

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-74-81>



Фрактальная фототерапия: влияние на структуру и функцию сетчатки кролика с моделью атрофии ретиального пигментного эпителия

Д.В. Фадеев¹, Н.В. Нероева¹, М.В. Зуева¹ ✉, И.В. Цапенко¹, В.И. Котелин¹, Т.А. Павленко¹, О.В. Безнос¹,
Т.Д. Охочимская¹, П.А. Илюхин¹, Ю.С. Тимофеев²

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19,
Москва, 105062, Россия

² ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10,
Москва, 101990, Россия

Предполагается, что при дегенеративных заболеваниях сетчатки фотостимуляция сигналами фрактальной динамики активирует нейропластичность, повышая эффективность зрительной реабилитации. Ранее нами было показано положительное влияние фрактальной фототерапии (ФФ) на электроретинограмму (ЭРГ) здоровых кроликов и доказана безопасность для сетчатки длительных курсов фотостимуляции. **Цель работы** — изучение влияния ФФ на функциональную активность и морфологию сетчатки кроликов с моделью патологии сетчатки. **Материал и методы.** На обоих глазах 50 кроликов моделировали атрофию ретиального пигментного эпителия (РПЭ). Через 30 дней после введения бевацизумаба животные были разделены на две группы: основную и контрольную, по 25 животных в каждой. В основной группе курсы фотостимуляции проводили с помощью устройства для ФФ, в контрольной — с помощью ламп накаливания, создающих излучение постоянной интенсивности. В обеих группах проводили ежедневные 20-минутные сеансы световой стимуляции бинокулярно, 5 раз в неделю. ЭРГ и оптическую когерентную томографию сетчатки выполняли до и после курсов лечения длительностью неделя, 1 и 3 мес. **Результаты.** Показана безопасность длительных курсов ФФ для морфологии сетчатки животных с моделью атрофии РПЭ. Биохимические исследования содержания норадреналина и дофамина в слезе не выявили статистически значимых изменений по сравнению с исходными значениями на всех сроках наблюдения. В основной группе обнаружено небольшое положительное воздействие ФФ на палочковую ЭРГ через 5 сеансов ФФ и значительное повышение амплитуды транзистентной и стационарной паттерн-ЭРГ (ПЭРГ), наиболее выраженное после курса ФФ длительностью 1 мес. **Заключение.** Активирующее влияние ФФ на функциональное состояние ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) может свидетельствовать о целесообразности назначения курса ФФ длительностью до 1 мес (20 сеансов) при заболеваниях, сопровождающихся патологией ГКС, в то время как при патологии макулярной области, такой как возрастная макулярная дегенерация, для улучшения активности фоторецепторов и биполярных клеток, по-видимому, большую результативность следует ожидать от недельного курса ФФ, проводимого под контролем электроретинографии.

Ключевые слова: фрактальная фототерапия; кролики; модель атрофии пигментного эпителия сетчатки; электроретинография; морфология сетчатки; норадреналин; дофамин

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Фадеев Д.В., Нероева Н.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Котелин В.И., Павленко Т.А., Безнос О.В., Охочимская Т.Д., Илюхин П.А., Тимофеев Ю.С. Фрактальная фототерапия: влияние на структуру и функцию сетчатки кролика с моделью атрофии ретиального пигментного эпителия. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 74-81. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-74-81>

Fractal phototherapy: impact on the structure and function of the retina of rabbits with modelled retinal pigment epithelium atrophy

Denis V. Fadeev¹, Natalia V. Neroeva¹, Marina V. Zueva¹ ✉, Irina V. Tsapenko¹, Vladislav I. Kotelin¹, Tatyana A. Pavlenko¹, Olga V. Beznos¹, Tatyana D. Okhotsimskaya¹, Pavel A. Ilyukhin¹, Yury S. Timofeev²

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine, 10, Petroverigsky Lane St., 101990, Moscow, Russia
visionlab@yandex.ru

*It is believed that in degenerative diseases of the retina, photostimulation by fractal dynamics signals activates neuroplasticity, thereby increasing the efficiency of visual rehabilitation. Previously, we showed a positive effect of fractal phototherapy (FF) on the electroretinogram (ERG) of healthy rabbits and demonstrated the safety of long-term photostimulation courses for the retina. The **purpose** of this work is to study the effect of FF on the functional activity and morphology of the retina in rabbits with a model of retinal pathology. **Material and methods.** We modelled an atrophy of retinal pigment epithelium (RPE) on both eyes of 50 rabbits. 30 days after the administration of bevacizumab, the animals were divided into two groups of 25 animals each. In the main group, photostimulation was performed using a device for FF, while in the control group incandescent lamps were used that create radiation of constant intensity. In both groups, 20-minute binocular light stimulation sessions were performed daily, five times a week. ERG and optical coherence tomography of the retina were performed before and after courses of treatment which lasted 1 week, 1 and 3 months. **Results.** Long-term courses of FF were shown to be safe for the morphology of the retina of animals with the RPE atrophy model. In all periods of observation, biochemical studies revealed no statistically significant changes in the content of norepinephrine and dopamine in the tear as compared with baseline values. In the main group, a slight positive effect of FF on rod and cone ERG was found after 5 FF sessions, while a significant increase in the amplitude of the transient and steady-state pattern-ERG (PERG), most pronounced after a 1-month FF course, was observed. **Conclusions.** A positive effect of FF on the functional activity of retinal ganglion cells (RGC) may suggest that prescribing a course of FF lasting up to 1 month (20 sessions) in diseases accompanied by a pathology of RGC is advisable, whereas for patients with a pathology of the macular region, such as AMD, an effective improvement in the activity of photoreceptors and bipolar cells could probably be achieved through a 1-week course of FF, conducted under the control of electroretinography.*

Keywords: fractal phototherapy; rabbits; modelling the retinal pigment epithelium atrophy; retinal morphology; norepinephrine; dopamine

Conflict of interest: there is no conflict of interests.

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

For citation: Fadeev D.V., Neroeva N.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Kotelin V.I., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Okhotsimskaya T.D., Ilyukhin P.A., Timofeev Yu.S. Fractal phototherapy: impact on the structure and function of the retina of rabbits with modelled retinal pigment epithelium atrophy. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 74-81 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-74-81>

Нейродегенеративные заболевания сетчатки, такие как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), глаукома, диабетическая ретинопатия, остаются ведущими причинами слабовидения и слепоты в мире. Несмотря на определенные успехи в разработке новых методов терапии, лечение пока малоэффективно и носит симптоматический характер [1].

Сегодня большое внимание направлено на разработку методов реабилитации слабовидящих пациентов, основанных на пластичности зрительной системы. Однако потенциал пластичности ЦНС снижается с возрастом и при нейродегенеративных заболеваниях [2], что ослабляет действие любых технологий зрительной реабилитации, основанных на механизмах нейропластичности. Нейрональная пластичность относится к способности мозга и сенсорных систем адаптироваться к постоянно меняющемуся миру. Она наиболее ярко выражена на раннем этапе развития человека, но сохраняется в определенном качестве и у взрослых

людей. Пластические события возникают на различных уровнях ЦНС как следствие изменений во внешней и внутренней среде [3, 4]. Они включают изменения в схемах нейронных сетей и модуляцию силы синапсов, потерю синапсов и синаптогенез, миграцию нейронов, обрыв и рост нейритов и играют важную роль в развитии, обучении, памяти и восстановлении после травм и инсультов головного мозга [5, 6].

Мы предположили, что при дегенеративных заболеваниях сетчатки зрительная стимуляция сигналами фрактальной динамики будет реактивировать нейропластичность, повышая эффективность восстановления нарушенных нейронных связей в сетчатке и всей зрительной системе и тем самым результативность зрительной реабилитации [7, 8]. В настоящее время для защиты и восстановления структурно-функциональных свойств нервной ткани при нейродегенеративной офтальмопатологии идет поиск

немедикаментозных подходов к нейропротекции и нейро-реабилитации [9, 10]. В НМИЦ ГБ им. Гельмгольца разрабатывается методика стимуляционной терапии для коррекции зрительных функций, основанная на использовании оптических сигналов сложной структуры, имеющих фрактальную динамику [11–13]. Учитывая данные литературы, предполагаем, что для фрактальной фототерапии (ФФ) наиболее перспективными могут оказаться ритмические воздействия со средней фрактальной размерностью (FD) 1,3–1,5 [14]. В созданном в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца приборе ФФ-сигналы (флуктуации яркости) программируются на основе фрактальных функций Вейерштрасса с возможностью выбора FD от 1,2 до 1,8 [10, 11]. Ранее нами были выполнены электроретинографические, морфометрические и биохимические исследования у здоровых кроликов до и после курсов ФФ продолжительностью от 1 до 12 нед, которые показали отсутствие отрицательного воздействия даже трехмесячного курса ФФ на биоэлектрическую активность и морфологию сетчатки и дофаминергическую систему в глазу здорового животного. Кроме того, обнаружено положительное воздействие ФФ на электроретинограмму (ЭРГ) здоровых кроликов [15, 16].

ЦЕЛЬ работы — изучение воздействия низкоинтенсивной ФФ на функциональную активность и морфологию сетчатки кроликов с моделью патологии сетчатки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 50 кроликах (100 глаз) породы советская шиншилла (возраст — 2,5–3,0 мес и вес — 2,0–2,5 кг), на обоих глазах которых создавали модель атрофии ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и дегенерации сетчатки с использованием раствора бевацизумаба по разработанной технологии [17]. В субретинальное пространство на расстоянии 1,0–1,5 мм книзу от диска зрительного нерва с формированием субретинального пузыря вводили 0,01 мл раствора бевацизумаба, содержащего 0,025 мг препарата. Предоперационная подготовка животных включала внутримышечное введение 0,3 мл золетила 50 и 0,55 мл ксилазина 2 %, до операции также внутримышечно вводили 0,3 мл дексаметазона 0,4 % и 0,5 мл дицинона. Мидриаз достигался закапыванием тропикамида 0,8 % в комбинации с фенилэфрином 5 %. Перед операцией местно закапывали моксифлоксацин 0,5 % и алкаин 0,5 %. Предварительно выделяли глазные мышцы. В проекции плоской части цилиарного тела выполняли склеротомии сустановкой портов 23 Ga соответственно на 2, 10 и 5 ч. На 5 ч устанавливали ирригационную канюлю. Проводили частичную витрэктомию. Канюлю вводили через верхневисочный порт в субретинальное пространство на расстоянии 1,0–1,5 мм книзу от диска зрительного нерва. После правильного позиционирования кончика, который визуализировался побледнением сетчатки, медленно субретинально вводили раствор до образования пузыря диаметром 1 рд, который хорошо визуализировался хирургом с помощью операционного микроскопа. После хирургического вмешательства всем кроликам субконъюнктивально вводили раствор гентамицина и дексаметазона в дозе 3 мг/кг и 0,2 мг/кг соответственно. В последующие 7 дней в конъюнктивальную полость 3 раза в день закапывали 0,1 % дексаметазон.

Животные были разделены на 2 группы по 25 кроликов (опыт и контроль). Курсы лечения начинали через 30 дней после операции. Исследование проводили в соответствии с международными стандартами по использованию животных в доклинических исследованиях [18] и Принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) [19, 20]. Протоколы

исследования утверждены локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

В опытной группе бодрствующим животным без премедикации проводили ежедневные 20-минутные сеансы ФФ бинокулярно, 5 раз в неделю. В группе лечения ФФ использовалось мобильное устройство, создающее фрактальные флуктуации яркости на гомогенном экране на основе фрактальной функции Вейерштрасса — Мандельброта [13]. Учитывая последующие клинические испытания, мы изучили эффекты фрактальной оптической стимуляции у животных, используя безопасную интенсивность и FD, равную 1,4, что соответствует FD фракталов, имеющих максимальную эстетическую привлекательность [14]. Измеренная фактическая максимальная освещенность перед входом в глаза (на расстоянии 10–15 см от излучателя) составляла 8–12 люкс. В группе контроля проводили ежедневные 20-минутные сеансы терапии постоянным светом от лампы накаливания с аналогичными показателями освещенности (10–12 Лк).

Всем кроликам проводили электрофизиологические, биохимические и морфометрические исследования до и через 30 дней после операции, а также в динамике после курсов лечения различной длительности: на 7, 30 и 90-й дни эксперимента. Электроретинографию выполняли по международным стандартам ISCEV (с помощью приборов RETI-port/scan21, Roland Consult, Германия). Регистрировали скотопическую и фотопическую ганцфельд-ЭРГ [21, 22] и фотопические ритмические ЭРГ (РЭРГ) на частоту мельканий 8,3, 10, 12 и 24 Гц по методу [23] для оценки функции фоторецепторов и биполярных клеток сетчатки. Функциональную активность ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) оценивали по изменениям транзистентной и стационарной паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) на реверс черно-белых шахматных паттернов с угловыми размерами 16°, 0,8° и 0,3° [24].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки была предложена в качестве эталонного стандарта и базового метода визуализации для диагностики и определения атрофических изменений. ОКТ сетчатки выполняли на приборе Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Германия) по протоколам Line и Macular Map. ОКТ-исследование выполнено у 20 кроликов из общей группы животных, включенных в эксперимент.

Биохимические исследования включали измерение концентрации норадреналина и дофамина в слезе. Слезную жидкость отбирали утром с помощью фильтровальной бумаги. Кружки из фильтровальной бумаги диаметром 5 мм закладывали в нижний конъюнктивальный мешок на 5 мин, затем компоненты слезы элюировали физиологическим раствором в соотношении 50 мкл на 1 кружок, далее центрифугировали 10 мин при 3000 g. В элюате слезы проводили определение содержания норадреналина и дофамина методом иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp., США).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью стандартных пакетов прикладных программ MS Excel и Statistica 10 (TIBCO Software Inc., Version 13.3, США). Определяли среднее арифметическое значение, стандартную ошибку среднего арифметического, стандартное отклонение, а также медиану, минимальные и максимальные значения, значения верхнего и нижнего процентилей. Оценку достоверности различий (p) определяли параметрическими и непараметрическими методами с использованием t-критерия Стьюдента и, соответственно, U-критерия Манна — Уитни. Степень достоверности различий оценивали при критических пороговых значениях $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К 30-му дню после моделирования атрофии отмечалось существенное снижение толщины нейроэпителия (НЭ) в зоне атрофии, в основном за счет наружных слоев сетчатки и РПЭ (рисунок). Среднее снижение толщины составило 32,8 мкм. В дальнейшем на фоне проведения ФФ и в контрольной группе толщина сетчатки продолжала снижаться, т. е. наблюдалось усугубление атрофических изменений (статистически незначимо). Однако в контрольной группе изменения были более выражены. Дополнительное снижение толщины сетчатки к 90-му дню эксперимента по сравнению с исходным значением перед началом лечения в контрольной группе составило в среднем 14 мкм, тогда как в опытной группе — только 5 мкм. Качественный анализ томограмм не показал возникновения новых патологических ретинальных изменений в обеих группах.

В течение эксперимента проводили также анализ изменения диаметра зоны атрофии, который определяли в полуавтоматическом режиме с использованием Measure Circle. Измерительное кольцо располагалось по границе зоны атрофии. В контрольной группе отмечалось неуклонное увеличение диаметра зоны атрофии. В среднем на 90-й день эксперимента увеличение диаметра атрофии составило 564,2 мкм, в то время как в группе ФФ этот показатель увеличился только на 180,4 мкм (таблица).

Биохимические исследования на всех сроках наблюдения не выявили статистически значимых изменений содержания норадреналина и дофамина в слезе по сравнению с исходными значениями. Однако отмечено повышение уровня норадреналина в группе лечения ФФ к 90-му дню исследования по сравнению с группой контроля. Отрицательного воздействия ФФ на состояние симпатической нервной системы в глазу не обнаружено. Известно, что катехоламины участвуют в обеспечении нейропластичности ЦНС [25]. Хотя при данных режимах применения ФФ не оказала статистически значимого влияния на содержание норадреналина в слезе, найденная положительная тенденция может быть связана с активацией нейропластических процессов в сетчатке кроликов под действием ФФ.

Электроретинографические исследования, проведенные через 30 дней после инъекции бевацизумаба, показали умеренное снижение амплитуды большинства регистрируемых биопотенциалов сетчатки по сравнению с нормальными значениями, полученными до моделирования атрофии. Степень обнаруженных изменений значительно различалась среди кроликов, что было связано с формированием у животных ретинальной атрофии различной тяжести. Амплитуда b-волны палочковой ЭРГ в основной и контрольной группе снизилась на 8 и 14 % соответственно. В скотопической ЭРГ на яркий стимул после мо-

делирования атрофии РПЭ снизилась амплитуда a-волны, в среднем на 7,9 и 7,3 % в 1-й и 2-й группах соответственно. Эта точка исследования (30 дней после моделирования атрофии, до начала лечения) в обеих группах принята в качестве исходной для оценки влияния курсов фототерапии оптическими сигналами фрактальной динамики (в основной группе) и излучения с неизменяемой интенсивностью (в группе контроля).

После курса фототерапии в течение недели в обеих группах возросла пиковая латентность b-волны палочковой ЭРГ на слабый стимул, которая составляла в среднем 54,1 мс в основной и 56,6 мс — в контрольной группе. Удлинение латентности b-волны, отражающей замедление трансмиссии сигнала между нейронами 1-го и 2-го порядка, у кроликов контрольной группы наблюдалось также в скотопической ЭРГ на стандартный стимул. Поскольку по данным ОКТ и офтальмоскопических исследований атрофия сетчатки нарастала в течение всего периода наблюдения, менее выраженная отрицательная динамика пиковой латентности b-волн ЭРГ в основной группе свидетельствовала в пользу ФФ.

В палочковой ЭРГ на слабый стимул (0,01 кд·с/м²) среднее значение и медиана (М и Me) амплитуды b-волны снизились после операции (непосредственно перед началом лечения), в среднем на 9 и 20 % соответственно. В контрольной группе после моделирования атрофии ам-

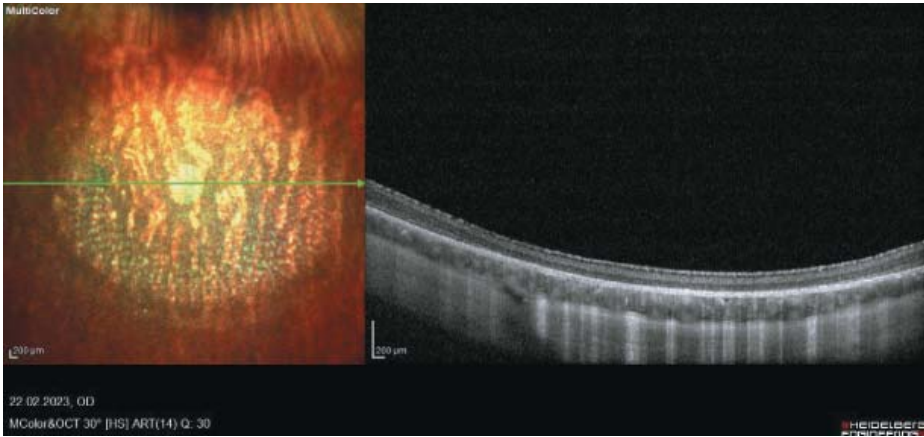


Рисунок. ОКТ сетчатки кролика после моделирования атрофии. Зона атрофии ассоциирована с дегенерацией наружных слоев нейроэпителия; визуализируются гиперрефлективные дорожки в субретинальном пространстве

Figure. OCT of rabbit retina after atrophy modeling. On OCT, the atrophy zone is associated with degeneration of the outer layers of the neuroepithelium; hyperreflective tracks are visualized in the subretinal space

Таблица. Изменение диаметра атрофии (мкм) в течение эксперимента (M ± SE)
Table. Change of atrophy diameter (µm) during the experiment (M ± SE)

Курс стимуляции Data set	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
0 (30 дней после операции) 0 (30 days after the surgery)	6896,8 ± 207,9	6679,5 ± 230,4
1 нед 1 week	7054,5 ± 218,5	7041,2 ± 318,6
1 мес 1 month	7074,3 ± 184,5	7117,1 ± 236,9*
3 мес 3 months	7077,2 ± 91,8*	7243,7 ± 621,7*

Примечание. * — статистически значимо по сравнению с данными до лечения (p < 0,05).
Note. * — statistically significant compared with the data before treatment (p < 0.05).

плитуда b-волны палочковой ЭРГ по значениям М и Me уменьшилась, в среднем на 16 и 17 %. Через неделю после начала фототерапии М и Me амплитуды b-волны возросли в среднем на 24 и 39 мкВ (на 15 и 29 %) соответственно, но положительный эффект исчезал при более длительных курсах ФФ (1 и 3 мес). Напротив, в контрольной группе амплитуда b-волны палочковой ЭРГ практически не изменялась на протяжении месяца эксперимента, но через 3 мес повысилась на 26 % по сравнению с исходными данными.

После 7-дневного курса ФФ в палочковой ЭРГ заметно возросла амплитуда b-волны (на 24 и 40 мкВ для значений М и Me), в отличие от группы контроля, где амплитуда палочковой ЭРГ практически не изменилась. Однако различие оказалось статистически недостоверным из-за значительной вариабельности исходных данных (до фототерапии). Более того, после 3-месячных курсов фотостимуляции в контрольной группе возросла амплитуда палочковой ЭРГ. Таким образом, положительный эффект ФФ на палочковую ЭРГ наблюдался только после короткого курса фототерапии (1 нед) и исчезал при длительности курса терапии 1 мес и более.

Амплитуда b-волны скотопической ЭРГ на стимул стандартной силы ($3,0 \text{ кд} \cdot \text{с}/\text{м}^2$) через 30 сут после инъекции бевацизумаба в обеих группах практически не изменилась после операции по сравнению с фоновыми значениями до моделирования атрофии (с временным угнетением ЭРГ при длительности курса ФФ 1 мес), т. е. формирование очага атрофии сетчатки диаметром менее 6700–6900 мкм первоначально незначительно влияло на ЭРГ.

На фоне фотостимуляции для скотопической ЭРГ на стимул стандартной силы происходило небольшое возрастание амплитуды b-волны после 1 нед ФФ, однако лучшая динамика наблюдалась в контрольной группе кроликов. Ее амплитуда увеличилась, соответственно, на 4,5 % в группе ФФ и на 14,7 % при освещении светом постоянной интенсивности.

Снижение амплитуды a-волны после моделирования атрофии РПЭ может отражать ухудшение метаболической поддержки фоторецепторов со стороны РПЭ. В группе ФФ после недельного курса фототерапии a-волна увеличилась в большей степени, чем в контрольной группе, восстановившись почти до фонового уровня (нормы), зарегистрированного до моделирования атрофии. Амплитуда a-волны составляла 124,3 мкВ на 7-й день лечения при значении до операции 126,3 мкВ. При удлинении курса ФФ до 1 мес амплитуда a-волны снизилась на 15,7 % по сравнению с исходными данными после операции. В контрольной группе амплитуда a-волны скотопической ЭРГ на яркую вспышку после месячного курса лечения имела худшую динамику по сравнению с группой ФФ, но она возросла на 13,9 % на отдаленных сроках эксперимента (через 3 мес).

Таким образом, динамика скотопической ЭРГ может говорить о наличии небольшого положительного влияния короткого курса ФФ продолжительностью 1 нед на функциональную активность сетчатки — функцию палочковых фоторецепторов и биполярных клеток, но она также свидетельствует о нецелесообразности назначения длительного курса ФФ, превышающего 1 мес, при выраженной атрофии сетчатки.

Пиковая латентность b-волны фотопической (колбочковой) ЭРГ в обеих группах не изменялась в течение всего периода наблюдения. Амплитуда b-волны колбочковой ЭРГ повышалась на 6 и 11 мкВ в 1-й и 2-й группах при недельной продолжительности курсов ФФ и стимуляции светом постоянной интенсивности и снова уменьшалась на сроках

эксперимента 1 и 3 мес. Амплитуда a-волны незначительно возрастала после месячного курса ФФ (на 12,3 % по сравнению с данными после операции) и снижалась через 3 мес. В контрольной группе полностью отсутствовал какой-либо эффект фотостимуляции на всех сроках наблюдения.

Стандартная фотопическая РЭРГ на 30 Гц у кроликов контрольной группы не изменялась на сроках 1 нед и 1 мес, а к концу срока наблюдения (90 сут) даже снизилась на 10 % (различие статистически значимо). Напротив, в опытной группе амплитуда b-волны колбочковой ЭРГ несколько возросла (в среднем на 7,6 %).

С другой стороны, у кроликов опытной группы, получавших курсы ФФ, отмечено небольшое, но статистически значимое уменьшение амплитуды РЭРГ на мелькания частотой 8,3 и 10 Гц после курсов ФФ длительностью 1 и 3 мес. РЭРГ на 12 Гц угнеталась на 14,5 % только при длительности курса ФФ 3 мес. У животных, получавших облучение светом постоянной интенсивности, амплитуда низкочастотной РЭРГ на мелькания частотой 8, 3, 10, 12 и 24 Гц практически не изменялась. Однако, в отличие от основной группы, у кроликов контрольной группы амплитуда РЭРГ на мелькания частотой 8,3 и 10 Гц существенно снизилась после моделирования атрофии до начала лечения (на 14,1 и 14,3% соответственно) по сравнению с данными до операции, и наблюдаемое через неделю от начала терапии возрастание амплитуды РЭРГ не приближало ее к данным до хирургии. Таким образом, в обеих группах продолжалось угнетение ритмических ответов сетчатки, связанное с атрофией РПЭ.

Эти данные свидетельствуют о том, что у пациентов с очаговой патологией сетчатки целесообразно проводить сеансы ФФ под контролем электроретинографии, используя в качестве критерия оптимальности схемы фототерапии амплитуду низкочастотной РЭРГ на 8,3 и 10 Гц. При снижении амплитуды РЭРГ необходимо корректировать дозу и кратность сеансов фотостимуляции. Мы также можем отметить целесообразность выбора первого курса ФФ при его назначении у больных с ретинальной патологией длительностью 1 нед с последующей индивидуальной коррекцией схемы фотостимуляции.

Необходимо отметить, что создаваемый очаг атрофии РПЭ, затрагивающий только часть сетчатки кролика, не может значительно влиять на суммарную ретинальную активность — общую ЭРГ, регистрируемую при ганцфельд-стимуляции с равномерным засветом большой площади сетчатки. Этот фактор также объясняет наблюдаемые нами неярко выраженные эффекты фототерапии. Поскольку в динамике волн ганцфельд-ЭРГ практически все различия между исходными данными и показателями после курсов фотостимуляции различной длительности в обеих группах были статистически недостоверными, исследование данной модели атрофии РПЭ позволяет говорить о тенденции изменений электрической активности фоторецепторов и биполярных клеток сетчатки, вызванной ФФ, но не о четко выявленных закономерностях.

Более выраженные изменения наблюдались для транзистентной и стационарной ПЭРГ на реверсивный паттерн.

В опытной группе стабильное возрастание амплитуд волн P50 и N95 транзистентных ПЭРГ обнаружено после курсов ФФ длительностью 1, 4 и 12 нед. Изменения были статистически значимым для N95-компонента в ответах на реверс паттернов $0,8^\circ$ ($p = 0,005$, $p = 0,0034$ и $p = 0,017$ соответственно). Амплитуда волн ПЭРГ возрастала на 30–50 % от их значений до начала курса лечения. Эффект был наименее выражен для ПЭРГ на самый мелкий паттерн $0,3^\circ$, для которого

возрастание амплитуды пика P50 наблюдалось после курсов ФФ 4 и 12 нед (на 27 и 19 %), а для пика N95 — только после 3-месячного курса ФФ (в среднем на 37 %). Напротив, в контрольной группе на всех сроках наблюдения отсутствовали значимые изменения амплитуды волн транзистентной ПЭРГ на реверсивный паттерн с угловыми размерами 16° и 0,3°, а для стимула 0,8° отмечено возрастание амплитуды волны P50 ПЭРГ (в среднем на 32,3 % по сравнению с исходными данными) только после недельного курса лечения светом постоянной интенсивности.

Стационарная ПЭРГ после курсов ФФ разной длительности изменялась еще более значительно. Обнаружено высокостатистически значимое возрастание ее амплитуды — до 1,5–2,0 раза от исходных значений. Терапевтический эффект документирован для ПЭРГ-ответов на реверс паттернов всех угловых размеров. Наибольшие изменения отмечены для стимула 16° после 1 и 3 мес фототерапии ($p = 0,013$ и $p = 0,0004$), для стимула 0,8° — после курсов ФФ длительностью 7 дней и 3 мес ($p = 0,006$ и $p = 0,0007$) и для мелкого паттерна 0,3° — через 1 и 3 мес лечения ($p = 0,018$ и $p = 0,0003$).

Динамика стационарной ПЭРГ в опытной группе существенно отличалась от изменений, наблюдаемых в группе контроля. У животных контрольной группы происходило небольшое достоверное повышение амплитуды ответа (на 13 %, $p = 0,04$) после недельного курса фотостимуляции для ответов на крупный паттерн 16°, а также статистически значимое возрастание амплитуды ПЭРГ после курса длительностью 3 мес для паттернов 0,8° и 0,3° (на 33 и 43,4 % соответственно, $p = 0,012$ и $p = 0,00008$).

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом активирующем влиянии ФФ на функциональную активность ГКС и целесообразности назначения курса ФФ для пациентов с патологией ГКС продолжительностью до 4 нед (20 сеансов).

Таким образом, описанная нами динамика ЭРГ показывает закономерности изменения биопотенциалов сетчатки после курсов ФФ, которые характерны для выбранной модели ретинальной патологии. Знание этих закономерностей может служить основанием для выбора режима ФФ в клинике и в будущих научных исследованиях. В нашей работе у кроликов с моделью атрофии РПЭ мы получили факты, свидетельствующие об умеренном селективном воздействии ФФ на b-волну скотопической ганцфельд-ЭРГ, причем только для короткого курса длительностью 1 нед, а также о значительном по силе и статистически значимом влиянии ФФ на ПЭРГ, которое было максимальным при длительности курса ФФ 1 мес.

Отметим, что, основываясь только на известных достижениях нейробиологии, невозможно обосновать и предвидеть, при какой длительности курса ФФ (и почему) ожидается его наилучшее воздействие на фоторецепторы, биполярные клетки, ГКС или другие клеточные элементы сетчатки. Невозможно предсказать, как поведет себя ЭРГ при удлинении курса фотостимуляции. Более того, определение не только безопасности, но и характера отклика сетчатки на любое новое терапевтическое воздействие, ее динамики является одной из целей экспериментальных исследований на животных.

Результаты нашего исследования, с учетом современных знаний об источниках генерации биопотенциалов, избирательно реагирующих на фрактальную оптическую стимуляцию, позволяют заключить, что в клинических условиях целесообразно назначать однонедельный курс ФФ пациентам с ретинальной патологией, связанной с на-

рушением функции нейронов наружного и внутреннего ядерного слоя сетчатки (фоторецепторы и биполярные клетки), и курс ФФ длительностью 4 нед — пациентам с нейродегенеративными заболеваниями сетчатки, связанными с дисфункцией ГКС.

Говоря о предполагаемых механизмах этих эффектов, можно предположить, что влияние ФФ на синаптическую и дендритную пластичность на уровне наружного плексиформного слоя (источник генерации b-волны ЭРГ) менее значительно, чем на уровне внутреннего плексиформного слоя (активность ГКС — источник ПЭРГ).

Кроме того, известно, что низкоинтенсивная прерывистая фотостимуляция индуцирует расширение диаметра сосудов сетчатки и усиление ретинального кровотока [26] и кровотока в диске зрительного нерва [27]. С другой стороны, ритмическая фотостимуляция активирует нейроны, приводя к кратковременному возрастанию их клеточного метаболизма, что в свою очередь повышает их потребность в кровоснабжении, регулируемом глиальными клетками Мюллера [28]. Изменение активности нейронов сетчатки всегда сопровождается изменениями кровотока в сосудистой сети сетчатки и *vice versa* [29–31]. Поэтому различия в динамике активности биполярных клеток сетчатки и ГКС после ФФ различной длительности могут быть связаны также со спецификой изменения кровотока сетчатки во времени [9].

Необходимо также обратить внимание на то, что динамика ЭРГ после курсов ФФ различается у здоровых животных и кроликов с моделью атрофии РПЭ.

Ранее в исследованиях кроликов с интактной сетчаткой нами было документировано позитивное воздействие ФФ на ретинальную функцию, заключавшееся в статистически значимом повышении амплитуды низкочастотных РЭРГ, укорочении пиковой латентности и возрастании амплитуды b-волны скотопической и фотопической ЭРГ [15, 16]. При этом у здоровых кроликов, в отличие от динамики ЭРГ животных с моделью атрофии РПЭ, влияние ФФ на ПЭРГ, отражающей активность ГКС, было гораздо менее выраженным, чем на те биопотенциалы, в источниках генерации которых доминирует вклад активности фоторецепторов. Таким образом, не следует ожидать единую для всех клинических ситуаций динамику ЭРГ при назначении ФФ. Эффект, несомненно, будет зависеть от этиологии заболевания и его тяжести, и режим фототерапии до накопления достаточных данных по каждой патологии должен корректироваться с учетом индивидуальных данных ЭРГ. В эксперименте у кроликов с моделью атрофии РПЭ, индуцированной введением в субретинальное пространство бевацизумаба, обнаружены особенности изменения биоэлектрической активности сетчатки после курсов ФФ разной длительности по сравнению со здоровой сетчаткой, которые позволяют рекомендовать индивидуальные режимы фотостимуляции в зрительной реабилитации больных ВМД и патологии зрительного нерва под контролем электроретинографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты морфометрического исследования свидетельствуют о безопасности для морфологии сетчатки животных с ее патологией длительных курсов ФФ. В исследовании кроликов с моделью атрофии РПЭ установлены особенности воздействия фрактальной стимуляции на биоэлектрическую активность сетчатки, которые отличаются от ранее выявленных нами закономерностей для здоровой сетчатки и могут быть характерными для выбранной

модели очаговой ретиальной патологии. По сравнению с контрольной группой кроликов с моделью атрофии, которая подвергалась фотостимуляции светом постоянной интенсивности, в опытной группе обнаружено небольшое положительное воздействие ФФ на палочковую ЭРГ для короткого курса фототерапии продолжительностью 1 нед и значительное повышение амплитуды транзентной и стационарной ПЭРГ, наиболее выраженное после курса ФФ длительностью 1 мес. Активирующее влияние ФФ на функциональную активность ГКС может свидетельствовать о целесообразности назначения курса ФФ длительностью до 1 мес (20 сеансов) при заболеваниях, сопровождающихся патологией ГКС, в то время как для пациентов с патологией макулярной области, такой как ВМД, для улучшения активности фоторецепторов и биполярных клеток, по-видимому, следует ожидать большую результативность от курса ФФ длительностью 1 нед, проводимого под контролем электроретинографии.

Литература/References

- Zhang X, Li S, Tang Y, Guo Y, Gao S. Intractable ocular diseases and treatment progress. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2020 Aug 14; 21 (6): 236. doi: 10.1208/s12249-020-01774-1
- Gilbert CD, Li W. Adult visual cortical plasticity. *Neuron*. 2012; 75 (2): 250–64. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.030
- Pascual-Leone A, Freitas C, Oberman L, et al. Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topogr*. 2011; 24 (3–4): 302–15. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0196-8>
- Maya-Vetencourt J.F., Origlia N. Visual cortex plasticity: a complex interplay of genetic and environmental influences. *Neural Plast*. 2012; 2012: 631965. doi: 10.1155/2012/631965
- Black JE. How a child builds its brain: some lessons from animal studies of neural plasticity. *Prev Med*. 1998; 27 (2): 168–71. <https://doi.org/10.1006/pmed.1998.0271>
- Foehring RC, Lorenzon NM. Neuromodulation, development and synaptic plasticity. *Canadian Journal of Experimental Psychology (Revue canadienne de psychologie expérimentale)*. 1999; 53 (1): 45–61. <https://doi.org/10.1037/h0087299>
- Zueva MV. 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
- Zueva MV. 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>
- Зуева М.В., Котелин В.И., Нероева Н.В., Фадеев В.В., Манько О.М. Проблемы и перспективы новых методов световой стимуляции в зрительной реабилитации. *Сенсорные системы*. 2023; 37 (2): 93–118. [Zueva M.V., Kotelin V.I., Neroeva N.V., Fadeev V.V., Manko O.M. Problems and prospects of new methods of light stimulation in visual rehabilitation. *Sensory systems*. 2023; 37 (2): 93–118 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0235009223020075>
- Нероева Н.В., Зуева М.В., Катаргина Л.А. и др. Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки. Часть 2: Методы кондиционирующей терапии и проблемы максимизации пластичности сетчатки. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (3): 165–72. [Neroeva N.V., Zueva M.V., Katargina L.A., et al. Modifying treatment for degenerative retinal diseases. Part 2: Methods of conditioning therapy and problems 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>
- Зуева М.В., Каранкевич А.И. Стимулятор сложноструктурированными оптическими сигналами и способ его использования. Патент РФ № 2680185/2019. [Zueva M.V., Karankevich A.I. Stimulator of complex optical signals and the method of its use. RF Patent # 2680185/2019 (In Russ.)]
- Нероев В.В., Зуева М.В., Манахов П.А. и др. Способ улучшения функциональной активности зрительной системы с помощью фрактальной фототерапии с использованием стереоскопического дисплея. Патент РФ № 2773684 C1 от 07.06.2022, Бюлл. № 16. [Neroev V.V., Zueva M.V., Manakhov P.A., et al. Method for improving the functional activity of the visual system using fractal phototherapy using a stereoscopic display. Patent RU # 2773684 C1, 07.06.2022 Bull. # 16 (In Russ.)].
- Нероев В.В., Зуева М.В., Нероева Н.В. и др. Устройство для фрактальной фотостимуляции зрительной системы. Патент RU 211969 U1 от 30.06.2022, бюлл. № 19. [Neroev V.V., Zueva M.V., Neroeva N.V., et al. Device for fractal photostimulation of the visual system. Date of publication: 30.06.2022 Bull. # 19 (In Russ.)].
- Taylor RP, Spehar B, Wise JA, 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
- Нероев В.В., Зуева М.В., Нероева Н.В. и др. Воздействие фрактальной зрительной стимуляции на здоровую сетчатку кролика: функциональные, морфометрические и биохимические исследования. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (3): 99–111. [Neroev V.V., Zueva M.V., Neroeva N.V., et al. Impact of fractal visual stimulation on healthy rabbit retina: functional, morphometric and biochemical studies. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (3): 99–111 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-99-111>
- Neroev VV, Zueva MV, Neroeva NV, et al. Changes in functional activity of rabbit's retina during flicker photostimulation with scale-free dynamics. *Int J Clin Med Bioeng (IJCMB)*. 2022; 2 (2): 1–19. <https://doi.org/10.35745/ijcmb2022v02.02.0001>
- Нероева Н.В., Нероев В.В., Илюхин П.А. и др. Моделирование атрофии ретиального пигментного эпителия. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (4): 58–63. [Neroeva N.V., Neroev V.V., Ilyukhin P.A., et al. Modeling the atrophy of retinal pigment epithelium. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (4): 58–63 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-58-63
- ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Visual Research. Available at: http://www.arvo.org/about_arvo/policies/statement_for_the_use_of_animals_in_ophthalmic_and_visual_research/, Accessed 30 Oct 2016
- 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/oecdserieson-principlesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>
- Srinivasan K, Tikoo K, Jena GB. Good Laboratory Practice (GLP) requirements for preclinical animal studies. In: Nagarajan P, Gudde R, Srinivasan R, eds. *Essentials of laboratory animal science: Principles and practices*. Springer: Singapore, 2021.
- Gjörloff 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
- McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, 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>
- Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В. и др. Топографическая диагностика нарушений ретиальной функции при регматогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот. *Российский офтальмологический журнал*. 2009; 1 (2): 18–23. [Zueva M.V., Neroev V.V., Tsapenko I.V., et al. Topographic diagnosis of retinal dysfunction in case of rhegmatogenous retinal detachment by the rhythmic ERG method of a wide range of frequencies. *Russian ophthalmological journal*. 2009; 1 (2): 18–23 (In Russ.)].
- Bach M, Brigell MG, 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>
- Marzo A, Bai J, Otani S. Neuroplasticity regulation by noradrenaline in mammalian brain. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2009; 7 (4): 286–95. doi: 10.2174/157015909790031193
- Polak K, Schmetterer L, Riva CE. Influence of flicker frequency on flicker-induced changes of retinal vessel diameter. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43 (8): 2721–6.
- Riva CE, Falsini B, Logean E. Flicker-evoked responses of human optic nerve head blood flow: luminance versus chromatic modulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42 (3): 756–62.
- Reichenbach A, Bringmann A. New functions of muller cells. *Glia*. 2013; 61 (5): 651–78. <https://doi.org/10.1002/glia.22477>
- Falsini B, Riva CE, Logean E. Flicker-evoked changes in human optic nerve blood flow: relationship with retinal neural activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43: 2309–16.
- Riva CE, Logean E, Falsini B. Temporal dynamics and magnitude of the blood flow response at the optic disk in normal subjects during functional retinal flicker stimulation. *Neurosci Lett*. 2004; 356 (2): 75–8. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.08.069>
- Noonan JE, Lamoureux EL, Sarossy M. Neuronal activity-dependent regulation of retinal blood flow. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 43: 673–82. <https://doi.org/10.1111/ceo.12530>

Вклад авторов в работу: Д.В. Фадеев — электроретинографические исследования, научный анализ; Н.В. Нероева — анализ данных, научное редактирование; М.В. Зуева — концепция, научный анализ, написание текста; И.В. Цапенко — электроретинографические исследования; В.И. Котелин — описание данных электроретинографии; Т.А. Павленко, О.В. Безнос — сбор и анализ данных биохимических исследований; Т.Д. Охотимская — сбор и анализ данных морфометрических исследований; П.А. Илюхин — моделирование атрофии пигментного эпителия сетчатки; Ю.С. Тимофеев — статистический анализ данных.

Author's contribution: D.V. Fadeev — electroretinographic studies, scientific analysis; N.V. Neroeva — data analysis, scientific editing; M.V. Zueva — concept, scientific analysis, text writing; I.V. Tsapenko — electroretinographic studies; V.I. Kotelin — description of electroretinography data; T.A. Pavlenko, O.V. Beznos — collection and analysis of biochemical research data; T.D. Okhotsimskaya — collection and analysis of morphometric research data; P.A. Ilyukhin — modeling of retinal pigment epithelium atrophy; Yu.S. Timofeev — statistical data analysis.

Поступила: 16.11.2023. Переработана: 19.11.2023. Принята к печати: 20.11.2023

Originally received: 16.11.2023. Final revision: 19.11.2023. Accepted: 20.11.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

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

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

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, и. о. начальника отдела патофизиологии и биохимии, старший научный сотрудник, ORCID 0000-0001-8032-4248

Ольга Валерьевна Безнос — врач клинической лабораторной диагностики отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-7557-4955

Татьяна Дмитриевна Охотимская — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0003-1121-4314

Павел Андреевич Илюхин — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0001-9552-6782

ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, Москва, 101990, Россия

Юрий Сергеевич Тимофеев — руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID 0000-0001-9305-6713

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

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

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

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

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

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

Tatyana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., acting head and senior researcher of the department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-8032-4248

Olga V. Beznos — doctor of clinical laboratory diagnostics, department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-7557-4955

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

Pavel A. Ilyukhin — Cand. of Med. Sci., researcher, department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0001-9552-6782

National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine, 10, Petroverigsky Lane St., 101990, Moscow, Russia

Yury S. Timofeev — head of the laboratory for the study of biochemical risk markers of CNCD, department of fundamental and applied aspects of obesity, ORCID 0000-0001-9305-6713

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