методы лечения направлены на восстановление ретинального пигментного эпителия (РПЭ), поддерживающего метаболизм и функции фоторецепторов для предотвращения их полной потери. Для лечения глаукомы описан потенциал трансплантации ГКС, полученных из эмбриональных стволовых клеток человека (hESCs) [38] и мужских зародышевых стволовых клеток [39]. Показана положительная роль индуцированных плюрипотентных стволовых клеток для выживания пересаженных ГКС [40].

Стратегия генного редактирования имеет целью исправление лежащих в основе заболевания генетических дефектов. Исследования показывают, что генная заместительная терапия может замедлить прогрессирование дегенерации сетчатки и на ранних стадиях заболевания восстановить зрительные функции [37, 41, 42].

Оптогенетика — генетический метод активации или ингибирования светом отдельных нейронов [43–46]. Оптогенетика позволяет регулировать активность нейронов сетчатки с помощью экзогенной экспрессии светочувствительных ретинальных белков, чьи гены направленно доставляются в конкретные клетки. В качестве вируса-носителя для

доставки гена в клетки сетчатки и мозга используют адено-ассоциированный вирус; необходимы также специфичные промоторы, узнающие именно ту клетку, в которую следует доставить ген [44].

В недалеком будущем может стать возможной 3D-печать ретиальной ткани для ее трансплантации в пораженную сетчатку, хотя сегодня серьезным препятствием для методов 3D-печати является обеспечение жизнеспособности клеток и функциональности ретиальной ткани. В. Lorber и соавт. [47], R.D. Larochelle и соавт. [48] показали, что ГКС и глиальные клетки взрослых крыс могут быть напечатаны с использованием пьезоструйной технологии. Однако отпечатанные ГКС осаждались в виде монослоя в культуре или поверх отпечатанных ретиальных глиальных клеток, в то время как для обеспечения функциональности отпечатанной сетчатки ее необходимо трансформировать в сложную трехмерную клеточную структуру.

Зрительные протезы могут частично восстановить зрительные функции у пациентов с необратимой потерей зрения, которую невозможно восстановить иным способом. В недавней публикации [49] дан обзор современных оптоэлектронных устройств зрительного протезирования, имеющих опыт клинических испытаний. Эти приборы могут преобразовывать визуальные сигналы в электрические и электрические стимулы — в зрительные сигналы и предназначены для зрительной реабилитации пациентов с тяжелыми заболеваниями сетчатки с массивным поражением фоторецепторов, такими как ПР и прогрессирующая ВМД с географической атрофией. Сегодня получены некоторые обнадеживающие результаты применения эпиретинальных имплантов (таких, как Argus II Implant, Intelligent Retinal Implant System (IRIS II), OptoEpiRet), субретинальных имплантов (Alpha IMS / AMS и PRIMA — Photovoltaic Retinal Prosthesis) и супрахориоидальных имплантов (Bionic Vision Australia). Изучается их эффективность и безопасность при долгосрочном применении, технические решения совершенствуются для повышения остроты зрения пациента. Большинство оптоэлектронных устройств полагается на то, что имеется определенная степень сохранности функции нейронов внутренней сетчатки и прежде всего ГКС, чтобы обеспечить передачу сигналов по зрительному нерву в мозг. Поэтому потеря зрения вследствие оптических нейропатий, включая глаукомную нейропатию, а также поражение внутренней сетчатки при окклюзии артерии сетчатки не являются показанием для использования этих устройств. Предполагается, что в этих случаях перспективными смогут быть кортикальные импланты [50]. В настоящее время эти методы находятся на различных стадиях разработки, но, несмотря на достигнутые успехи, имеется ряд серьезных проблем, требующих разрешения. К ним относятся проблема оптимизации различных параметров стимуляции, проблемы биосовместимости, пространственно-временного разрешения получаемого зрительного образа, а также минимизации затрат для возможности широкого применения этих методов.

Развивающиеся методы зрительной реабилитации, основанные на нейропластичности. Многочисленные компьютерные обучающие программы включают повторяющиеся сеансы тренировок зрительной перцепции с предъявлением наблюдателю стимулов в области слепой зоны и на границе слепой и интактной зон при выполнении им задачи идентификации нужного сигнала или различий между сигналами и слежения за перемещающимися стимулами. Компенсационная терапия включает многократное и длительное (в течение нескольких недель) обучение пациентов эффективному анализируанию зрительной информации, например оп-

тимизации скоординированных саккадических движений глаз [51, 52]. Сообщалось, что у пациентов, проходивших реабилитацию по программе NeuroEyeCoach, в среднем на 87% сократилось время зрительного поиска и на 80% — количество ошибок [20].

В компьютерных обучающих программах для зрительной реабилитации используют методы дополненной реальности и виртуальной реальности (AR/VR). L. Dehn и соавт. [53] в исследовании 20 пациентов с гемипарезом, перенесших инсульт, и группы контроля соответствующего возраста показали, что когнитивная тренировка в условиях VR (выполнение задач в виртуальном супермаркете) улучшает пространственную зрительную память, уменьшает дефекты поля зрения и симптомы депрессии. Эти результаты подтверждают перспективность использования методов зрительной реабилитации в условиях AR/VR, хотя требуется дальнейшее изучение механизмов полученных эффектов и оптимальных условий когнитивной тренировки, а также дальнейшие рандомизированные клинические испытания.

При гомонимных дефектах поля зрения для зрительной реабилитации наиболее часто применяют методы компенсации и заместительной терапии, которые позволяют пациентам лучше использовать оставшееся сохранным зрение. В то же время результаты клинических исследований говорят, что можно частично восстановить светоощущение после интенсивных тренировок зрительной перцепции на границе слепого участка и интактного поля зрения, т. е. в области относительной слепоты — зоне остаточного зрения. J. Zihl и D. von Cramon [54] впервые обратили внимание на то, что поражение ЦНС не всегда приводит к необратимой потере функции и можно повысить чувствительность нейронных сетей повторяющейся зрительной стимуляцией в зоне остаточной функции. Эти авторы впервые представили доказательства того, что у пациентов с постинсультными постхиазмальными дефектами зрения тренировки на границе слепой зоны могут расширить область остаточного зрения. Тренировка зрительной перцепции у пациентов с гомонимными дефектами поля зрения приводила к улучшению контрастной чувствительности и увеличению размера поля зрения. Примечательно, что хотя тренировалась только контрастная чувствительность, у этих пациентов еще обнаружено улучшение остроты зрения, критической частоты слияния мельканий и цветовосприятия, указывающее на взаимосвязь этих функций. В данном пионерском исследовании терапевтический эффект наблюдался только в период тренировок, т. е. не происходило спонтанного восстановления зрительных функций между тренировками или в отдаленный период после окончания курса восстановительной терапии. Еще один важный вывод, сделанный в этой работе, состоит в том, что существует межглазной перенос эффекта, указывающий на центральный характер улучшения зрительных функций.

В дальнейшем В. Sabel и Е. Kasten развили идеи J. Zihl и D. von Cramon [54], выдвинув теорию активации остаточного зрения [55, 56]. Данная научная группа предложила ряд компьютеризированных методов (NovaVision) для терапии пациентов с церебральной слепотой, с помощью которых документировалось улучшение зрительных функций и уменьшение дефектов поля зрения пациентов с последствиями тяжелых травм и инсультов головного мозга [55–57]. Программы включают зрительную стимуляцию на границе слепоты и интактного поля зрения для активизации нейронов «переходной зоны» с частично функционально сохранными нейронами. Повторяющаяся зрительная стимуляция (метод, названный Visual Restitution Therapy — VRT) приводила к расширению поля зрения на 5% у 95% пациентов. Приме-

нение VRT у больных глаукомой приводило к повышению светочувствительности, но положительный эффект выявлялся только с помощью периметрии с высоким разрешением и отсутствовал при использовании стандартных методов периметрии [58]. VRT-тренировки вызывали сокращение времени реакции и улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (HRQL), но не качества жизни, связанного со зрением (VRQL).

Системы тренировок зрения с биологической обратной связью. Для зрительной реабилитации больных с дегенеративными заболеваниями макулярной области, для которых сегодня не существует эффективных методов терапии, таких как прогрессирующая ВМД с географической атрофией, показан положительный эффект перцептуального обучения и других методов, основанных на нейропластичности и направленных на реорганизацию нейронных связей в первичной зрительной коре [59–61]. Использование зрительных тренировок показало тенденцию к улучшению остроты зрения и стабильности фиксации, улучшению эксцентрического зрения у пациентов с потерей центрального зрения, что сопровождалось также умеренным изменением BOLD-ответа в первичной зрительной коре при проведении функциональной магнитной резонансной томографии (fMRI) [60].

К методам зрительной реабилитации, основанным на нейропластичности зрительной системы при патологии макулярной области сетчатки, относятся также стратегии реабилитации на основе биологической обратной связи (biofeedback), использующие микропериметр и анализ зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) в реальном времени. Пациенты с макулярной патологией, имеющие низкую остроту зрения и нестабильную фиксацию, для компенсации потери центрального зрения используют экстрафовеальные области сетчатки — предпочтительные локусы сетчатки (PRL). Применение микропериметра с системой обратной связи у больных ВМД с эксцентричной фиксацией (10 сеансов по 10 мин) привело к улучшению стабильности фиксации и способности к чтению [62]. В последующих исследованиях у пациентов с макулярной патологией было подтверждено повышение чувствительности в зоне макулы и стабильности фиксации со сдвигом PRL от фовеа и улучшением остроты зрения [63–66].

Другая программа зрительных тренировок, использующая микропериметр (с акустической обратной связью), основана на регистрации ЗВП. Показано, что этот метод способствует перемещению PRL от патологически измененной макулярной области к соседней интактной парацентральной области сетчатки с сопутствующим ремоделированием первичной зрительной коры [67]. Документирована эффективность основанной на ЗВП тренировочной системы акустической обратной связи для улучшения зрительных функций у пациентов с амблиопией, тяжелым травматическим повреждением мозга и ВМД [67]. Показано, что обе стратегии реабилитации перспективны в качестве методов зрительной восстановительной терапии у больных с макулярной патологией, но необходимы их дальнейшие детальные клинические испытания на больших когортах больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При нейродегенеративных заболеваниях сетчатки разной этиологии ГКС не способны регенерировать свои аксоны, что во многих случаях приводит к необратимой слепоте. Нейропластичность — свойство, внутренне присущее всей ЦНС, включая зрительную систему и сетчатку. Однако при дегенеративных заболеваниях ослабляется потенциал адаптивной пластичности сетчатки и способность

к восстановлению нарушенной структуры и функции. Для улучшения зрения пациентов и качества их жизни в стратегиях зрительной реабилитации применяют терапевтические подходы, направленные на максимизацию пластичности и стимулирование репаративных возможностей сетчатки. Специальное внимание в данном обзоре уделяется возможностям «кондиционирующей» медицины в офтальмологии, методов стимуляции зрительных функций на границе слепой зоны поля зрения и тренировок зрительной фиксации с использованием систем с биологической обратной связью. В следующем аналитическом обзоре будут рассмотрены стратегии, направленные на максимизацию пластичности и основанные на различных подходах стимуляционной терапии, а также их потенциал в зрительной реабилитации.

Литература/References

1. Crair MC, Mason CA. Reconnecting eye to brain. *J Neurosci.* 2016; 36 (42): 10707–22. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1711-16.2016
2. Sauv  Y, Gaillard F. Regeneration in the visual system of adult mammals. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [updated 2007 Jun 21]. PMID: 21413374
3. Chen DF, Jhaveri S, Schneider GE. Intrinsic changes in developing retinal neurons result in regenerative failure of their axons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92 (16): 7287–91. doi: 10.1073/pnas.92.16.7287
4. Vidal-Sanz M, Bray GM, Villegas-Perez MP, Thanos S, Aguayo AJ. Axonal regeneration and synapse formation in the superior colliculus by retinal ganglion cells in the adult rat. *J Neurosci.* 1987; 7: 2894–909. doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-09-02894.1987
5. Aguayo AJ, Rasminsky M, Bray GM, et al. Degenerative and regenerative responses of injured neurons in the central nervous system of adult mammals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1991; 331: 337–43. doi: 10.1098/rstb.1991.0025
6. Keirstead SA, Rasminsky M, Fukuda Y, et al. Electrophysiologic responses in hamster superior colliculus evoked by regenerating retinal axons. *Science.* 1989; 246: 255–7. doi:10.1126/science.2799387
7. Sauv  Y, Sawai H, Rasminsky M. Functional synaptic connections made by regenerated retinal ganglion cell axons in the superior colliculus of adult hamsters. *J Neurosci.* 1995; 15: 665–75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-01-00665.1995
8. Espinosa JS, Stryker MP. Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron.* 2012; 75: 230–249. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.009
9. Davis MF, Figueroa Velez DX, Guevarra RP, et al. Inhibitory neuron transplantation into adult visual cortex creates a new critical period that rescues impaired vision. *Neuron.* 2015; 86: 1055–66. doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.062
10. Diekmann H, Leibinger M, Fischer D. Do growth-stimulated retinal ganglion cell axons find their central targets after optic nerve injury? New insights by three-dimensional imaging of the visual pathway. *Exp. Neurol.* 2013; 248: 254–7. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.06.021
11. Venugopalan P, Wang Y, Nguyen T, et al. Transplanted neurons integrate into adult retinas and respond to light. *Nat Commun.* 2016; 7: 1047. doi: 10.1038/ncomms10472
12. Hooks B, Chen C. Critical periods in the visual system: changing views for a model of experience-dependent plasticity. *Neuron.* 2007; 56: 312–26. doi: 10.1016/j.neuron.2007.10.003
13. Y cel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22: 465–81. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00026-0
14. Prins D, Hanekamp S, Cornelissen FW. Structural brain MRI studies in eye diseases: are they clinically relevant? A review of current findings. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94: 113–21. doi: 10.1111/aos.12825
15. Зуева М.В., Нероева Н.В., Катаргина Л.А. и др. Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки. Часть 1. Адаптивная и неадаптивная пластичность сетчатки. *Российский офтальмологический журнал.* 2023; 16 (2): 160–2 [Zueva M.V., Neroeva N.V., Katargina L.A., et al. Modifying treatment of degenerative retinal diseases. Part 1: Adaptive and non-adaptive retinal plasticity. *Russian ophthalmological journal.* 2023; 16 (2): 160–2 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-2-160-165
16. LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci.* 2014; 15: 443–54. doi: 10.1038/nrn3743
17. Endo M, Hattori M, Toriyabe H, et al. Optogenetic activation of axon guidance receptors controls direction. *Sci Rep.* 2016; 36 (42): 10707–22. doi: 10.1038/srep23976

18. Nirenberg S, Pandarinath C. Retinal prosthetic strategy with the capacity to restore normal vision. *Proc Nat Acad Sci. USA.* 2012; 109: 15012–7. doi: 10.1073/pnas.1207035109
19. Yan B, Vakulenko M, Min SH, Hauswirth WW, Nirenberg S. Maintaining ocular safety with light exposure, focusing on devices for optogenetic stimulation. *Vision Res.* 2016; 121: 57–71. doi: 10.1016/j.visres.2016.01.006
20. Gidday JM. Adaptive plasticity in the retina: Protection against acute injury and neurodegenerative disease by conditioning stimuli. *Conditioning Medicine.* 2018; 1: 85–97. PMID: 31423482.
21. Roth S, Li B, Rosenbaum PS, et al. Preconditioning provides complete protection against retinal ischemic injury in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39: 775–85. PMID: 9538885.
22. Roth S. Endogenous neuroprotection in the retina. *Brain Res Bull.* 2004; 62: 461–6. doi: 10.1016/j.brainresbull.2003.07.006
23. Del Sole MJ, Sande PH, Felipe AE, et al. Characterization of uveitis induced by use of a single intravitreal injection of bacterial lipopolysaccharide in cats. *Am J Vet Res.* 2008; 69 (11): 1487–95. doi: 10.2460/ajvr.69.11.1487
24. Dreixler JC, Poston JN, Balyasnikova I, et al. Delayed administration of bone marrow mesenchymal stem cell conditioned medium significantly improves outcome after retinal ischemia in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55: 3785–96. doi: 10.1167/jovs.13-11683
25. Gidday JM. Extending injury- and disease-resistant CNS phenotypes by repetitive epigenetics conditioning. *Front Neurol.* 2015; 6. doi: 10.3389/fneur.2015.00042
26. Zhu Y, Zhang L, Schmidt J, Gidday J. Glaucoma-induced degeneration of retinal ganglion cell soma and axons prevented by hypoxic preconditioning: A model of 'glaucoma tolerance'. *Mol. Med.* 2012; 18: 697–706. doi: 10.2119/2Fmolmed.2012.00050
27. Gidday J, Zhang L, Chiang CW, Zhu Y. Enhanced retinal ganglion cell survival in glaucoma by hypoxic preconditioning after disease onset. *Neurotherapeutics.* 2015; 12: 502–514. doi: 10.1007/s13311-014-0330-x
28. Belforte N, Sande PH, de Zavalía N, et al. Ischemic tolerance protects the rat retina from glaucomatous damage. *PLoS One.* 2011; 6. doi: 10.1371/journal.pone.0023763
29. Salido EM, Dorfman D, Bordone M, et al. Ischemic conditioning protects the rat retina in an experimental model of early type 2 diabetes. *Exp Neurol.* 2013; 240: 1–8. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.11.006
30. Kim DY, Jung SY, Kim CJ, Sung YH, Kim JD. Treadmill exercise ameliorates apoptotic cell death in the retinas of diabetic rats. *Mol Med Rep.* 2013; 7: 1745–1750. doi: 10.3892/mmr.2013.1439
31. Hanif AM, Lawson EC, Prunty M, et al. Neuroprotective effects of voluntary exercise in an inherited retinal degeneration mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56: 6839–6846. doi: 10.1167/jovs.15-16792
32. Dreixler JC, Shaikh AR, Alexander M, Savoie B, Roth S. Post-ischemic conditioning in the rat retina is dependent upon ischemia duration and is not additive with ischemic pre-conditioning. *Exp. Eye Res.* 2010; 91: 844–52. doi: 10.1016/j.exer.2010.06.015
33. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65 (2): 177–95. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.031
34. Brandli A, Johnston DM, Stone J. Remote ischemic preconditioning protects retinal photoreceptors: Evidence from a rat model of light-induced photoreceptor degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57: 5302–13. doi: 10.1167/jovs.16-19361
35. Bourne RR, Stevens GA, White RA, et al. Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2013; 1 (6): e339–49. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70113-X
36. Menon A, Vijayavenkataraman S. Novel vision restoration techniques: 3D bioprinting, gene and stem cell therapy, optogenetics, and the bionic eye. *Artif Organs.* 2022; 46 (8): 1463–74. doi: 10.1111/aor.14241
37. Cehajic-Kapetanovic J, Xue K, Martinez-Fernandez de la Camara C, et al. Initial results from a first-in-human gene therapy trial on X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in RPGR. *Nat Med.* 2020; 26 (3): 354–9. doi: 10.1038/s41591-020-0763-1
38. Zhang X, Tenerelli K, Wu S, et al. Cell transplantation of retinal ganglion cells derived from hESCs. *Restor Neurol Neurosci.* 2020; 38: 131–40. doi: 10.3233/RNN-190941
39. Suen HC, Qian Y, Liao J, et al. Transplantation of retinal ganglion cells derived from male germline stem cell as a potential treatment to glaucoma. *Stem Cells Dev.* 2019; 28 (20): 1365–75. doi: 10.1089/scd.2019.0060
40. Wu S, Chang KC, Nahmou M, Goldberg JL. Induced pluripotent stem cells promote retinal ganglion cell survival after transplant. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59 (3): 1571–76. doi: 10.1167/jovs.17-23648
41. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390 (10097): 849–60. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8
42. Kantor A, McClements ME, Peddle CF, et al. CRISPR genome engineering for retinal diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2021; 182: 29–79. doi: 10.1016/b.s.pmbts.2021.01.024
43. Gaub BM, Berry MH, Holt AE, Isacoff EY, Flannery JG. Optogenetic vision restoration using rhodopsin for enhanced sensitivity. *Mol Ther.* 2015; 23 (10): 1562–71. doi: 10.1038/mt.2015.121
44. Кирпичников М.П., Островский М.А. Оптогенетика и зрение. *Вестник Российской академии наук.* 2019; 89 (2): 125–30 [Kirpichnikov M.P., Ostrovskiy M.A. Optogenetics and vision. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk.* 2019; 89 (2): 125–30 (In Russ.)].
45. Gauvain G, Akolkar H, Chaffiol A, et al. Optogenetic therapy: high spatiotemporal resolution and pattern discrimination compatible with vision restoration in non-human primates. *Commun Biol.* 2021; 4: 125. doi: 10.1038/s42003-020-01594-w
46. Sahel JA, Boulanger-Scemama E, Pagot C, et al. Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nat Med.* 2021; 27: 1223–9. doi: 10.1038/s41591-021-01351-4
47. Lorber B, Hsiao WK, Martin KR. Three-dimensional printing of the retina. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016; 27 (3): 262–7. doi: 10.1097/ICU.0000000000000252
48. Larochelle RD, Mann SE, Ifantides C. 3D printing in eye care. *Ophthalmol Ther.* 2021; 10: 733–52. doi: 10.1007/s40123-021-00379-6
49. Wang V, Kuriyan AE. Optoelectronic devices for vision restoration. *Curr Ophthalmol Rep.* 2020; 8: 69–77. doi: 10.1007/s40135-020-00232-2
50. Niketeghad S, Pouratian N. Brain machine interfaces for vision restoration: The current state of cortical visual prosthetics. *Neurotherapeutics.* 2019; 16: 134–43. doi: 10.1007/s13311-018-0660-1
51. Trauzettel-Klosinski S. Rehabilitative techniques. *Handb Clin Neurol.* 2011b; 102: 263–78. doi: 10.1016/B978-0-444-52903-9.00016-9
52. Sahraie A, Trevethan CT, MacLeod MJ, et al. Increased sensitivity after repeated stimulation of residual spatial channels in blind-sight. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103 (40): 14971–6. doi: 10.1073/pnas.0607073103
53. Dehn LB, Piefke M, Toepper M, et al. Cognitive training in an everyday-like virtual reality enhances visual-spatial memory capacities in stroke survivors with visual field defects. *Top Stroke Rehabil.* 2020; 27 (6): 442–52. doi: 10.1080/10749357.2020.1716531
54. Zihl J, von Cramon D. Restitution of visual function in patients with cerebral blindness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1979; 42 (4): 312–22. doi: 10.1136/jnnp.42.4.312
55. Kasten E, Sabel BA. Visual field enlargement after computer training in brain-damaged patients with homonymous deficits: an open pilot trial. *Restor Neurol Neurosci.* 1995; 8 (3): 113–27. doi: 10.3233/RNN-1995-8302
56. Sabel BA, Henrich-Noack P, Fedorov A, Gall C. Vision restoration after brain and retina damage: the “residual vision activation theory”. *Prog Brain Res.* 2011; 192: 199–262. doi: 10.1016/B978-0-444-53355-5.00013-0
57. Kasten E, Poggel DA, Sabel BA. Computer-based training of stimulus detection improves color and simple pattern recognition in the defective field of hemianopic subjects. *J Cogn Neurosci.* 2000; 12 (6): 1001–12. doi: 10.1162/08999290051137530
58. Sabel BA, Gudlin J. Vision restoration training for glaucoma: a randomized clinical trial. *Jama Ophthalmology.* 2014; 132: 381–9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7963
59. Tarita-Nistor L, González EG, Markowitz SN, Steinbach MJ. Plasticity of fixation in patients with central vision loss. *Vis Neurosci.* 2009; 26: 487–94. doi: 10.1017/S0952523809990265
60. Plank T, Rosengarth K, Schmalhofer C, et al. Perceptual learning in patients with macular degeneration. *Front Psychol.* 2014; 5: 1189.
61. Maniglia M, Soler V, Cottureau B, Trotter Y. Spontaneous and training-induced cortical plasticity in MD patients: Hints from lateral masking. *Sci Report.* 2018; 8: 90. doi: 10.1038/s41598-017-18261-6
62. Vingolo EM, Cavarretta S, Domanico D, Parisi F, Malagola R. Microperimetric biofeedback in AMD patients. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2007; 32 (3–4), 185–89. doi: 10.1007/s10484-007-9038-6
63. Vingolo EM, Salvatore S, Limoli PG. MP-1 biofeedback: luminous pattern stimulus versus acoustic biofeedback in age related macular degeneration (AMD). *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2013; 38 (1): 11–6. doi: 10.1007/s10484-012-9203-4
64. Morales MU, Saker S, Amoaku WM. Bilateral eccentric vision training on pseudo vitelliform dystrophy with microperimetry biofeedback. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2014207969. doi: 10.1136/bcr-2014-207969
65. Shorgia G, Niro A, Tritto T, et al. Microperimetric biofeedback training after successful inverted flap technique for large macular hole. *J Clin Med.* 2020; 9: 556. doi: 10.3390/jcm9020556
66. Qian T, Xu X, Liu X, et al. Efficacy of MP-3 microperimeter biofeedback fixation training for low vision rehabilitation in patients with maculopathy. *BMC Ophthalmol.* 2022; 22: 197. doi: 10.1186/s12886-022-02419-6
67. Verdina T, Piaggi S, Ferraro V, et al. Efficacy of biofeedback rehabilitation based on visual evoked potentials analysis in patients with advanced age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 20886. doi: 10.1038/s41598-020-78076-w

Вклад авторов в работу: Н.В. Нероева — дизайн обзора, анализ литературы, редактирование статьи; М.В. Зуева — концепция обзора, анализ литературы, написание статьи; Л.А. Катаргина — концепция обзора, редактирование статьи; В.И. Котелин — сбор и анализ литературы, написание статьи; А.Н. Журавлева — анализ литературы, написание статьи; И.В. Цапенко — научное редактирование; Д.В. Фадеев — сбор и анализ литературы.

Authors' contribution: N.V. Neroeva — design, literature analysis, editing of the article; M.V. Zueva — concept, literature analysis, text writing; L.A. Katargina — concept, editing of the article; V.I. Kotelin — literature collection and analysis, writing of the article; A.N. Zhuravleva — literature analysis, writing of the article; I.V. Tsapenko — editing of the article; D.V. Fadeev — literature analysis.

Поступила: 08.11.2022. Переработана: 10.11.2022. Принята к печати: 14.11.2022

Originally received: 08.11.2022. Final revision: 10.11.2022. Accepted: 14.11.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Наталья Владимировна Нероева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0002-8480-0894

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

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора, ORCID 0000-0002-4857-0374

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

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-8381-2124

Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, главный специалист отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0002-0148-8517

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

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

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

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0002-8480-0894

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

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of eye pathology in children, deputy director, ORCID 0000-0002-4857-0374

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

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department, ORCID 0000-0001-8381-2124

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

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

For contacts: Marina V. Zueva, visionlab@yandex.ru